WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Metody ilościowego oznaczania środków leczniczych

Pod redakcją Tomasza Pawińskiego

Warszawa 2020

Autorzy:
Dr hab. n. farm. Tomasz Pawiński
Mgr chem. Magdalena Bodnar-Broniarczyk
Dr n. farm Anna Goldnik
Dr n. farm. Monika Grudzień
Dr n. farm. Paweł Jaworski
Dr n. farm. Dorota Marszałek
Dr n. farm. Elżbieta Pirianowicz-Chaber
Dr n. farm. Grażyna Rostafińska-Suchar
Mgr farm. Aleksander Somogi
Dr n. farm. Marzanna Strupińska
Dr n. farm. Iwona Szlaska
Dr n. farm. Iwona Winiecka
Dr n. farm. Paweł Żero

Recenzent:
Prof. dr hab. n. farm. Piotr Wroczyński

Wydano za zgodą Senackiej Komisji ds. Informacji Naukowej i Wydawnictw WUM

ISBN 978-83-60565-…-…

Wydrukowano w Oficynie Wydawniczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Zam. …../2020 nakład 160 egz. tel. (22) 5720 327
e-mail: oficynawydawnicza@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl/oficynawydawnicza

Wstęp

Analiza ilościowa środków leczniczych to ważny dział nauk farmaceutycznych, bez którego nie sposób sobie wyobrazić badań nad wprowadzaniem do lecznictwa i kontrolą aktualnie stosowanych w terapii leków. Specyfika analizy środków leczniczych wymaga ciągłej aktualizacji wiedzy, zwłaszcza w oparciu na najnowszych procedurach dotyczących oznaczania poszczególnych leków, zawartych w ostatnich wydaniach europejskiej i polskiej *Farmakopei* .

Skrypt zawiera wykaz preparatów w większości farmakopealnych, ułożonych według klasyfikacji terapeutyczno-chemicznej. Przedstawiając poszczególne środki lecznicze zwrócono szczególną uwagę na ich wzory strukturalne i sumaryczne wraz z nazwą międzynarodową i chemiczną zgodną z wytycznymi IUPAC. Kolejno zamieszczono szczegółowe przepisy oznaczania znajdujące się w cytowanym piśmiennictwie. Równocześnie zawarte w wykazie publikacje mają ułatwić pogłębienie wiedzy studentów z zakresu poszczególnych metod.

W pierwszym rozdziale zostały omówione metody stosowane w analizie ilościowej do oznaczania substancji leczniczych. Starano się przy tym wyjaśnić zasady, na których poszczególne oznaczenia są oparte podając schemat reakcji wraz z wyjaśnieniem jego mechanizmu, bowiem sam przepis oznaczenia nie stanowiłby wystarczającej pomocy dydaktycznej dla niedoświadczonego studenta. Dlatego wytłumaczenie mechanizmu zachodzącej reakcji z towarzyszącym mu opisem praktycznego wykonania zadania wydaje się być połączeniem, które będzie nie tylko źródłem wiadomości teoretycznych, ale również kompendium wiedzy ułatwiającym praktyczne wykonanie oznaczenia.

Oddając ten skrypt do rąk studentów III roku studiujących farmację ufamy, że będzie on cennym narzędziem dydaktycznym w nauce „Chemii leków", okaże się również pomocny dla analityków i diagnostów laboratoryjnych zajmujących się analizą środków leczniczych i leków.

Zwracamy się z prośbą do wszystkich, którzy będą korzystali ze skryptu, o przekazanie nam ewentualnych uwag i spostrzeżeń, cennych przy przygotowywaniu kolejnych jego wydań. Jednocześnie życzymy wszystkim otrzymywania precyzyjnych i dokładnych wyników oznaczeń z użyciem metod opisanych w tej pracy.

Autorzy

Spis treści

1. OGÓLNY PRZEGLĄD METOD STOSOWANYCH W ANALIZIE ILOŚCIOWEJ DO OZNACZANIA SUBSTANCJI LECZNICZYCH 7

1.1 Alkacymetria 7
1.1.1 Acydymetria 12
1.1.2 Alkalimetria 16
1.2 Argentometria 18
1.3 Kompleksometria 19
1.4 Bromianometria 24
1.5 Cerometria 28
1.6 Jodometria 28
1.7 Azotynometria 29
1.8 Manganometria 33
1.9 Oznaczanie azotu – metoda J. Kjeldahla 33

2. LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY (OUN) 35

2.1 Leki uspokajające i nasenne 35
2.2 Leki znieczulające ogólnie (anestetyki) 51
2.3 Leki przeciwpadaczkowe (leki przeciwdrgawkowe) 55
2.4 Leki psychotropowe 63
2.4.1 Leki anksjolityczne (przeciwlękowe, ataraktyczne) 63
2.4.2 Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyczne) 72
2.4.3 Leki przeciwdepresyjne (tymoleptyczne) 86
2.4.4 Środki psychostymulujące (psychoanaleptyki, środki psychotonizujące) 92
2.5 Leki analeptyczne (leki cucące) 93
2.6 Leki nootropowe (neurotropowe, psychoenergizujące) 97
2.7 Leki przeciwdemencyjne (przeciw otępieniu starczemu) 98
2.8 Leki stosowane w chorobie Parkinsona 99

3. ŚRODKI LECZNICZE O DZIAŁANIU PRZECIWBÓLOWYM ORAZ PRZECIWZAPALNYM I PRZECIWREUMATYCZNYM 101

3.1 Leki opioidowe – ligandy receptorów opioidowych 101
3.2 Niesteroidowe leki przeciwbólowe 109
3.2.1 Pochodne p-aminofenolu 109
3.2.2 Pochodne pirazolinonu 111
3.3 Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) 112
3.3.1 Kwasy karboksylowe 113
3.3.2 Pochodne pirazolidynodionu 126
3.3.3 Oksykamy – pochodne kwasów enolowych 127
3.3.4 Inne 128

4. LEKI MIEJSCOWO ZNIECZULAJĄCE 130
5. LEKI ZWIOTCZAJĄCE MIĘŚNIE SZKIELETOWE 139
6. ŚRODKI LECZNICZE DZIAŁAJĄCE NA AUTONOMICZNY (WEGETATYWNY) UKŁAD NERWOWY 142

6.1 Środki lecznicze pobudzające układ sympatyczny – adrenomimetyki (sympatykomimetyki) 142
6.2 Środki lecznicze hamujące układ współczulny-adrenolityki (sympatykolityki) 154
6.3 Środki lecznicze pobudzające układ przywspółczulny-leki cholinergiczne (parasympatykomimetyki) 164
6.4 Środki lecznicze hamujące układ przywspółczulny – leki cholinolityczne (parasympatykolityki) 168

7. LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD KRĄŻENIA 172

7.1 Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym 172
7.1.1 Diuretyki 173
7.1.2 Inhibitory konwertazy angiotensyny 179
7.1.3 Antagoniści receptora angiotensyny 182
7.1.4 Inhibitory reniny 184
7.1.5 Blokery kanałów wapniowych 185
7.1.6 Leki bezpośrednio rozszerzające tętniczki 189
7.1.7 Agoniści receptora imidazolowego 191

7.2 Leki stosowane w stanach obniżonego ciśnienia 191
7.3 Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca 193
7.3.1 Azotany organiczne 194
7.3.2 Leki hipolipemiczne 194
7.3.3 Leki przeciwpłytkowe (antyagregacyjne) 196
7.3.4 Leki cytoprotekcyjne 196

7.4 Leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca 197
7.5 Leki stosowane w zaburzeniach krążenia obwodowego 202
7.6 Leki stosowane w niewydolności serca 204

8. LEKI PRZECIWHISTAMINOWE 205

8.1 Leki pierwszej generacji 206
8.2 Leki drugiej generacji 210

9. LEKI STOSOWANE W CHOROBACH UKŁADU ODDECHOWEGO 214

9.1 Leki przeciwkaszlowe 214
9.1.1 Leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym 214
9.1.2 Leki przeciwkaszlowe o działaniu obwodowym 217

9.2 Leki wykrztuśne i sekretolityczne 217
9.2.1 Leki wykrztuśne 217
9.2.2 Leki sekretolityczne 219

9.3 Leki przeciwastmatyczne 225
9.3.1 Leki rozszerzające oskrzela 226
9.3.2 Leki hamujące uwalnianie mediatorów stanu zapalnego 234
9.3.3 Antagoniści receptorów leukotrienowych i inhibitory syntezy leukotrienów 235

10. LEKI STOSOWANE W CHOROBACH UKŁADU POKARMOWEGO 237

10.1 Leki pobudzające wydzielanie soku żołądkowego 237
10.2 Leki stosowane w chorobie wrzodowej 238
10.2.1 Leki zmniejszające stężenie kwasu solnego w żołądku 238
10.2.2. Leki osłaniające 248

10.3 Leki przeczyszczające 250
10.3.1 Leki przeczyszczające działające na drodze fizycznej 250
10.3.2 Leki przeczyszczające działające na drodze chemicznej 251

10.4 Leki przeciwbiegunkowe 252
10.5 Leki stosowane w przewlekłych chorobach zapalnych jelit 256

11. LEKI DZIAŁAJĄCE NA DROBNOUSTROJE 260

11.1 Chemioterapeutyki 260
11.1.1 Chemioterapeutyki stosowane w chorobach bakteryjnych 261
11.1.2 Leki przeciwwirusowe 291
11.1.3 Leki przeciwgrzybicze 292
11.1.4 Leki przeciw pierwotniakom 299

11.2 Środki antyseptyczne i dezynfekujące 307
11.2.1 Pochodne akrydyny 308
11.2.2 Pochodne chinoliny 310
11.2.3 Pochodne guanidyny 312
11.2.4 Czwartorzędowe związki amoniowe 313
11.2.5 Kwasy i fenole 316
11.2.6 Związki zawierające metale ciężkie 322

12. CYTOSTATYKI 323
13. BIBLIOGRAFIA 328
14. SKOROWIDZ 333

1. OGÓLNY PRZEGLĄD METOD STOSOWANYCH W ANALIZIE ILOŚCIOWEJ DO OZNACZANIA SUBSTANCJI LECZNICZYCH

1.1 Alkacymetria

Alkacymetria jest działem analizy objętościowej opartej na reakcjach kwas-zasada i obejmuje dwie grupy metod: alkalimetrię i acydymetrię. Istnieje szereg teorii wyjaśniających pojęcie kwasu i zasady oraz reakcji zachodzących między tymi związkami. Oprócz kwasów i zasad alkacymetrycznie można oznaczać również sole słabych kwasów i mocnych zasad i odwrotnie.

Oznaczenia **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.
Gdy rozpuścimy oznaczany związek w wodzie, to zgodnie z teorią Arrheniusa zachodzący proces zobojętniania można przedstawić następująco:

$$\mathrm{HA} + \mathrm{H_2O} + \mathrm{ZOH} \rightarrow \mathrm{H_3O^+} + \mathrm{A^-} + \mathrm{Z^+} + \mathrm{OH^-} \rightarrow \mathrm{ZA} + 2\mathrm{H_2O}$$

kwas zasada sól

Teoria kwasów i zasad sformułowana przez Arrheniusa, odnosząca się do roztworów wodnych, nie tłumaczy jednak dlaczego np. amoniak nie posiadający grupy OH, wykazuje właściwości zasadowe lub dlaczego w mieszaninie dwóch kwasów o różnej mocy, kwas mocniejszy pełni rolę kwasu, a kwas słabszy zachowuje się jak zasada. Teoria ta nie uwzględnia również wpływu rozpuszczalników na właściwości kwasowe i zasadowe. Nieścisłości tej teorii częściowo wyjaśnia protonowa teoria Brönsteda-Lowry'ego definiująca kwas jako substancję oddającą proton (donor protonu, protonodawca), a zasadę jako substancję przyjmującą proton (akceptor protonu, protonobiorca). W myśl tej teorii reakcje typu kwas-zasada polegają na przeniesieniu w roztworze protonu z cząsteczki kwasu do cząsteczki zasady w reakcji odwracalnej:

$$\mathrm{kwas_1} \leftrightarrow \mathrm{zasada_1} + \mathrm{H^+}$$

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

$$\mathrm{zasada_2} + \mathrm{H^+} \leftrightarrow \mathrm{kwas_2}$$

Reakcje te zachodzą łącznie w postaci reakcji sprzężonej:

$$\mathrm{kwas_1} + \mathrm{zasada_2} \leftrightarrow \mathrm{kwas_2} + \mathrm{zasada_1}$$

Nastąpiło tu przeniesienie protonu z kwasu$_1$ do zasady$_2$.
Według tej teorii wszystkie reakcje typu kwas-zasada przebiegające w rozpuszczalnikach protonowych nazywamy przemianami proteolitycznymi.

Kwasem lub zasadą może być zarówno cząsteczka obojętna, jak i jon (kation lub anion). W związku z tym rozróżniamy kwasy cząsteczkowe, kationowe i anionowe, a także zasady cząsteczkowe, kationowe i anionowe [9,36].

$$CH_3COOH + H_2O \leftrightarrow CH_3COO^- + H_3O^+$$

$$NH_4^+ + H_2O \leftrightarrow NH_3 + H_3O^+$$

$$H_2O + CN^- \leftrightarrow OH^- + HCN$$

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

$$HClO_4 > HF > H_2SO_4 > HCl > CH_3COOH > H_2O > NH_3 > NaOH$$

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. Zależności te wskazują, że nie można jednoznacznie zdefiniować pojęć kwasu i zasady, gdyż dany związek jest kwasem lub zasadą tylko w odniesieniu do innego związku. Zasada 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.

Odpowiednio dobrany rozpuszczalnik może zmieniać moc rozpuszczonych w nim kwasów i zasad. W reakcjach protolizy rozpuszczalnik zazwyczaj tworzy jedną z par sprzężonego układu, dlatego też odpowiednio dobrany rozpuszczalnik zwiększa właściwości kwasowe lub zasadowe oznaczanej substancji. Wzrost właściwości zasadowych rozpuszczalnika powoduje wzrost kwasowości badanego związku organicznego, a osłabia właściwości zasadowe. Odpowiednio wzrost właściwości kwasowych rozpuszczalnika osłabia kwasowość związku rozpuszczonego, zwiększając charakter zasadowy rozpuszczonych w nim zasad. Kwas octowy jest w wodzie słabym kwasem, w ciekłym amoniaku mocnym kwasem, natomiast w bezwodnym H_2SO_4 zasadą.

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 [41,43].

Z punktu widzenia procesów przebiegających z wymianą protonów między cząsteczkami stosowane w alkacymetrii w środowisku niewodnym rozpuszczalniki dzielimy na:

a. amfiprotolityczne (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. 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 (H_2SO_4), ciekły fluorowodór. Reagują one z rozpuszczonymi w nich zasadami wpływając na zwiększenie względnej mocy tych zasad;

$$2CH_3COOH \rightarrow CH_3COOH_2^+ + CH_3COO^-$$

- 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 anilina w ciekłym amoniaku;

$$C_6H_5NH_2 + NH_3 \leftrightarrow C_6H_5NH^- + NH_4^+$$

- amfiprotyczne (amfiprotonowe, amfoteryczne) – w zależności od warunków reakcji mogą być zarówno donorami, jak i akceptorami protonów, np. H_2O, alkohole alifatyczne (metanol, etanol, izopropanol, *tert*-butanol), glikol etylenowy, glikol propylenowy.

$$H_2O + H^+ \leftrightarrow H_3O^+$$
$$H_2O \leftrightarrow OH^- + H^+$$
$$CH_3OH + H^+ \leftrightarrow CH_3OH_2^+$$
$$CH_3OH \leftrightarrow CH_3O^- + H^+$$

Należy jednak pamiętać, że wszystkie rozpuszczalniki protolityczne mogą wykazywać właściwości amfoteryczne w zależności od właściwości substancji, jaka zostanie w nich rozpuszczona;

b. aprotolityczne (bierne, aprotyczne) – rozpuszczalniki (polarne i niepolarne) z tej grupy są substancjami niebiorącymi udziału w reakcji, ich cząsteczki nie przyłączają ani nie oddają protonów, nie mają 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. Należą tutaj: węglowodory alifatyczne i aromatyczne, a także ich pochodne chlorowcowe, np. chloroform, benzen, cykloheksan, n-heksan, n-heptan, tetrachlorometan, 1,4-dioksan.

Należy jednak pamiętać, 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) [41,43,44].

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 (ε_r>40), o pośrednich wartościach stałej dielektrycznej (15<ε_r<40) i słabo dysocjujące (ε_r<15). Do pierwszej grupy można zaliczyć wodę, kwas mrówkowy, kwas siarkowy, ciekły amoniak, amidy. Do drugiej glikol etylenowy, metanol, etanol, butanol, amoniak, acetonitryl, dimetyloformamid, nitrobenzen, propanol, izopropanol i inne. Do trzeciej grupy należą rozpuszczalniki polarne: benzen, toluen, ksylen, eter dietylowy oraz kwas octowy, pirydyna, anilina i inne. W tych rozpuszczalnikach reakcje kwasu z zasadą prowadzą do powstania produktu niezdysocjowanego [11].

$$\mathrm{HA} + \mathrm{B} \leftrightarrow \mathrm{HB^{+}A^{-}}$$

W metodach miareczkowych ważnym elementem jest ustalenie punktu miareczkowania, w którym oznaczany składnik przereaguje ściśle według stechiometrii reakcji z dodawanym odczynnikiem miareczkującym (titrantem), w ilości potrzebnej do osiągnięcia punktu równoważności (PR). W celu ustalenia tego punktu wyznaczamy punkt końcowy (PK) miareczkowania, który określamy używając barwnych wskaźników lub stosując metody instrumentalne. Do najważniejszych metod instrumentalnych stosowanych do wyznaczania PK miareczkowania zalicza się:

- potencjometryczną (pomiar zmiany potencjału elektrody wskaźnikowej podczas miareczkowania),
- spektrofotometryczną (pomiar absorbancji analizowanej próbki po dodaniu kolejnych porcji odczynnika miareczkującego),
- amperometryczną (pomiar zmiany natężenia prądu płynącego w układzie elektrod w roztworze badanym),
- konduktometryczną (pomiar zmiany przewodnictwa roztworu badanego podczas dodawania titrantu).

Punkt końcowy powinien pokrywać się z punktem równoważności, gdy PR nie jest ściśle równy PK miareczkowania, wówczas powstała różnica stanowi błąd miareczkowania [65].

Wskaźniki (indykatory) stosowane w alkacymetrii. Przebieg zobojętniania kwasu przez zasadę lub odwrotnie można zaobserwować wizualnie, stosując odpowiednio dobrany wskaźnik, którego zmiana barwy wskazuje na zakończenie reakcji. Wskaźnikami są słabe kwasy (HInd) lub zasady organiczne zmieniające swoją barwę w zależności od stężenia jonów wodorowych (hydroniowych), a ich niezdysocjowane cząsteczki mają inną barwę niż aniony czy kationy. Wskaźniki pH przygotowuje się w postaci roztworów wodnych lub alkoholowych [9,66].

Wskaźnik kwasowy HInd:

$$\mathrm{HInd} + \mathrm{H_2O} \leftrightarrow \mathrm{H_3O^+} + \mathrm{Ind^-}$$

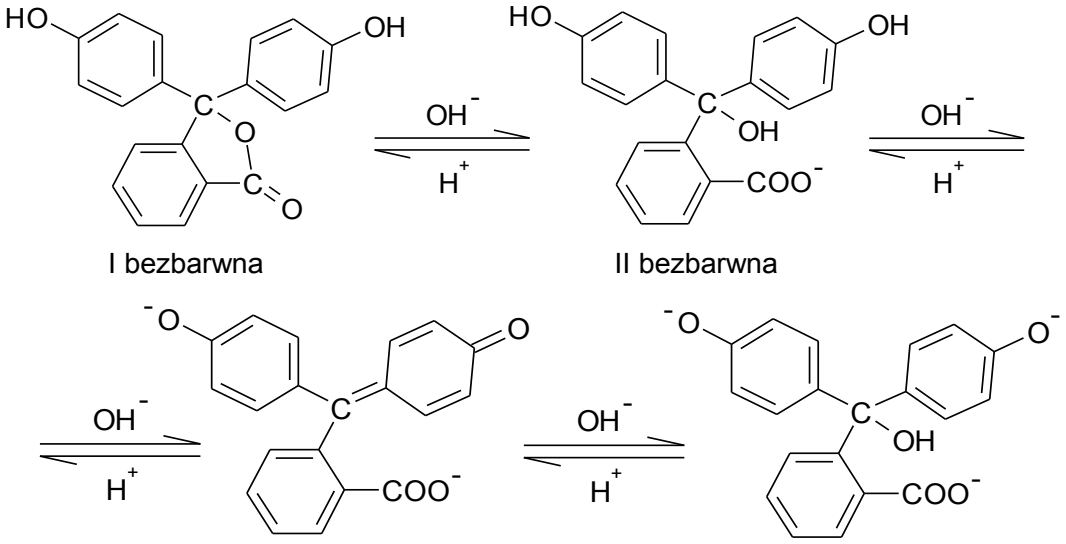
$$\mathrm{K_{ind}} = \frac{[\mathrm{Ind^-}][\mathrm{H_3O^+}]}{[\mathrm{HInd}]}$$

W punkcie zmiany barwy, dla barwy przejściowej $[\mathrm{HInd}] = [\mathrm{Ind^-}]$; $\mathrm{K_{ind}} = [\mathrm{H_3O^+}]$. Dla pH poniżej tego zakresu wskaźnik będący słabym kwasem przybiera barwę formy niezdysocjawanej, powyżej barwę formy zdysocjowanej. Analogiczne procesy zachodzą dla wskaźnika będącego słabą zasadą. Wskaźnik zasadowy IndOH:;

$$\mathrm{IndOH} \leftrightarrow \mathrm{OH^-} + \mathrm{Ind^+}$$

$$\mathrm{K_{ind}} = \frac{[\mathrm{Ind^+}]\mathrm{OH^-}]}{[\mathrm{IndOH}]}$$

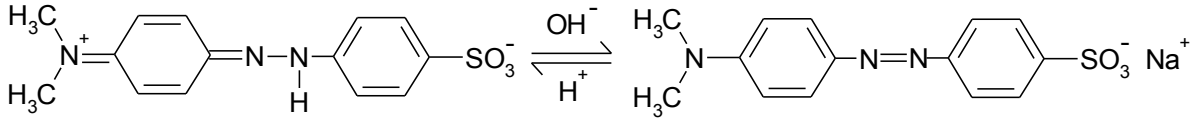
Zakres zmiany barwy zależy od zastosowanego wskaźnika i zazwyczaj wynosi 1,5-2 jednostki pH, dlatego też przy udziale wskaźników można określić pH roztworu z dokładnością ±1 jednostka pH [66].
Wskaźniki mogą być substancjami jednobarwnymi, zabarwiającymi się lub odbarwiającymi przy zmianie pH (np. fenoloftaleina),



I bezbarwna II bezbarwna

III czerwona IV bezbarwna

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



czerwona (kationy postaci chinoidowej) żółta (jony postaci azowej)

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 ZMIANY BARWY	BARWA POSTACI	
		KWASOWEJ (H^+)	ZASADOWEJ (OH^-)
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	czerwonofioletowa
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 Acydymetria

Oznaczany związek ma charakter zasadowy, dlatego możemy wykonać miareczkowanie 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 i 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 protonogenny zwiększa moc rozpuszczonych w nim słabych zasad.

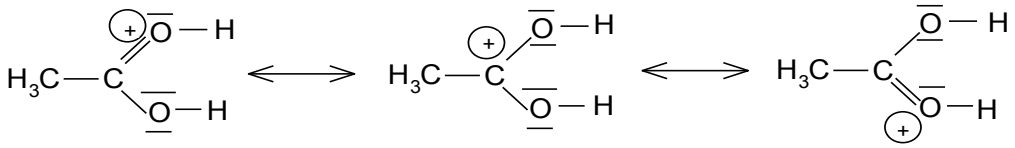
Reakcja przebiega następująco:

$$\mathrm{R-NH_2 + CH_3COOH \leftrightarrow R-NH_3^+ + CH_3COO^-}$$

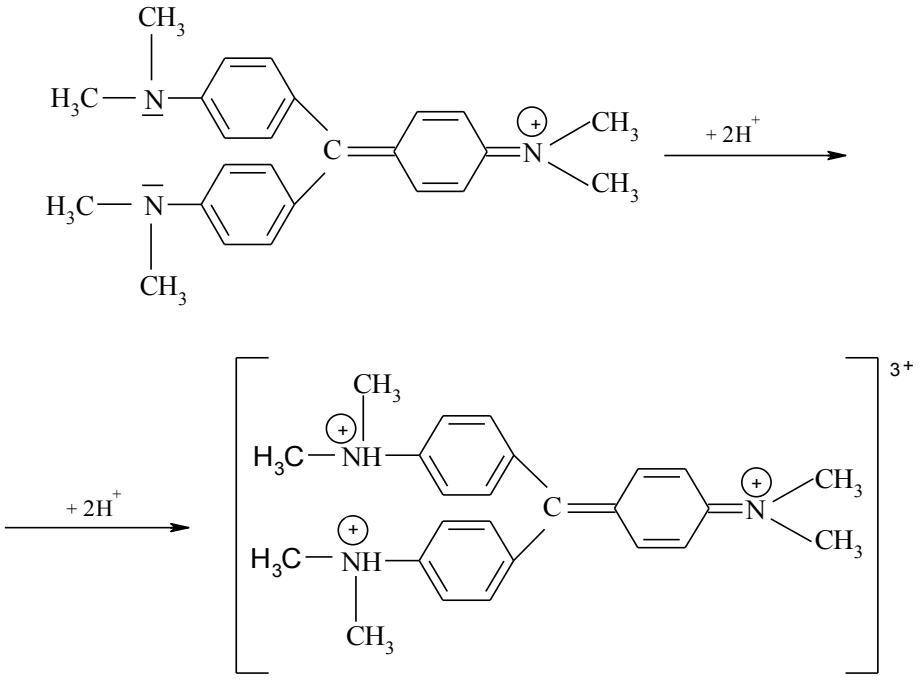
Powstanie jonu CH_3COO^-, który w tym układzie jest mocniejszą zasadą powoduje zwiększenie mocy słabych zasad rozpuszczonych w kwasie octowym, a także niweluje różnice w ich mocy.

W acydymetrii jako płyn mianowany stosuje się roztwór kwasu chlorowego(VII) (kwas nadchlorowy) w bezwodnym kwasie octowym. Kwas octowy 100% (pKa 4,8) wobec kwasu $HClO_4$ (pKa -7,0) jest zasadą.

Jon $(CH_3COOH_2)^+$ jest stabilizowany przez mezomerię.

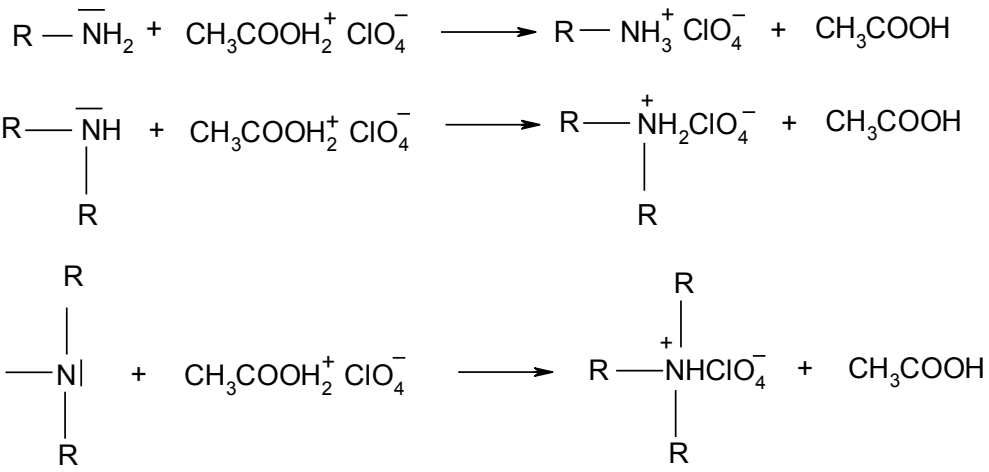


W acydymetrii w środowisku bezwodnym jednym z częściej stosowanych wskaźników jest fiolet krystaliczny (chlorek heksametylenopararozaniliny $C_{25}H_{30}ClN_3$), rozpuszczony w 100% kwasie octowym, zmieniający zabarwienie w zależności od kwasowości roztworu od fioletowego przez niebieskie, zielone do żółtego pobierając przy tym 2 protony.

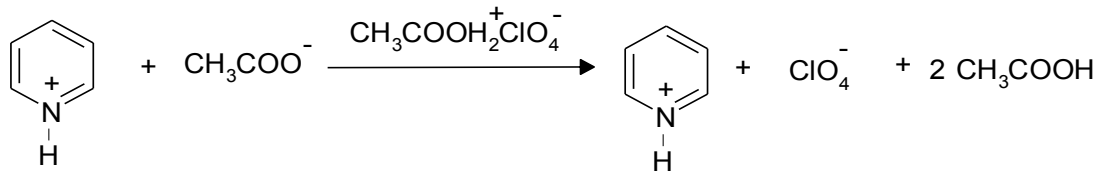


Schematyczne przykłady przebiegu reakcji kwas-zasada w acydymetrii w środowisku bezwodnym:

a. oznaczanie amin;



b. oznaczanie zasad heterocyklicznych;



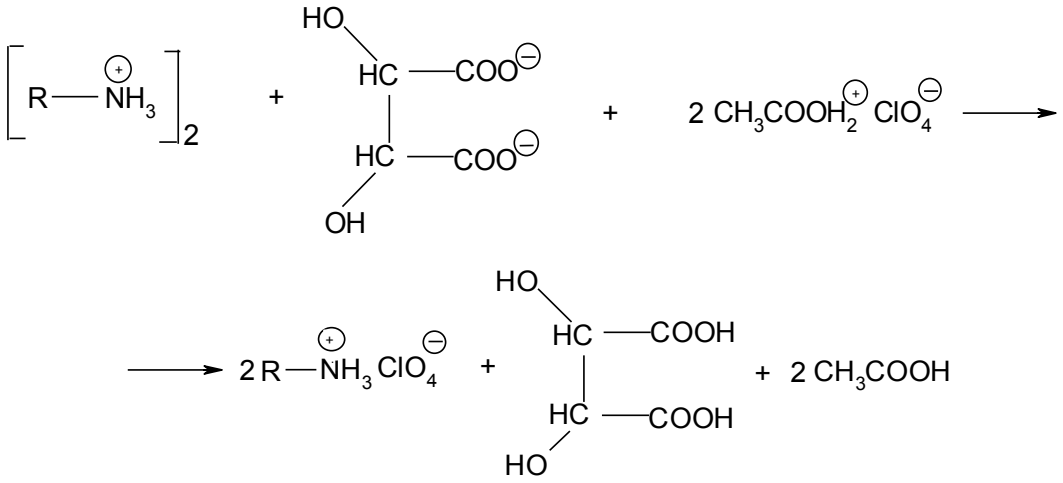
c. oznaczanie soli zasad organicznych (np. chlorowodorków, siarczanów, winianów);

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.

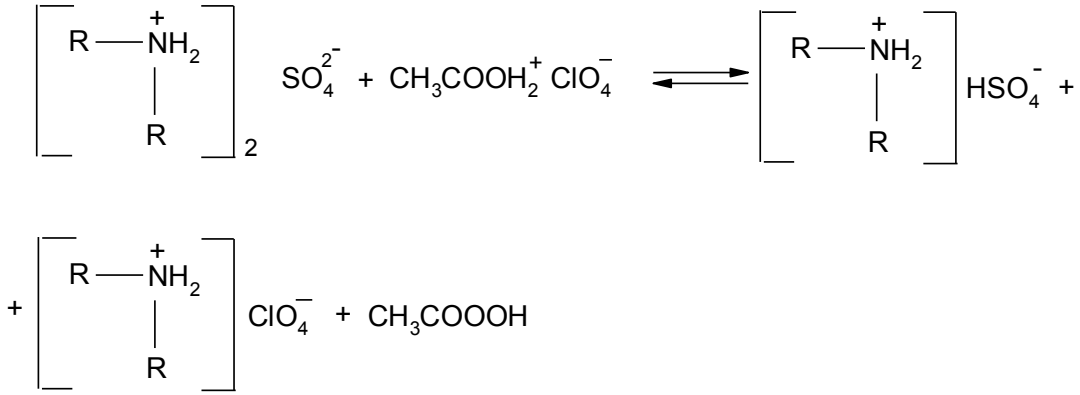
- azotany;

$$(\mathrm{RNH_3^+})\mathrm{NO_3^-} + \mathrm{CH_3COOH_2^+ClO_4^-} \rightarrow (\mathrm{RNH_3^+})\mathrm{ClO_4^-} + \mathrm{CH_3COOH} + \mathrm{HNO_3}$$

- 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

$$[R-NH_2^+-R1]H_2PO_4^- + CH_3COOH_2^+ClO_4^- \leftrightarrow [R-NH_2^+-R1]ClO_4^- + H_3PO_4 + CH_3COOH$$

- 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;

$$2[R^+H]X^- + (CH_3COO)_2Hg \rightarrow 2[R^+H]CH_3COO^- + HgX_2$$

$$[R^+H]CH_3COO^- + (CH_3COOH_2^+)ClO_4^- \rightarrow [R^+H]ClO_4^- + 2CH_3COOH$$

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

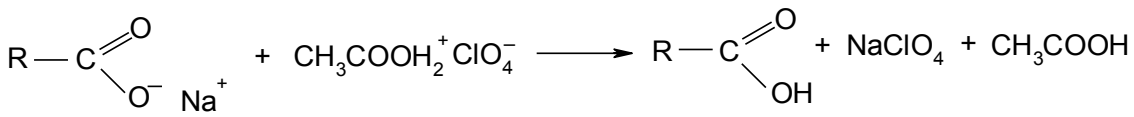
$$(CH_3CO)_2O \leftrightarrow CH_3COO^- + CH_3CO^+$$

$$CH_3CO^+ + CH_3COO^- + [Lidoc]^+Cl^- \rightarrow [Lidoc]^+CH_3COO^- + CH_3COCl$$

d. oznaczanie soli sodowych kwasów;

Sole sodowe kwasów karboksylowych (np. octowego, cytrynowego, benzoesowego, 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 [41,51,78].



Acydymetria 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.

1.1.2 Alkalimetria

Oznaczany związek ma charakter kwasowy, dlatego możemy wykonać 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.

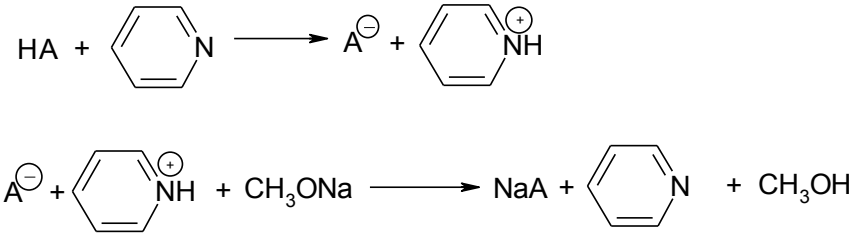
Alkalimetrycznie w środowisku bezwodnym można oznaczyć substancje o słabym charakterze kwasowym, np. kwasy organiczne, bezwodniki kwasowe, sulfonamidy, fenole, imidy, enole i inne. Alkalimetryczne oznaczanie przeprowadza się w rozpuszczalnikach zasadowych (protonofilowych) lub aprotolitycznych. Najczęściej stosowanym płynem mianowanym jest metanolan sodu w bezwodnym metanolu. Stosowany jest również metanolowy roztwór NaOH oraz np. wodorotlenek tetrabutyloamoniowy. 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 tetrabutyloamoniowy [41,51].

- oznaczanie w alkoholu,

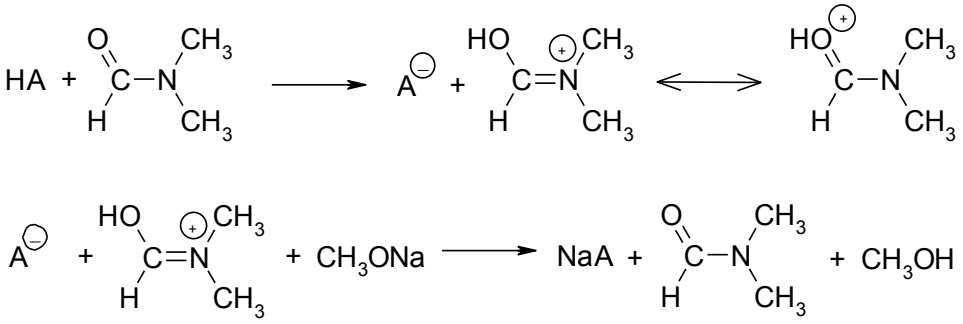
$$\mathbf{HA + CH_3OH \rightarrow A^- + CH_3OH_2^+}$$

$$\mathrm{A^- + CH_3OH_2^+ + CH_3ONa \rightarrow NaA + 2CH_3OH}$$

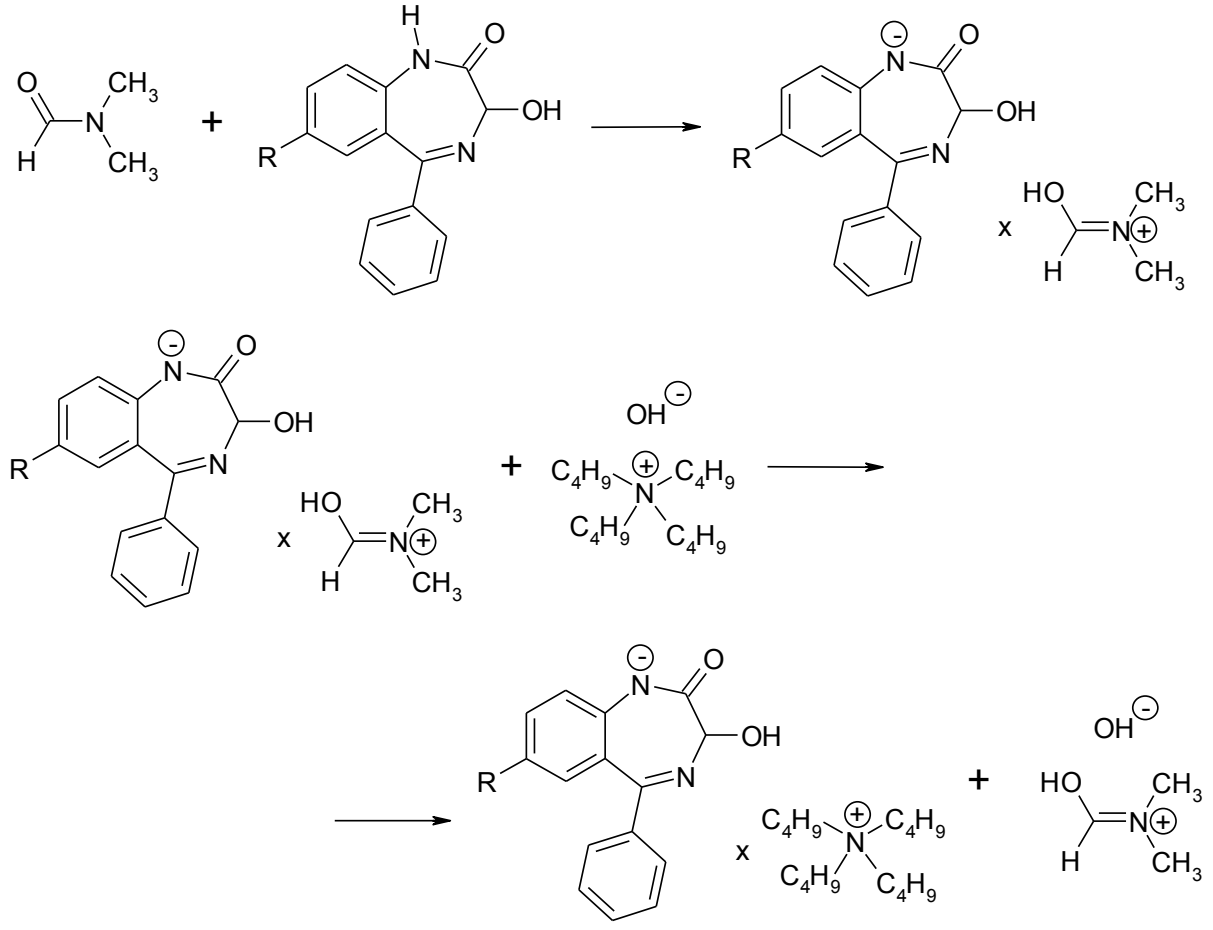
- oznaczanie w pirydynie,



- oznaczanie w dimetyloformamidzie,



- oznaczanie wodorotlenkiem tetrabutyloamoniowym,



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 [66,78].

1.2 Argentometria

Argentometria jest działem analizy miareczkowej opartej na tworzeniu się trudno rozpuszczalnych związków srebra, np. AgCl, AgI, AgSCN. Roztworem mianowanym jest roztwór $AgNO_3$, a najczęściej oznaczanymi jonami - jony chlorkowe. Oznaczenia opierają się na dwóch metodach: metodzie Mohra i metodzie Volharda.

W metodzie Mohra (metoda bezpośrednia) obojętny roztwór zawierający jony halogenkowe (chlorki, bromki) miareczkuje się bezpośrednio mianowanym roztworem $AgNO_3$. Wskaźnikiem jest chromian(VI) potasu. Najpierw wytrąca się sól w postaci trudno rozpuszczalnego osadu. Następnie, gdy praktycznie cała ilość jonów halogenkowych zostanie wytrącona, nadmiar obecnych w roztworze jonów Ag^+ wytrąca chromian(VI) srebra(I), którego czerwonobrunatne zabarwienie wskazuje koniec miareczkowania.

$$\mathrm{Ag^+ + X^- \rightarrow AgX} \quad (\mathrm{X = Cl, Br})$$

$$\mathrm{2Ag^- + CrO_4^{2-} \rightarrow Ag_2CrO_4}$$

osad czerwonobrunatny

Reakcję przeprowadzamy w środowisku obojętnym ponieważ w środowisku kwasowym jony wodorowe łączą się z jonami $\mathrm{CrO_4^{2-}}$ tworząc jony $\mathrm{HCrO_4^-}$ i $\mathrm{Cr_2O_7^{2-}}$, a tym samym zmniejszają stężenie jonów $\mathrm{CrO_4^{2-}}$, uniemożliwia to uchwycenie końca miareczkowania

$$\mathrm{2CrO_4^{2-} + 2H^+ \leftrightarrow 2HCrO_4^- \leftrightarrow Cr_2O_7^{2-} + H_2O}$$

W roztworach silnie kwasowych osad nie powstaje, gdyż $\mathrm{Ag_2CrO_4}$ jako sól słabego kwasu ulega rozpuszczeniu w takim środowisku. W środowisku alkalicznym (pH>10,5) natomiast wytrąca się osad $\mathrm{Ag_2O}$.

$$\mathrm{2Ag^+ + 2OH^- \rightarrow Ag_2O + H_2O}$$

Metodą tą można miareczkować roztwory chlorków o pH 6,5–10,5. Kwaśny roztwór wyjściowy zobojętnia się NaOH wobec fenoloftaleiny, a następnie dodaje się rozcieńczonego CH_3COOH do odbarwienia się roztworu.

Metody tej nie można stosować do oznaczania chlorków w przypadku gdy roztwór zawiera inne aniony tworzące w środowisku obojętnym trudno rozpuszczalne sole srebra (np. $\mathrm{PO_4^{3-}, AsO_4^{3-}, CO_3^{2-}, I^-}$) oraz kationy, które tworzą trudno rozpuszczalne związki z jonami $\mathrm{CrO_4^{2-}}$ (np. Ba^{2+}, Pb^{2+}), a także substancje redukujące $AgNO_3$ do srebra metalicznego (np. jony Fe^{2+}).

Metody Mohra nie stosuje się do oznaczania jodków i rodanków, gdyż powstające osady (AgI i AgSCN) silnie adsorbują jony chromianowe, utrudniając uchwycenie punktu końcowego miareczkowania [9,43].

Metoda Volharda (pośrednia) służy do ilościowego oznaczania jonów srebra oraz jonów chlorowcowych w niektórych solach nieorganicznych i organicznych.

Zasada oznaczania chlorków tą metodą polega na dodaniu nadmiaru mianowanego roztworu $AgNO_3$ do roztworu chlorków. Oznaczenie przeprowadza się w środowisku kwasowym (HNO_3), zapobiegając w ten sposób hydrolizie wskaźnika (siarczanu żelazowo-amonowego).Titrantem jest mianowany roztwór tiocyjanianu amonu lub potasu (NH_4SCN, KSCN). Po całkowitym wytrąceniu jonów srebra kropla nadmiaru roztworu tiocyjanianu powoduje, że roztwór zabarwia się na czerwono, gdyż tworzy się kompleks $[Fe(SCN)]^{2+}$. Należy również pamiętać, że AgSCN jest trudniej rozpuszczalny niż AgCl $(\mathrm{K}^{\mathrm{C}}_{\mathrm{rozp}}(\mathrm{AgCl}) = 1{,}1 \times 10^{-10},\ \mathrm{K}^{\mathrm{C}}_{\mathrm{rozp}}(\mathrm{AgSCN}) = 6{,}8 \times 10^{-12})$. Dodany w nadmiarze tiocyjanian reaguje z chlorkiem srebra wypierając jon chlorkowy, na skutek czego roztwór odbarwia się.

$$\mathrm{AgCl} + \mathrm{SCN}^- \rightarrow \mathrm{AgSCN} + \mathrm{Cl}^-$$

Barwa kompleksu $[Fe(SCN)]^{2+}$ zanika w ciągu około minuty, dodanie kolejnej porcji tiocyjanianu amonu przywraca chwilowo różowe zabarwienie, które jednak ponownie zanika na skutek powyższej reakcji, uniemożliwiając tym samym dokładne uchwycenie punktu końcowego miareczkowania. Jedną z metod, która zapobiega reakcji tiocyjanianu z AgCl jest dodanie niewielkiej ilości nie mieszającej się z wodą cieczy organicznej (nitrobenzenu, chloroformu, CCl_4, eteru dietylowego) związki te zwilżają osad lepiej niż woda i oddzielają fazę stałą od roztworu wodnego, co zapobiega reakcji jonów SCN^- z AgCl. Problem taki nie występuje podczas argentometrycznego oznaczania bromków i jodków, ponieważ ich iloczyny rozpuszczalności$(\mathrm{K}^{\mathrm{C}}_{\mathrm{rozp}}(\mathrm{AgBr}) = 4 \times 10^{-13}, \mathrm{K}^{\mathrm{C}}_{\mathrm{rozp}}(\mathrm{AgI}) = 1 \times 10^{16})$ są mniejsze od iloczynu rozpuszczalności AgSCN.

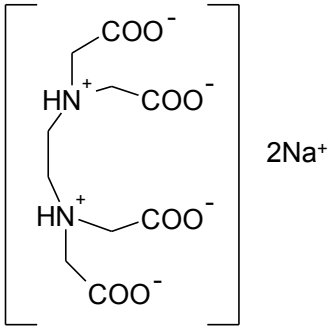
Zaletą tej metody jest możliwość miareczkowania roztworów chlorków w środowisku kwasowym. W oznaczeniu nie przeszkadzają aniony takie jak: fosforany(V), szczawiany, arseniany(V) oraz kationy np. $\mathrm{Al}^{3+}, \mathrm{Fe}^{3+}$ [9,66].

1.3 Kompleksometria

Obejmuje grupę metod analizy miareczkowej polegających na tworzeniu rozpuszczalnych i trwałych (słabo zdysocjowanych) związków kompleksowych. Wśród tych metod należy rozróżnić miareczkowania kompleksometryczne, podczas których tworzą się kompleksy niechelatowe, utworzone przez ligandy jednofunkcyjne (jednokleszczowe) oraz kompleksy chelatowe, utworzone przez ligandy wielofunkcyjne (wielokleszczowe). Metody polegające na tworzeniu kompleksów niechelatowych są w praktyce analitycznej stosunkowo rzadko stosowane, do wyjątków należy miareczkowanie roztworami cyjanku potasu (np. miareczkowanie

niklu, srebra) i oznaczanie chlorków roztworem azotanu rtęci(II). Powszechnie stosowane są metody kompleksometryczne oparte na tworzeniu się kompleksów chelatowych.

Ta grupa metod wykorzystuje głównie kompleksotwórcze właściwości kwasów aminopolikarboksylowych, przede wszystkim kwasu etylenodiaminotetraoctowego, a w zasadzie jego soli disodowej. Kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA, H_4Y, kwas edetynowy, kwas etylenodinitrylotetraoctowy komplekson II, kwas wersenowy) tworzy z kationami bardzo trwałe kompleksy. EDTA jest ligandem sześciokleszczowym (zajmuje 6 miejsc koordynacyjnych atomu centralnego). Powstaje pięć pierścieni pięcioczłonowych. Jest to kwas czterozasadowy, a jego dysocjacja zależy od pH roztworu.



Dla soli disodowej kwasu etylenodiaminotetraoctowego również stosowany jest skrót EDTA ($Na_2H_2Y{\cdot}2H_2O$, 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.

Trwałość kompleksów metal-EDTA zależy od właściwości danego kationu, a także od pH roztworu. 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. bezpośrednie, odwrotne (odmiareczkowanie nadmiaru), podstawieniowe i pośrednie [9,43,66].

Miareczkowanie bezpośrednie

Roztwór o odpowiednim pH, zawierający oznaczany jon i wskaźnik miareczkujemy mianowanym roztworem EDTA do momentu zmiany zabarwienia roztworu. Jest to najczęściej stosowany sposób miareczkowania kompleksometrycznego, za pomocą którego można oznaczyć jony wielu metali, np.: Mg(II), Ca(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Cu(II), Ni(II), Co(II), Bi(III), Al(III), Hg(II).

Miareczkowanie odwrotne

Oznaczanie polega na wprowadzeniu do badanego roztworu nadmiaru mianowanego roztworu EDTA, a następnie niezwiązaną część odczynnika odmiareczkowujemy mianowanym roztworem soli odpowiedniego metalu (najczęściej stosowane roztwory to: $MgSO_4$ lub $ZnSO_4$). Spełniony musi być warunek, że kompleks Mg, 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 tzw. blokowanie wskaźnika),
- kompleks kation – EDTA tworzy się zbyt wolno,
- w roztworach o pH koniecznym do miareczkowania oznaczane kationy wytrącają się w postaci osadów (wodorotlenki, zasadowe sole).

Miareczkowanie przez podstawienie (substytucyjne)

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 (M'). Oznaczany kation wypiera z kompleksu równoważną ilość jonów M', które następnie miareczkuje się za pomocą mianowanego roztworu EDTA. W metodzie tej wykorzystujemy różnicę trwałości kompleksów, musi być spełniony warunek: $\beta_{\mathrm{M-EDTA}} \gg \beta_{\mathrm{M'-EDTA}}$

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 Ca^{2+}, po dodaniu soli magnezu wobec czerni eriochromowej 11.

Miareczkowanie pośrednie

Stosowane jest do kompleksometrycznego oznaczania anionów. Metoda ta polega na wytrąceniu oznaczanych anionów w postaci osadu trudno rozpuszczalnej soli przy użyciu mianowanego roztworu soli odpowiedniego metalu, dodanego w nadmiarze. Następnie strącony osad należy odsączyć, a nadmiar kationu odmiareczkować kompleksometrycznie.

Miareczkowanie kompleksometryczne prowadzone jest w obecności wskaźników. Dzielą się one na dwie grupy: metalowskaźniki i wskaźniki redoks. Wskaźniki tworzą z kationami metali kompleksy o zabarwieniu odmiennym, niż barwa wolnego wskaźnika w roztworze. Do miareczkowanego roztworu dodajemy wskaźnik, który wiąże część oznaczanych jonów metalu i roztwór przyjmuje zabarwienie kompleksu metal-wskaźnik. W trakcie miareczkowania wprowadzamy do roztworu komplekson, wiąże on najpierw wolne jony metalu, a następnie w pobliżu PK reaguje

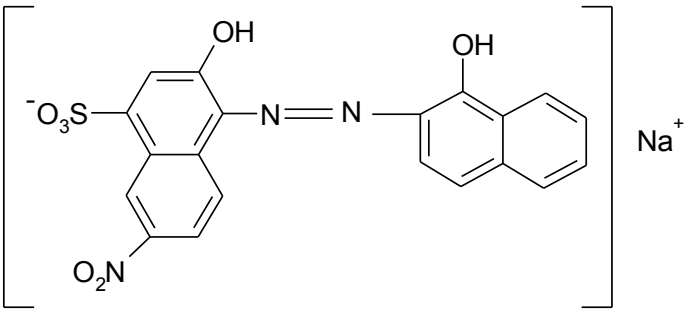
również z jonami metalu związanymi przez wskaźnik. Uwolniony w PK miareczkowania wskaźnik powoduje zmianę barwy lub odbarwienie się roztworu.

$$\underset{\text{barwa I}}{\mathrm{Me} + \mathrm{Ind} \rightarrow \mathrm{MeInd}} + \mathrm{EDTA} \rightarrow \underset{\text{barwa II (lub odbarwienie)}}{\mathrm{Me-EDTA} + \mathrm{Ind}}$$

$$\mathrm{Me} - \text{jon metalu}, \qquad \mathrm{Ind} - \text{wskaźnik}$$

Do najczęściej stosowanych wskaźników kompleksometrycznych należą: czerń eriochromowa 11, oranż ksylenolowy, mureksyd i fiolet pirokatechinowy [41,43,66].

Czerń eriochromowa 11 (czerń eriochromowa T, czerń mordant 11)
Sól sodowa kwasu1-(1-hydroksy-2-naftylazo)-6-nitro-2-hydroksynaftaleno-4-sulfonowego. Czerń kwasowo-chromowa ET.



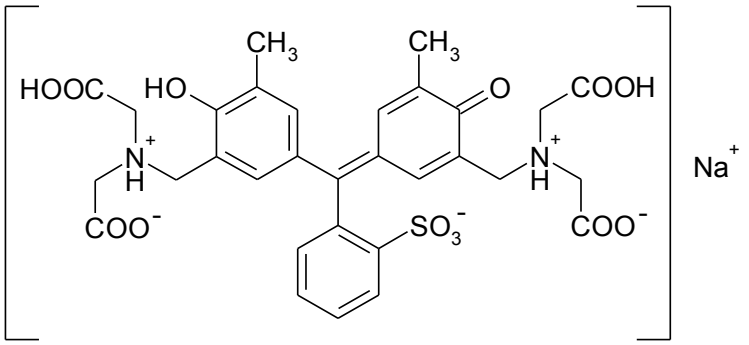
Czerń eriochromowa zachowuje się jak wskaźnik alkacymetryczny, w zależności od wartości pH roztworu reakcje przebiegają następująco:

$$\underset{\text{czerwony}}{H_3Ind} \longleftrightarrow \underset{\text{niebieski}}{H_2Ind^-} \xleftrightarrow{pH\sim6,3} \underset{\text{pomarańczowy}}{HInd^{2-}} \xleftrightarrow{pH\sim11,5} Ind^{3-}$$

Ind – oznacza anion wskaźnika

W zakresie pH 9,0-10,5 niebieska postać wskaźnika (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 3,3'-bis[N,N-bis(karboksymetylo)-aminometylo]-krezolosulfoftaleiny

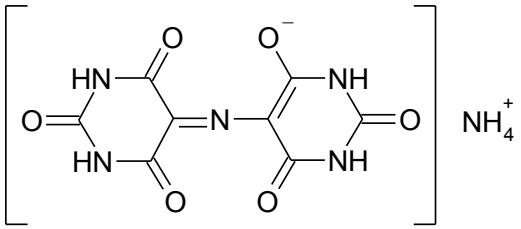


Oranż ksylenolowy jest pochodną czerwieni krezolowej, zachowuje jej właściwości, wykazując w środowisku kwasowym żółte zabarwienie, a w środowisku o pH powyżej 6.5 fioletowoczerwone. Barwa kompleksów z metalami jest czerwona. Jest wskaźnikiem stosowanym do bezpośredniego oznaczania w środowisku kwasowym 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:

$$\underset{\text{czerwonofioletowe}}{H_4Ind^-} \xleftrightarrow{pH9} \underset{\text{fioletowe}}{H_3Ind^{2-}} \xleftrightarrow{pH11} \underset{\text{niebieskofioletowe}}{H_2Ind^{3-}}$$

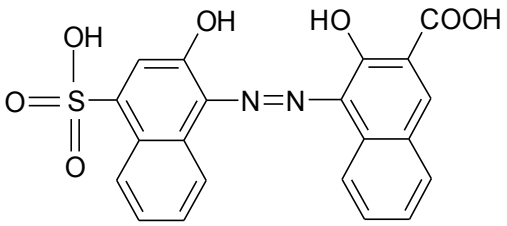
Zmiana zabarwienia zachodzi w wyniku dysocjacji protonów z grup imidowych (pK_1=9,2, pK_2=10,5).

Mureksyd stosowany był początkowo do oznaczania jonów Ca w roztworach o 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, z którymi tworzy żółte połączenia kompleksowe.

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 pH≥12. W tych warunkach w punkcie końcowym obserwujemy zmianę barwy z czerwonej na niebieską.

1.4 Bromianometria

Bromianometria jest działem analizy objętościowej, obejmującym oznaczenia substancji przez miareczkowanie mianowanym roztworem bromianu(V) potasu ($KBrO_3$). W środowisku kwasowym bromian jest silnym utleniaczem, reaguje z oznaczanymi związkami tworząc bromki zgodnie z równaniem:

$$\begin{array}{rcl} BrO_3^- + 6H^+ + 6e \rightarrow Br^- + 3H_2O & \Big| & x1 \\ 2Br^- \leftrightarrow Br_2 + 2e & \Big| & x3 \end{array}$$

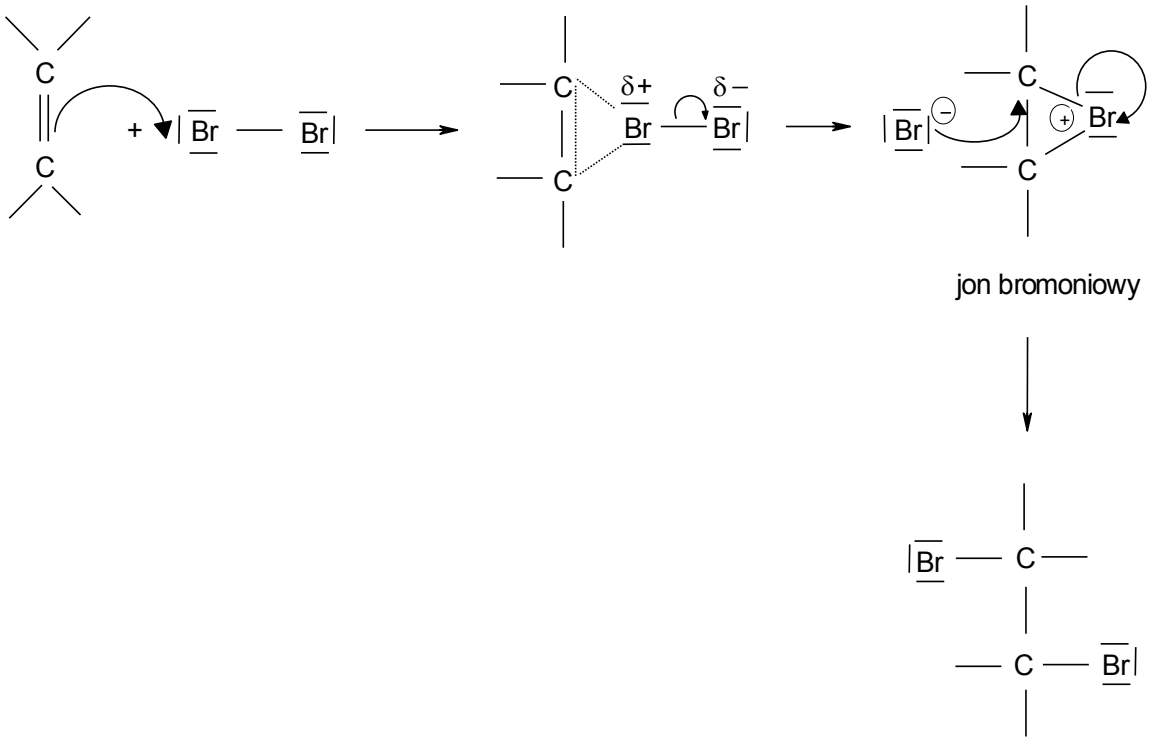
$$BrO_3^- + 5Br^- + 6H^+ \rightarrow 3Br_2 + 3H_2O$$

Powstający podczas reakcji bromek, reaguje z nadmiarem odczynnika z wydzieleniem wolnego bromu [9].

Oznaczenia bromianometryczne opierają się na trzech podstawowych typach reakcji:

a. przyłączenia bromu do nienasyconych wiązań podwójnych;

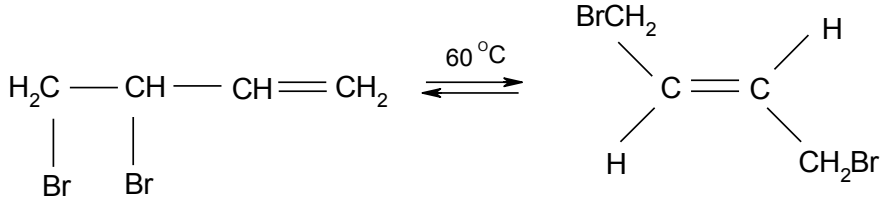
Elektrony wiązania π są stosunkowo słabo związane z atomami węgla i ze względu na przestrzenne rozłożenie gęstości elektronowej są łatwo dostępne dla reagujących czynników elektrofilowych. Brom przyłącza się łatwo do wiązania podwójnego, dając w efekcie związki bromopochodne. Mechanizm addycji elektrofilowej bromu jest wieloetapowy. W pierwszej fazie tworzy się kompleks cząsteczki bromu z elektronami wiązania π. Powstanie takiego kompleksu umożliwia polaryzacja wiązania Br-Br indukowana przez podwójne wiązanie.



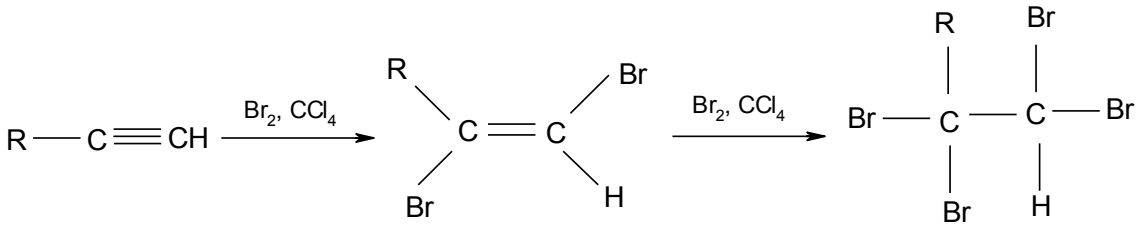
Reakcja ta w końcowym etapie (przejście jonu bromoniowego w dibromopochodną) jest procesem jednoczesnym i stereoselektywnym. Przyłączenie nukleofilu (jonu bromkowego) do jonu bromoniowego zachodzi po stronie przeciwnej w stosunku do związanego już atomu bromu, czyli zachodzi addycja trans [41,74].

W reakcji przyłączenia bromu do sprzężonego układu wiązań podwójnych, np. reakcja 1,3-butadienu z 1 molem bromu, otrzymuje się zarówno produkt przyłączania 1,2-, jak i 1,4-. Tworzy się bowiem kation allilowy.

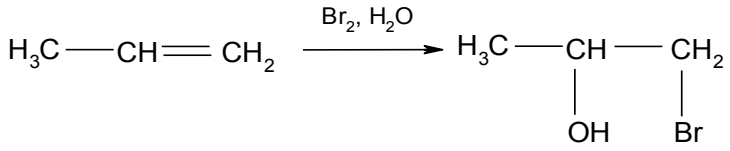
Skład mieszaniny produktów zależy od warunków przeprowadzenia reakcji, przede wszystkim od temperatury, szybkości tworzenia się określonych produktów i ich trwałości termodynamicznej (ogrzewanie produktu przyłączenia 1,4- w rozpuszczalniku niepolarnym powoduje jego izomeryzację).



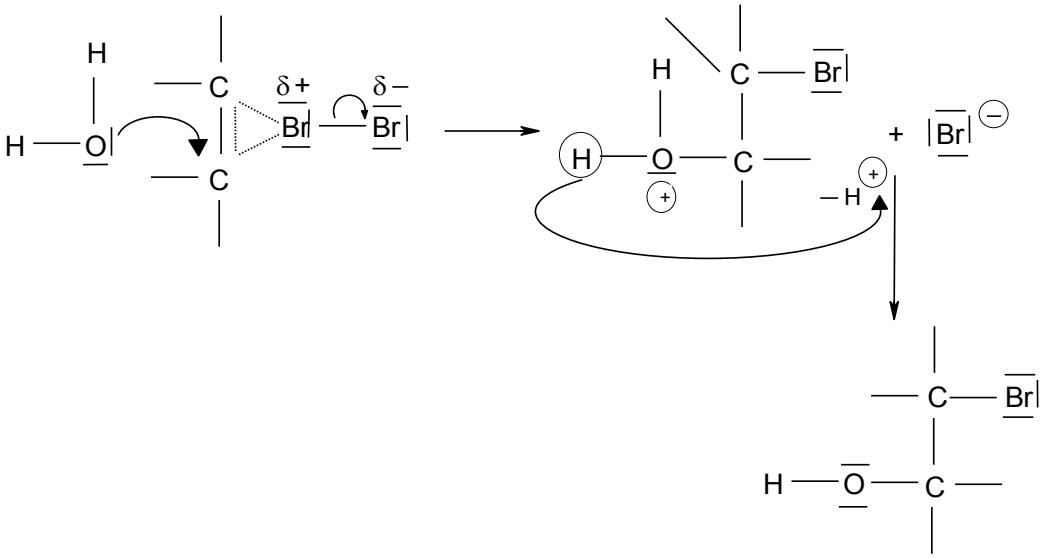
W reakcji przyłączania bromu w obecności CCl_4 w zależności od ilości użytego reagenta otrzymuje się dibromo- lub tetrabromopochodną.



Produktami reakcji przyłączenia fluorowców prowadzonej w środowisku wodnym są obok difluorowcopochodnych głównie odpowiednie fluorowcohydryny.

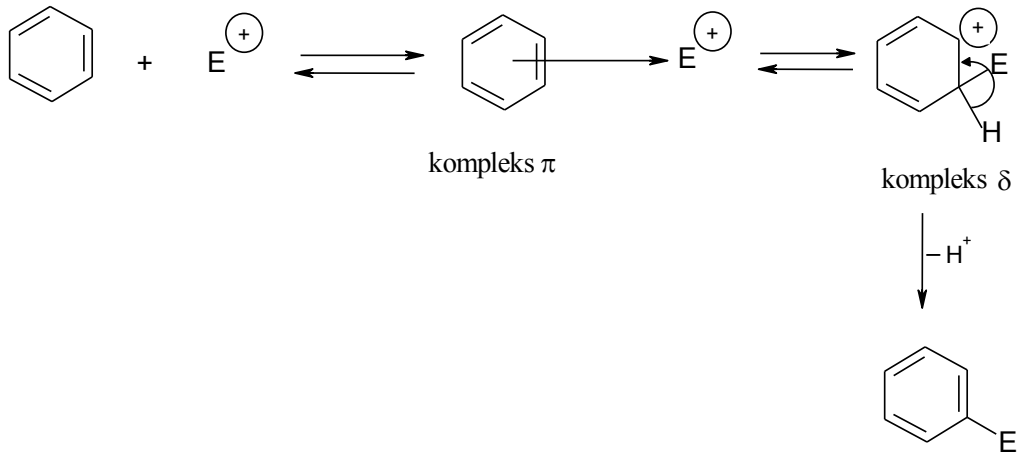


Reakcja jest stereoselektywna, gdyż tworzy się zawsze produkt przyłączenia trans.

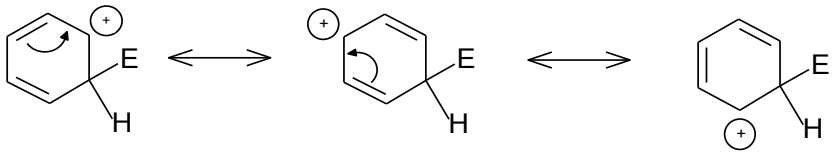


b. reakcje podstawienia bromem;

Reakcja podstawienia elektrofilowego polega na podstawieniu atomu wodoru przez grupę elektrofilową. Można wyróżnić w niej trzy etapy: pierwszy polega na luźnym związaniu elektrofila przez elektrony π w kompleks π. Etap drugi to przegrupowanie kompleksu π w kompleks δ, w którym grupa elektrofilowa (oznaczona E) związana jest z atomem węgla pierścienia benzenowego.



Podczas tego przegrupowania atom węgla, przy którym jest grupa elektrofilowa zmienia swoją hybrydyzację z sp^2 na sp^3. Ładunek dodatni w kompleksie δ jest delokalizowany na pozostałe atomy węgla w pierścieniu, co powoduje tworzenie się struktur rezonansowych. Układ taki jest niekorzystny energetycznie, dlatego dąży do przejścia w bardzo trwały układ sześciu elektronów π w pierścieniu sześcioczłonowym (układ aromatyczny). Jest to ostatni etap podstawienia elektrofilowego, jakim jest stabilizacja kompleksu δ w wyniku odszczepienia H^+ i przejścia do układu aromatycznego.



struktury rezonansowe kompleksu δ

Podstawnik Br^- słabo dezaktywuje pierścień (wpływa kierująco w pozycje *orto* i *para*). Podczas bromowania pierścienia aromatycznego w rozpuszczalnikach niepolarnych (np. benzen), gdzie brom cząsteczkowy jest mało reaktywny w stosunku do układów aromatycznych, stosowane są katalizatory typu kwasy-zasady Lewisa ($AlCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$) lub pirydyna, które generują bardziej reaktywny elektrofil. Reakcja przebiega dwuetapowo, najpierw następuje heterogeniczny rozpad cząsteczki bromu na kation i anion (Br^+ i Br^-). Taki efekt spowodowany jest działaniem dwóch czynników: nukleofilowy układ aromatyczny odpycha elektrony, natomiast elektrofilowy katalizator przyciąga elektrony. Powstały kation Br^+ zostaje przyłączony do pierścienia aromatycznego a anion Br^- do cząsteczki katalizatora. Drugi etap reakcji to utworzony anion $FeBr_4^-$ pobiera proton od układu aromatycznego, wydziela się bromowodór i odtwarza się katalizator $FeBr_3$ [41,51,74].

c. bromianometryczne utlenianie;

Powstały cząsteczkowy brom w reakcji bromianu(V) potasu z bromkiem potasu może utleniać niektóre związki organiczne, np.:

- pochodne hydrazyny -NH-NH_2 – powstaje azot pierwiastkowy N_2,
- pochodne hydroksyloaminy – powstaje kwas azotowy HNO_3,
- kwas mrówkowy – powstaje dwutlenek węgla CO_2.

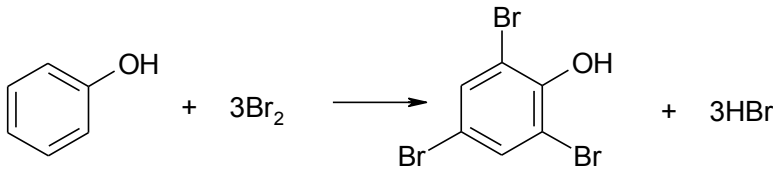
Metoda bromianometryczna może być przeprowadzona w sposób bezpośredni lub pośredni.

- metoda bezpośrednia – polega na bromowaniu lub utlenianiu substancji oznaczanej za pomocą bromu wydzielonego *in statu nascendi* w reakcji bromianu(V) potasu z bromkiem potasu. Żółta barwa roztworu świadczy o obecności bromu. W praktyce analitycznej w celu lepszego uchwycenia końca reakcji stosuje się wskaźniki, takie jak: czerwień metylowa, oranż metylowy, kwas indygosulfonowy. Brom wydzielony przez pierwszą kroplę nadmiaru roztworu bromianu reaguje w sposób nieodwracalny ze wskaźnikiem, powodując zmianę zabarwienia.

Stosowane są także wskaźniki odwracalne, np. żółcień chinolinowa, p-etoksychryzoidyna, α-naftoflawon.

- metoda pośrednia – polega na bromowaniu lub utlenianiu substancji oznaczanej za pomocą bromu wydzielonego *in statu nascendi* w reakcji bromianu(V) potasu z bromkiem potasu. Nadmiar bromu niezużytego na bromowanie/utlenianie oznaczanego związku utlenia jon jodkowy (z dodanego KI) do wolnego jodu, który odmiareczkowuje się mianowanym roztworem $Na_2S_2O_3$ wobec skrobi. Równocześnie wykonuje się próbę kontrolną przy zachowaniu takich samych warunków oznaczania jak w przypadku próbki. Na podstawie różnicy między ilością zużytego mianowanego roztworu tiosiarczanu sodu w próbie kontrolnej i oznaczanej próbce, ustalamy ilość bromu zużytego w reakcji z oznaczaną substancją [41,51].

$KBrO_3 + 5KBr + 6HCl \rightarrow 3Br_2 + 6KCl + 3H_2O$



$Br_2 + 2HI \rightarrow 2HBr + I_2$

$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow Na_2S_4O_6 + 2NaI$

1.5 Cerometria

Jest to metoda analizy ilościowej, wykorzystująca właściwości utleniające soli ceru(IV), które w środowisku kwasowym ulegają redukcji do soli ceru(III).

Kationy (barwa żółta) w środowisku kwasowym należą do najsilniejszych środków utleniających (E^0=1,72V). Oznaczenie przeprowadza się za pomocą mianowanego roztworu siarczanu ceru(IV). Roztwór $Ce(SO_4)_2$ jest trwały nawet w wysokich temperaturach, nie ulega rozkładowi podczas przechowywania, a podczas redukcji $Ce(SO_4)_2$ nie tworzą się produkty pośrednie. Oznaczanie przeprowadza się w środowisku kwasowym, ponieważ w roztworach obojętnych i słabo kwasowych związki ceru(IV) ulegają hydrolizie i wytrącają się. Intensywna żółta barwa roztworów soli ceru(IV) umożliwia miareczkowanie bez użycia dodatkowo wskaźnika (warunek, niezbyt rozcieńczony roztwór) [43,44].

1.6 Jodometria

Podstawę ilościowych oznaczeń jodometrycznych stanowi odwracalna reakcja:

$$I_2 + 2e \leftrightarrow 2I^-$$

Metodą jodometryczną można oznaczyć zarówno substancje o charakterze utleniającym, jak i redukującym, gdyż kierunek reakcji zależy od wartości potencjału utleniającego drugiego układu obecnego w roztworze. Substancje, których potencjał utleniający jest niższy od układu I_2/I^- miareczkuje się bezpośrednio mianowanym

roztworem jodu. Substancje wykazujące potencjał wyższy od układu I_2/I^- utleniają jony I^- do wolnego jodu I_2, który następnie odmiareczkowuje się mianowanym roztworem $Na_2S_2O_3$ wobec skrobi. Tworzy ona z jodem addycyjny związek o intensywnym granatowym zabarwieniu. Reakcja ta charakteryzuje się dużą czułością i pozwala oznaczyć nawet śladowe ilości jodu w roztworze [9].

1.7 Azotynometria

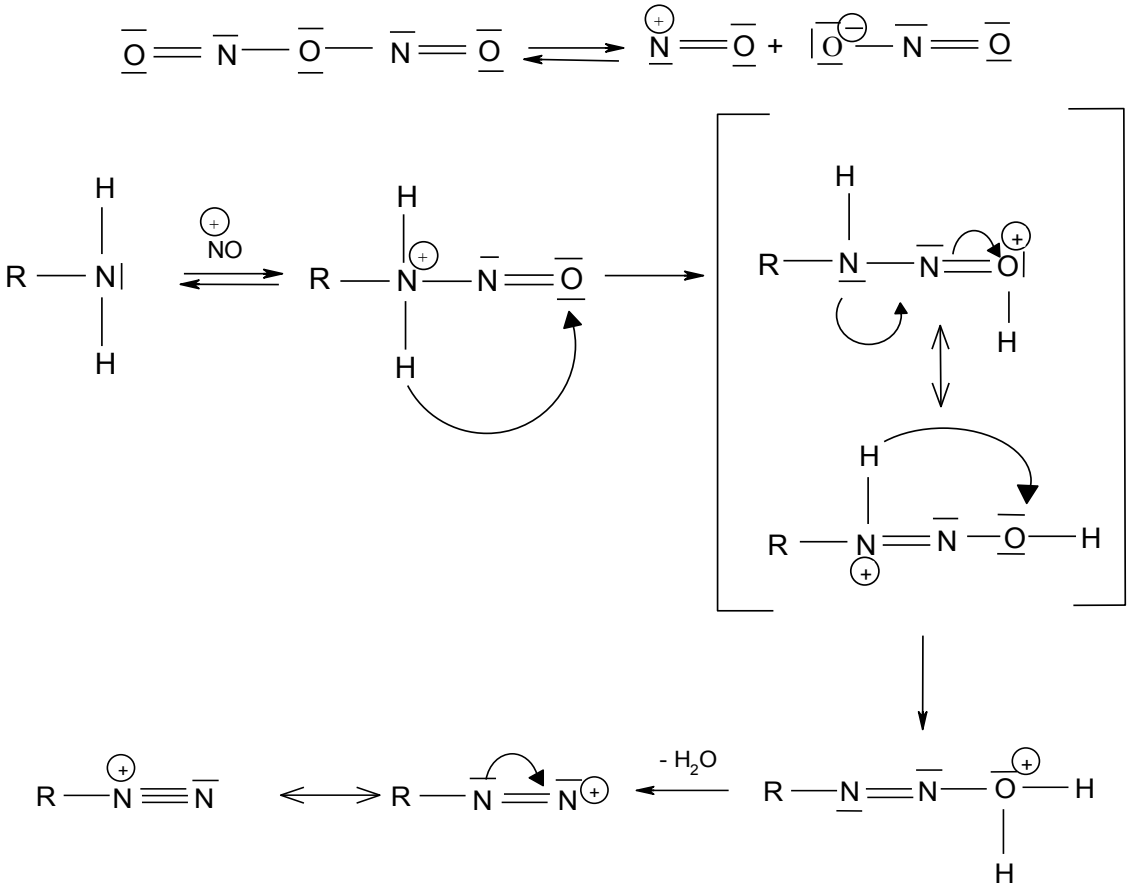
Aminy I, II, III-rzędowe charakteryzują się dużą reaktywnością, która wynika z obecności wolnej pary elektronowej na atomie azotu. W większości reakcji, którym ulegają aminy właśnie atom azotu jest centrum reakcji. Aminy ujawniają w tych przemianach swój zasadowy lub nukleofilowy charakter.

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

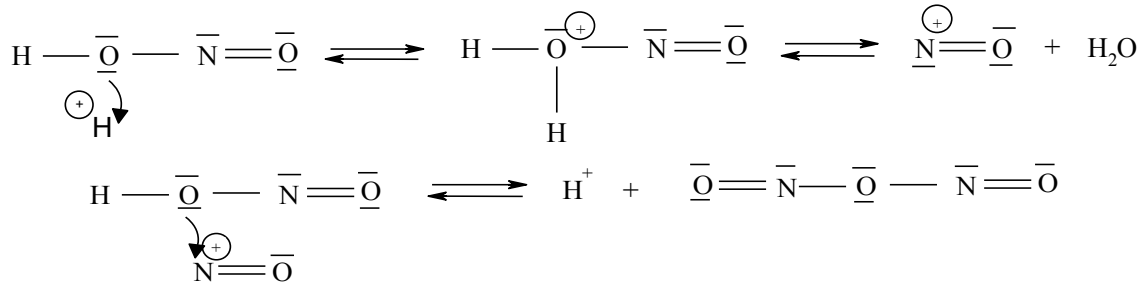
$$R_3\bar{N} + HA \leftrightarrow R_3\overset{+}{N}H\bar{A}$$

kation alkiloamoniowy

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, tzn. od jej rzędowości, a w przypadku amin pierwszorzędowych od tego, czy podstawnikiem przy atomie azotu jest grupa alkilowa czy pierścień aromatyczny.

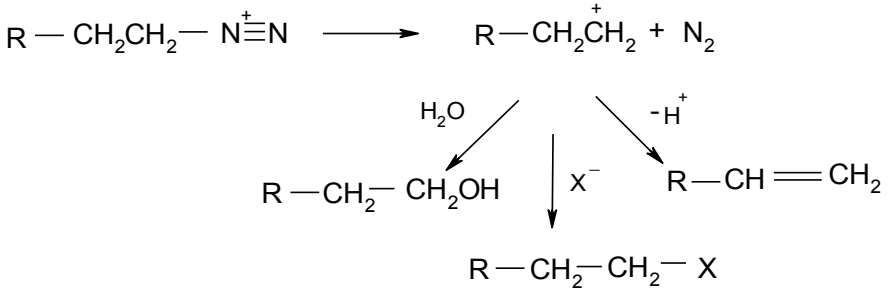
W aminach pierwszorzędowych kation nitrozoamoniowy w wyniku przeniesienia dwóch protonów od atomu azotu do tlenu najpierw przegrupowuje się do jonu oksoniowego, który łatwo odszczepia cząsteczkę wody, dając w efekcie kation diazoniowy.

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

$$\underset{\substack{\text{I-rzędowa}\\ \text{amina alifatyczna}}}{RNH_2} + NaNO_2 + 2HX \rightarrow \left[RN_2^+X^-\right] \rightarrow N_2 + \text{mieszanina alkoholi i alkenów}$$

Powstający N_2 wydziela się ilościowo, wykorzystywane jest to w analizie szczególnie aminokwasów i białek.

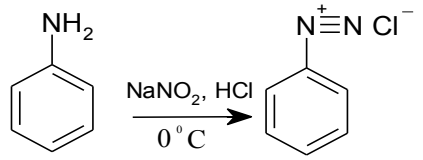
Kation diazoniowy utworzony z amin alifatycznych odszczepia cząsteczkę azotu przechodząc w bardzo reaktywny karbokation. Może on ulegać przemianom charakterystycznym dla karbokationów, czyli może reagować natychmiast albo z cząsteczką rozpuszczalnika, albo z obecnymi w roztworze anionami lub może stabilizować się przez odszczepienie protonu.



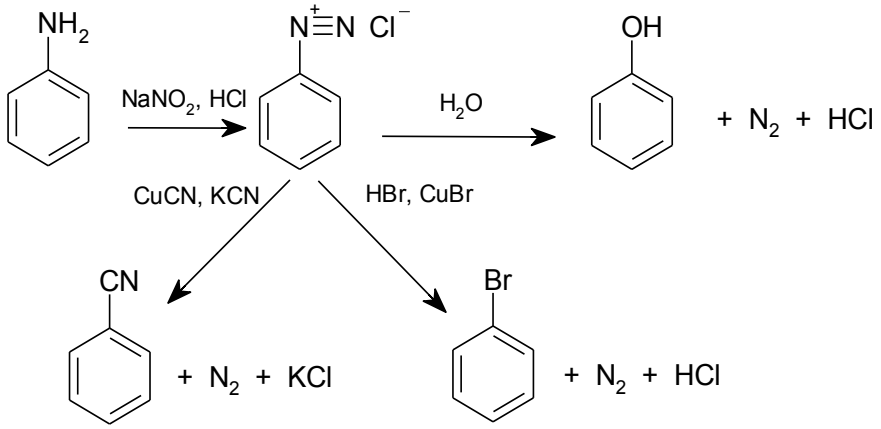
Natomiast kationy diazoniowe pochodzące od pierwszorzędowych amin aromatycznych są na tyle trwałe, że można wydzielać ich sole. Sole te w stanie stałym mogą ulegać wybuchowemu rozkładowi, w roztworach wodnych są jednak

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 przemianie w sól diazoniową:

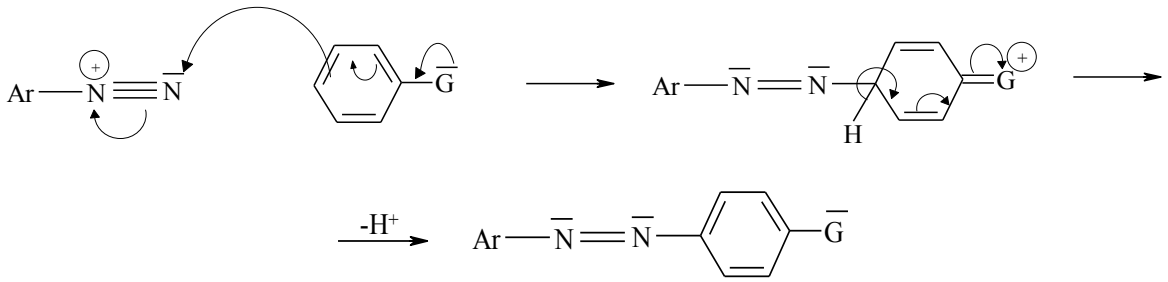
$$ArNH_2 + NaNO_2 + 2HX \rightarrow \underset{\text{sól diazoniowa}}{ArN_2^+X^-} + NaX + 2H_2O$$



Sole diazoniowe amin aromatycznych mogą reagować następująco:
a) z wydzieleniem cząsteczki azotu, grupa diazoniowa zostaje wymieniona na inną grupę, np. OH^-, CN^-, Br^-, F^-, J^-, Cl^-.

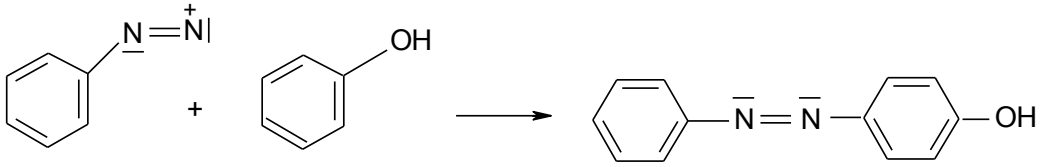


b) bez wydzielenia cząsteczki azotu, kation diazoniowy działa jak czynnik elektrofilowy, np. reakcje substytucji elektrofilowej (reakcje sprzęgania).

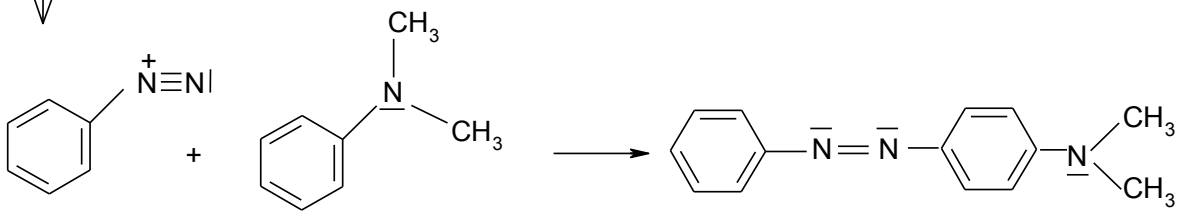


G - grupa silnie uwalniaj¹ca elektrony $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-OH$

Atomy azotu grupy diazoniowej pozostają w produkcie. Substytucja zachodzi zwykle w położeniu *para* względem grupy aktywującej. Optymalne pH dla reakcji sprzęgania wynosi ok. 10 dla fenoli i 4-5 dla amin. Sprzęganie jest reakcją aromatycznej substytucji elektrofilowej, w której jon diazoniowy jest czynnikiem atakującym.



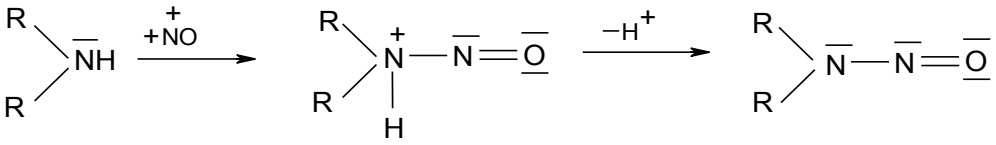
4-hydroksyazobenzen



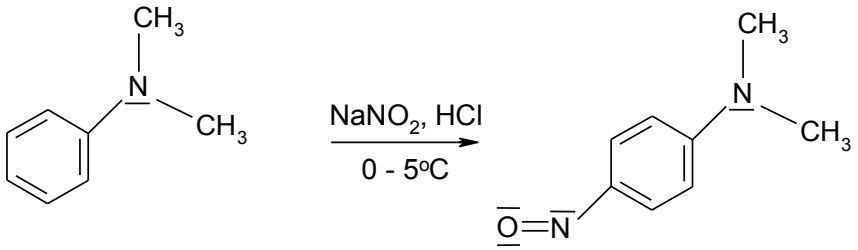
4-N,N-dimetyloaminoazobenzen

Kationy diazoniowe szczególnie łatwo reagują z fenolami i N,N-podstawionymi anilinami. Reakcja prowadzi do produktu, w którym grupa diazoniowa znajduje się w pozycji *para* w stosunku do grupy hydroksylowej w fenolach lub aminowej w aminach. Jeżeli pozycja *para* jest zajęta, to wówczas reakcja sprzęgania może przebiegać w pozycji *orto*.

Drugorzędowe aminy alifatyczne i aromatyczne reagują z HNO_2 dając N-nitrozoaminy.



Trzeciorzędowe aminy aromatyczne ulegają substytucji elektrofilowej w pierścieniu, elektrofilem jest kation nitrozoniowy. Produktami reakcji są związki, w których grupa nitrowa -N=O związana jest z atomem węgla. Nitrozowanie w pierścieniu przebiega wg reakcji:



N,N-dimetylo-p-nitrozoanilina

W przebiegu reakcji diazowania amin alifatycznych trzeciorzędowych powstają N-nitrozopochodne amin drugorzędowych, w wyniku oderwania się jednej z grup alkilowych od atomu azotu. Grupę tą można zidentyfikować w mieszaninie produktów w odpowiednio dobranym aldehydzie lub ketonie. Mechanizm tej reakcji nie jest znany.

Większość trzeciorzędowych amin alifatycznych powoli przechodzi w N-nitrozoaminy, dlatego dla celów analitycznych przyjmuje się, że III-rzędowe aminy nie wchodzą w reakcje z kwasem azotowym(III) [41,51,74].

1.8 Manganometria

Metoda polega na oznaczaniu substancji redukujących mianowanym roztworem manganianu(VII) potasu. W manganometrii nie używa się wskaźników redoks, gdyż wykorzystuje się intensywne zabarwienie jonów $\mathbf{MnO_4^-}$. Bardzo ważnym czynnikiem, wpływającym na przebieg reakcji utleniania jest pH środowiska reakcji.

W roztworach kwasowych manganian(VII) potasu redukuje się do soli manganu(II).

$$\mathrm{MnO_4^- + 8H^+ + 5e \rightarrow Mn^{2+} + 4H_2O}$$

W roztworach obojętnych lub słabo kwasowych i słabo zasadowych produktem redukcji manganianu(VII) jest tlenek manganu(IV).

$$\mathrm{MnO_4^- + 4H^+ + 3e \rightarrow MnO_2 \downarrow + 2H_2O}$$

W roztworach mocnych zasad produktem redukcji jest manganian(VI). Fioletowy jon nadmanganianowy (VII) redukuje się do zielonego jonu manganianu(VI) [66].

$$\mathrm{MnO_4^- + e \rightarrow MnO_4^{2-}}$$

1.9 Oznaczanie azotu – metoda J. Kjeldahla

Metoda Kjeldahla jest analityczną metodą ilościowego oznaczania zawartości azotu w substancjach organicznych.

Badaną substancję mineralizuje się w stężonym kwasie siarkowym(VI) z dodatkiem katalizatora (np. siarczan potasu, siarczan miedzi(II), selen i inne) w celu przyśpieszenia procesu degradacji cząsteczki. Uwolniony azot wiązany jest w postaci siarczanu amonu. Po rozcieńczeniu wodą roztwór alkalizuje się NaOH. Uwolniony w ten sposób amoniak oddestylowuje się do ściśle odmierzonej objętości mianowanego kwasu HCl lub H_2SO_4. Nadmiar kwasu odmiareczkowuje się mianowanym roztworem NaOH wobec czerwieni metylowej. Można również zastosować wskaźnik mieszany, tzw. Tashiro złożony z czerwieni metylowej i błękitu metylenowego.

Przebieg oznaczenia obrazują reakcje:

$$(NH_4)_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow 2\,NH_3 + Na_2SO_4 + 2H_2O$$

$$NH_3 + HCl \rightarrow NH_4Cl$$

$$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$$

Istnieje także możliwość zastosowania w oznaczeniu zamiast kwasu solnego lub siarkowego(VI) kwasu borowego, który wiąże amoniak w boran amonu. Użyty do miareczkowania kwas siarkowy wypiera słabszy kwas borowy z jego soli, powodując związanie amoniaku w postaci siarczanu amonu. Zaletą jest to, że kwas borowy nie musi być roztworem mianowanym.

$$2NH_3 + 4H_3BO_3 \rightarrow (NH_4)_2B_4O_7 + 5H_2O$$

$$(NH_4)_2B_4O_7 + H_2SO_4 + 5H_2O \rightarrow (NH_4)_2SO_4 + 4H_3BO_3$$

W niektórych przypadkach nie jest konieczna całkowita mineralizacja substancji oznaczanej. Pewne związki, np. proste amidy w określonych warunkach ulegają hydrolizie z uwolnieniem amoniaku lub lotnej aminy. Nie jest konieczne w tym przypadku stosowanie drastycznych warunków rozkładu związku.

Stosowane odczynniki powinny być wolne od związków azotu, należy wykonać próbę kontrolną używając tych samych odczynników, ale bez dodatku substancji.

Wyniki opracowywane są na podstawie wzoru, za pomocą którego obliczamy procentową zawartość azotu w związku organicznym.

Metoda Kjeldahla znalazła zastosowanie do oznaczania amin alifatycznych, aromatycznych, amidów, imidów, aminokwasów i białek i wielu innych związków zawierających azot w pierścieniu heterocyklicznym. Metodą tą nie można oznaczyć związków nitrowych i nitrozowych, pochodnych pirydyny i pirazolu, ponieważ azot nie zostaje ilościowo związany w amoniak. Również pochodne hydrazyny i związki azowe nie mogą być bezpośrednio oznaczane metodą Kjeldahla [41,43].

2. LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY (OUN)

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) mają wpływ na wiele istotnych funkcji życiowych człowieka. Leki te mogą redukować bądź znosić odczuwanie bólu, ograniczać bądź nasilać aktywność życiową itd. Stosowane są w terapii wielu schorzeń – schizofrenii, lęku, depresji, czy zaburzeniach typu choroba Alzheimera lub Parkinsona.

Istotna dla poznania podstaw działania farmakologicznego leków tej grupy jest znajomość ich wpływu, hamującego bądź aktywującego, na odpowiednie neuroprzekaźniki, neurohormony, neuromodulatory oraz inne substancje biorące udział w przekaźnictwie bodźców w OUN. Leki te wpływają na ich biosyntezę, wydzielanie do zakończeń neuronalnych, magazynowanie, wychwyt zwrotny i metabolizm.

Działanie aktywujące (pobudzające) na OUN wykazują leki analeptyczne oraz przeciwdepresyjne, zaś działaniem hamującym (depresyjnym) obdarzone są leki: uspokajające, nasenne, znieczulające ogólnie, przeciwpadaczkowe oraz narkotyczne przeciwbólowe.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy dzielimy następująco:

- Leki uspokajające i nasenne,
- Leki znieczulające ogólnie,
- Leki przeciwpadaczkowe (przeciwdrgawkowe),
- Leki psychotropowe,
  - leki przeciwlękowe (anksjolityczne),
  - leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyczne),
  - leki przeciwdepresyjne,
  - środki psychostymulujące,
- Leki analeptyczce,
- Leki nootropowe,
- Leki przeciwdemencyjne,
- Leki stosowane w chorobie Parkinsona.

2.1 Leki uspokajające i nasenne

Leki uspokajające i nasenne działają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Uspokojenie, sen, czy wreszcie znieczulenie ogólne – to kolejne stadia hamowania OUN.

Leki uspokajające są wykorzystywane w celu hamowania nadmiernego pobudzenia, napięcia i niepokoju oraz ułatwienia snu; leki nasenne w celu wywołania i ułatwienia snu.

W regulacji snu istotną rolę odgrywa równowaga między układami neuroprzekaźników, działających przeciwstawnie – układu cholinergicznego i noradrenergicznego. Ważną rolę odgrywa ponadto układ serotoninergiczny – spadek stężenia serotoniny, może być przyczyną bezsenności.

Do niedawna jako leki nasenne wykorzystywane były:

- pochodne kwasu barbiturowego (barbital, cyklobarbital, fenobarbital).

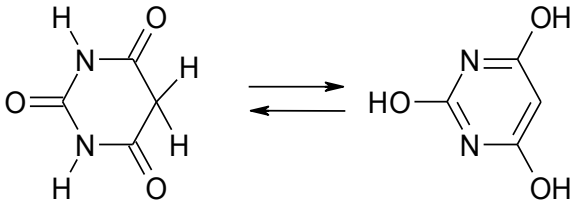
Obecnie najczęściej stosowane są:

- leki działające poprzez receptor benzodiazepinowy
  - pochodne 1,4-benzodiazepiny (nitrazepam, diazepam, temazepam),
  - leki o budowie niebenzodiazepinowej (zopiklon, zolpidem),
- leki o różnej budowie (wodzian chloralu, tryptofan, melatonina).

Działanie nasenne wykazują także: leki H_1-przeciwhistaminowe (rozdział 8), leki przeciwdepresyjne (rozdział 2.4.3) oraz przeciwpsychotyczne (rozdział 2.4.2) [63,80].

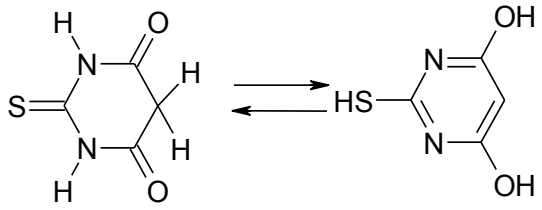
Pochodne kwasu barbiturowego

Kwas barbiturowy (1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trion, 2,4,6-triokso-1,2,3,4,5,6-heksahydropirymidyna, 1,3-diazynan-2,4,6-trion) zawiera w swojej cząsteczce dwie grupy iminowe (-NH-), występujące w sąsiedztwie grup karbonylowych (-C=O) oraz aktywną grupę metylenową (-CH_2-). Dzięki obecności grup karbonylowych oraz czterech ruchliwych atomów wodoru ma możliwość tworzenia dwóch różnych form tautomerycznych – układu triketonowego oraz formy trihydroksylowej. Powoduje to, że związek wykazuje odpowiednio charakter diimidu i trifenolu:



Kwas barbiturowy wykazuje właściwości dość mocnego kwasu (pK_1 = ok. 4,0), co uwarunkowane jest jonizacją obydwu grup iminowych albo możliwością oddysocjowania protonów grup enolowych (-OH).

Podobną strukturę oraz właściwości posiada kwas tiobarbiturowy (1*H*,3*H*,5*H*-2-tiopirymidyno-4,6-dion). Związek ten również wykazuje charakter imidu i enolu:



Kwas tiobarbiturowy jest kwasem mocniejszym od kwasu barbiturowego. Powodowane jest to większą polaryzowalnością wiązań -SH w porównaniu z wiązaniem -OH oraz wiązania -C=S w porównaniu z -C=O. Odszczepieniu protonu sprzyja także większa elektroujemność atomu siarki w porównaniu z atomem tlenu, co tłumaczy większą kwasowość grupy -SH w porównaniu z -OH.

Kwas barbiturowy jest łatwo rozpuszczalny w wodzie, zaś trudno w lipidach; związek nie wykazuje więc aktywności farmakologicznej.

Podstawienie atomów wodoru w grupie metylenowej kwasów – barbiturowego i tiobarbiturowego grupami alkilowymi lub arylowymi znosi aromatyczność pierścienia, powoduje zmniejszenie stopnia jonizacji, a tym samym kwasowości pochodnych. Dalszy spadek kwasowości powodowany jest wprowadzeniem podstawnika przy atomie azotu w pierścieniu.

Pochodne 5,5-dipodstawione oraz 1,5,5-tripodstawione są słabymi kwasami (pK_a 7,1-8,1), praktycznie nierozpuszczalnymi w wodzie, łatwo rozpuszczalnymi w lipidach. Wykazują powinowactwo do lipidowych struktur mózgu, a tym samym są aktywne biologicznie.

W lecznictwie stosowane były:

- 5,5-dipodstawione pochodne kwasu barbiturowego,
- 1,5,5-tripodstawione pochodne kwasu barbiturowego,
- 5,5-dipodstawione pochodne kwasu tiobarbiturowego.

Zależność między budową a kierunkiem działania w grupie pochodnych kwasu barbiturowego przedstawia się następująco:

- dipodstawione barbiturany, posiadające przy C_5 proste, nasycone podstawniki – wykazują długie, niezbyt głębokie działanie nasenne,
- obecność wiązania podwójnego lub rozgałęzienie podstawnika – skraca czas działania, zwiększa aktywność,
- podstawienie pozycji N_1 – powoduje skrócenie czasu działania oraz pogłębienie działania z nasennego do znieczulającego ogólnie,
- zmiana atomu tlenu na atom siarki w pozycji 2 sprawia, że szybkość i czas działania tiobarbituranów są zbliżone do czasu działania pochodnych 1,5,5-tripodstawionych barbituranów znieczulających ogólnie,
- podstawnik aromatyczny rozszerza działanie na ośrodki motoryczne sfery kory mózgowej – stąd działanie przeciwpadaczkowe barbituranów.

Mechanizm działania pochodnych kwasu barbiturowego polega na aktywacji receptorów GABA-ergicznych.

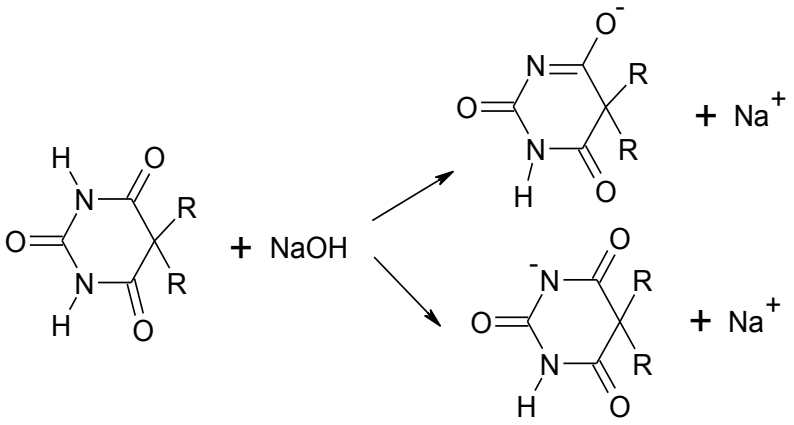
Dawniej stosowane jako leki o działaniu uspokajającym, nasennym, przeciwdrgawkowym i ogólnie znieczulającym obecnie są zarzucane ze względu na dużą liczbę działań niepożądanych oraz powodowanie lekozależności [80].

Pochodne kwasu barbiturowego stanowią interesującą grupę pod względem zarówno farmakologicznym, jak i analitycznym.

Do oznaczania pochodnych kwasu barbiturowego stosowane są następujące metody analityczne [31,35,41]:

- Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym

W metodzie tej wykorzystuje się charakter kwasowy związków. Wszystkie barbiturany reagują jako kwasy monozasadowe, a zjawisko tworzenia soli sodowych przedstawia się na podstawie zarówno ich charakteru enolowego, jak i imidowego:

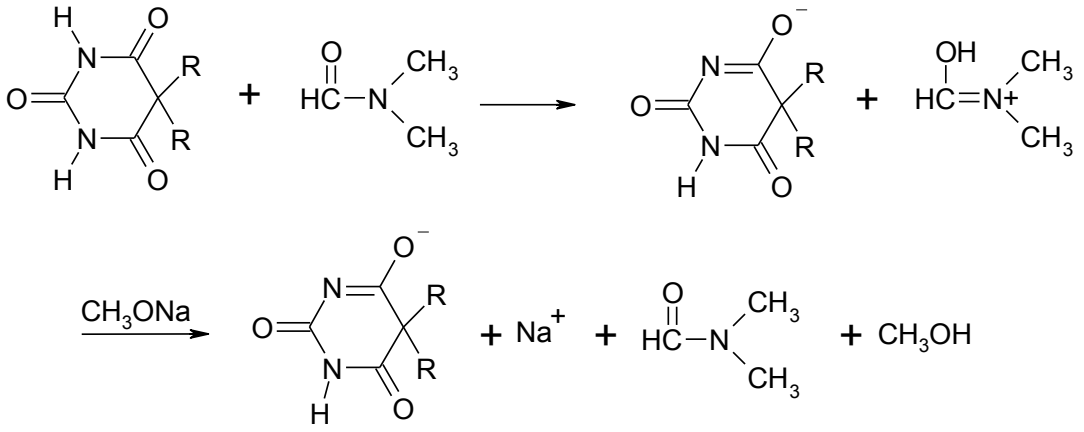


Pochodne barbiturowe jako wolne kwasy są trudno rozpuszczalne w wodzie. Oznaczenie przeprowadza się więc poprzez ich miareczkowanie wodorotlenkami potasowców po uprzednim rozpuszczeniu w etanolu, metanolu lub benzenie. Jako wskaźnik stosuje się tymoloftaleinę (zmiana barwy przy pH 9,3-10,5).

● Metoda alkalimetryczna w środowisku bezwodnym

Dokładniejsze wyniki uzyskuje się oznaczając barbiturany metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym.

Analizę prowadzi się w N,N-dimetyloformamidzie (DMF); płynem miareczkującym jest roztwór metanolanu sodu (rzadziej litu).



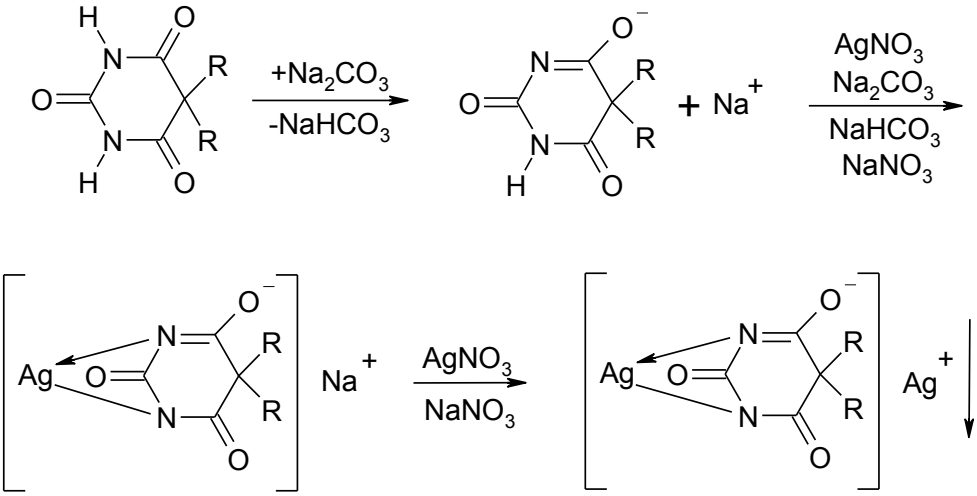
Barbiturany, po rozpuszczeniu w mieszaninie metanolu z benzenem, można oznaczyć miareczkując etanolowym roztworem wodorotlenku sodu. Jako wskaźnik najczęściej wykorzystuje się błękit tymolowy.

● Metoda argentometryczna

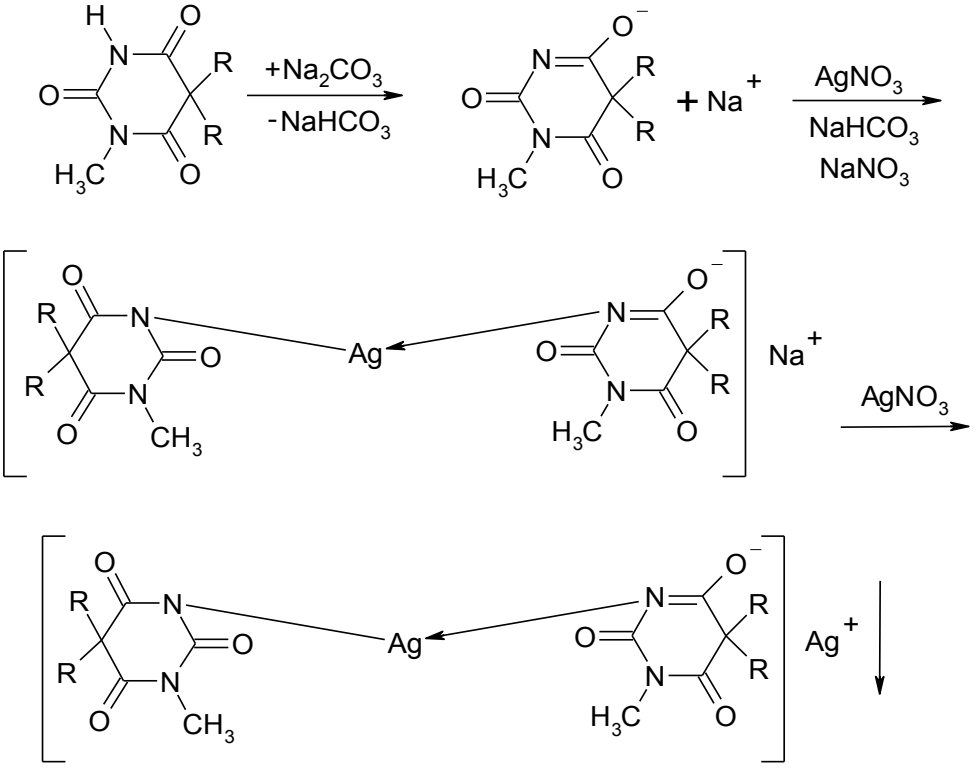
W metodzie tej wykorzystuje się zdolność pochodnych kwasu barbiturowego do tworzenia w środowisku alkalicznym (pH 11) kompleksów mono- i disrebrowych.

Kompleks monosrebrowy, tworzący się podczas miareczkowania roztworem azotanu srebra do pierwszego zmętnienia jest dobrze rozpuszczalny w wodzie. W miareczkowaniu do pierwszego zmętnienia – 1 mol pochodnej kwasu barbiturowego reaguje z 1 molem azotanu srebra. PK wyznaczyć można potencjometrycznie.

Kompleks disrebrowy strąca się w postaci białego, trudno rozpuszczalnego w wodzie osadu. W miareczkowaniu do kompleksu disrebrowego – 1 mol pochodnej kwasu barbiturowego reaguje z 2 molami azotanu srebra. Koniec miareczkowania wyznacza się wobec chromianu potasu.



N-metylopochodne kwasu barbiturowego tworzą z jonami srebra – najpierw rozpuszczalny kompleks o składzie [R-Barb-Ag-Barb-R]Na, a następnie nierozpuszczalny kompleks disrebrowy [R-Barb-Ag-Barb-R]Ag. Przy miareczkowaniu do pierwszego zmętnienia – 2 mole pochodnej kwasu barbiturowego reagują więc z 1 molem azotanu srebra, przy miareczkowaniu do całkowitego strącenia kompleksu – 2 mole barbituranu z 2 molami azotanu srebra.



● Metoda alkalimetryczna z zastosowaniem azotanu srebra

Zdolność do tworzenia przez barbiturany połączeń z jonami srebra, z jednoczesnym uwolnieniem równoważnej liczby jonów wodorowych, wykorzystuje się do oznaczania alkalimetrycznego.

Próbkę substancji rozpuszcza się w pirydynie, a następnie dodaje nadmiar azotanu srebra. Niepodstawione przy atomie azotu barbiturany tworzą disrebrowy kompleks i uwalniają 2 protony. Utworzony kompleks rozpuszcza się w pirydynie; wydzielone 2 mole kwasu azotowego wiążą się z pirydyną.

$$\text{H-Barb-H} + 2\ C_5H_5N + 2\ AgNO_3 \rightarrow [AgBarb]Ag + 2\ (C_5H_5NH)NO_3$$

Następnie, miareczkując mianowanym roztworem wodorotlenku sodu wobec tymoloftaleiny, wypiera się pirydynę z jej soli. W reakcji tej 1 mol barbituranu reaguje z 2 molami wodorotlenku sodu.

Pochodne N-podstawione barbituranów reagują z jonami srebra w stosunku molowym 1:1:

$$2\ [\text{R-Barb}]H + 2\ C_5H_5N + 2\ AgNO_3 \rightarrow [\text{R-Barb-Ag-Barb-R}]Ag + 2\ (C_5H_5NH)NO_3$$

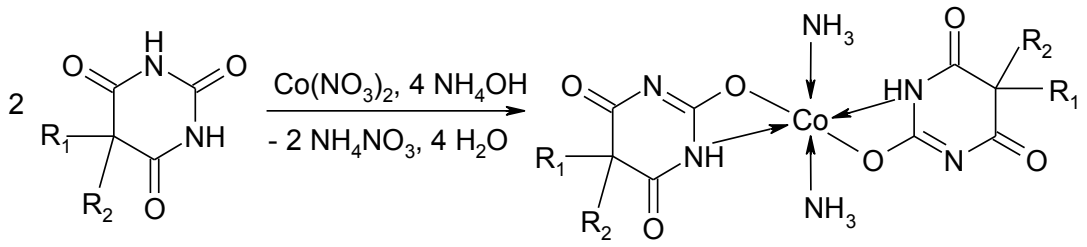
$$2\ (C_5H_5NH)NO_3 + 2\ NaOH \rightarrow 2\ NaNO_3 + 2\ C_5H_5N + 2\ H_2O$$

● Metoda bromianometryczna

Metodą bromianometryczną oznacza się pochodne kwasu barbiturowego, zawierające nienasycone wiązania w podstawnikach przy C_5. Oznaczenie polega na przyłączeniu atomów bromu (wydzielonego z bromianu i bromku potasu w środowisku kwasowym) w miejscach podwójnych wiązań. Nadmiar bromu oznacza się jodometrycznie. Po dodaniu jodku potasu wydzielony jod (w ilości równoważnej do ilości bromu) odmiareczkowuje się tiosiarczanem sodu (rozdział 1.4).

● Metoda spektrofotometryczna w świetle widzialnym

Polega na pomiarze absorbancji barwnych połączeń kompleksowych z solami kobaltu w obecności pirydyny, chloroformu lub amoniaku (reakcja Parri).



● Metoda spektrofotometryczna

Pomiary absorbancji wykonuje się w roztworach wodorotlenku sodu lub buforu boranowego o pH 10 oraz w chloroformie lub eterze.

Oznaczanie soli sodowych pochodnych kwasu barbiturowego przeprowadza się następującymi metodami [31,35,41].

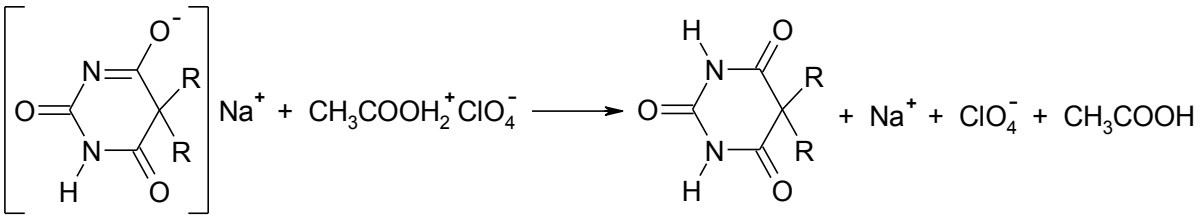
● Metoda acydymetryczna w środowisku wodnym

Oznaczenie w środowisku wodnym polega na miareczkowaniu soli kwasu barbiturowego kwasem solnym – wyparciu ulega słaby kwas organiczny.

Do wyznaczenia punktu końcowego miareczkowania stosuje się wskaźniki zmieniające barwę w zakresie kwasowym, najczęściej czerwień metylową (zmiana barwy przy pH 4,2 – 6,3), rzadziej – oranż metylowy. Woda do rozpuszczenia próbki powinna być pozbawiona dwutlenku węgla przez wygotowanie, ponieważ kwas węglowy jest mocniejszy od barbituranów. Kwas ten wypierałby pochodne barbituranowe z ich soli, co powodowałoby obniżenie wyników oznaczania.

● Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym

Oznaczenie polega na miareczkowaniu soli sodowej mianowanym roztworem kwasu nadchlorowego wobec fioletu krystalicznego jako wskaźnika (rozdział 1.1.1):



● Metoda grawimetryczna

Preparat rozpuszcza się w wodzie i zakwasza kwasem solnym. Uwolniony barbituran ekstrahuje się rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą (np. chloroformem). Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość suszy się i waży.

● Metoda alkalimetryczna z zastosowaniem azotanu srebra

Oznaczanie oparte jest na tworzeniu kompleksów w pirydynie przy użyciu nadmiaru azotanu srebra i alkalimetrycznym oznaczaniu wydzielonego kwasu azotowego. W reakcji bierze udział 1 mol związku, ponieważ sól sodowa w reakcji z azotanem srebra uwalnia tylko 1 mol kwasu azotowego:

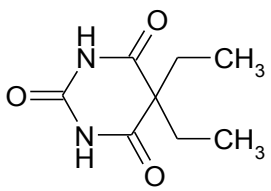
$$[HBarb]Na + AgNO_3 \rightarrow Ag\text{-}Barb\text{-}Ag + NaNO_3 + HNO_3$$

$$HNO_3 + C_5H_5N \rightarrow (C_5H_5NH)NO_3$$

$$(C_5H_5NH)NO_3 + NaOH \rightarrow NaNO_3 + C_5H_5N + H_2O$$

BARBITALUM

Barbital (Veronal)



$C_8H_{12}N_2O_3$ m.cz. 184,2

5,5-Dietylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trion

5,5-Dietylo-1,3-diazynan-2,4,6-trion

● Metoda alkalimetryczna z zastosowaniem azotanu srebra [7,23].
1 mol barbitalu reaguje z 2 molami $AgNO_3$.
Sposób wykonania oznaczenia – tabela 2, str. 48.

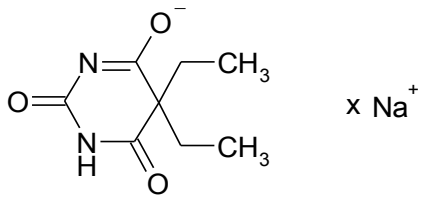
● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [19,20,21].
1 mol barbitalu reaguje z 1 molem NaOH.
Sposób wykonania oznaczenia – tabela 3, str. 48.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [19].
1 mol barbitalu reaguje z 1 molem metanolanu sodu.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL DMF i miareczkować roztworem CH_3ONa (0,1 mol/L) RM wobec roztworu błękitu tymolowego do niebieskiego zabarwienia, utrzymującego się kilka sekund. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01842 g barbitalu.

Barbital oznacza się metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym, wykorzystując barwne połaczenie z solami kobaltu.

BARBITALUM NATRICUM

Barbital sodu (Veronalum natrium)



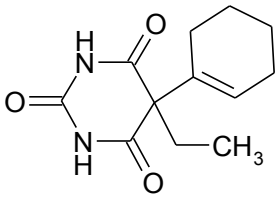
$C_8H_{11}N_2O_3Na$ m.cz. 206,2
Sól sodowa 5,5-dietylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trion
5,5-dietylo-4,6-diokso-*1H*-pirymidyn-2-olan sodu

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19,20].
1 mol barbitalu sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Sposób wykonania oznaczenia – tabela 3, str. 49.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku wodnym [18].
1 mol barbitalu sodu reaguje z 1 molem HCl.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji, rozpuścić w 20 mL świeżo przegotowanej i ostudzonej wody, następnie dodać 10 mL metanolu i 5 kropli roztworu czerwieni metylowej. Miareczkować HCl (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na różowe.
1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02062 g barbitalu sodu.
Barbital sodu oznacza się metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym, wykorzystując barwne połaczenie z solami kobaltu.

CYCLOBARBITALUM

Cyklobarbital (Phanodorm)



$C_{12}H_{16}N_2O_3$ m.cz. 236,3

5-(Cykloheks-1-enylo)-5-etylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trion

5-(Cykloheksen-1-ylo)-5-etylo-1,3-diazynan-2,4,6-trion

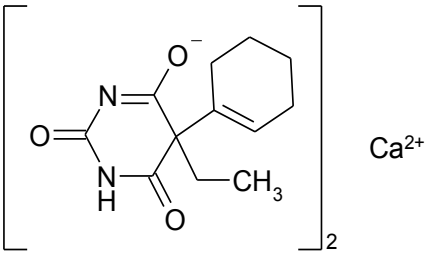
● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [19].

1 mol cyklobarbitalu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia – tabela 3, str. 48.

CYCLOBARBITALUM CALCICUM

Cyklobarbital wapnia



$C_{24}H_{30}CaN_4O_6$ m.cz. 510,6

Sól wapniowa 5-(cykloheks-1-enylo)-5-etylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trionu

5-(Cykloheksen-1-ylo)-4,6-diokso-1*H*-pirymidyn-2-olan wapnia

● Oznaczenie metodą bromianometryczną [20,21].

1 mol cyklobarbitalu reaguje z 4 molami bromu atomowego.

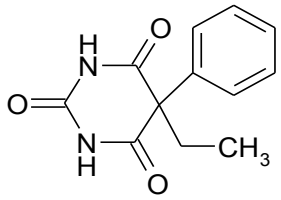
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,55 g substancji, rozpuścić ogrzewając w 10 mL mieszaniny wody z CH_3COOH (1,05 kg/L) (11:1), ochłodzić, dodać 50,0 mL $KBrO_3$ (0,0167 g/L) z KBr RM i 10 mL HCl (425 g/L). Pozostawić na 15 min. w temp. ok. 4°C, mieszając co kilka minut. Dodać 10 mL roztworu KI (100 g/L) i pozostawić 10 min. w temp. 4°C. Uwolniony I_2 miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 mL roztworu skrobi. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,01277 g cyklobarbitalu wapnia.

PHENOBARBITALUM

Fenobarbital (Luminal)



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ m.cz. 232,2

5-Etylo-5-fenylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trion

5-Etylo-5-fenylo-1,3-diazynan-2,4,6-trion

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol fenobarbitalu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL etanolu (760 g/L) i dodać 20 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02322 g fenobarbitalu.

Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym możliwe jest także z wykorzystaniem tymoloftaleiny jako wskaźnika (tabela 3, str. 49) [18].

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym.

Fenobarbital, rozpuszczony w mieszaninie benzenu i metanolu, miareczkuje się roztworem metanolanu sodu wobec błękitu tymolowego [19] lub etanolowym roztworem NaOH wobec tymoloftaleiny [20,21]. Można go oznaczyć także rozpuszczając w dimetyloformamidzie i miareczkując roztworem metanolanu sodu [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków].

1 mol fenobarbitalu reaguje z 1 molem metanolanu sodu.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 20 mL, uprzednio doprowadzonego metanolanem sodu do barwy niebieskiej, DMF i miareczkować roztworem CH_3ONa (0,1 mol/L) RM do barwy niebieskiej, używając 0,1 mL roztworu błękitu tymolowego jako wskaźnika.

1 mL metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02322 g fenobarbitalu.

Fenobarbital oznaczyć można poprzez miareczkowanie azotanem srebra do pierwszego zmętnienia.

● Oznaczenie metodą argentometryczną [41,53].

1 mol fenobarbitalu reaguje z 1 molem $AgNO_3$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g badanej substancji, rozpuścić w 10 mL roztworu Na_2CO_3 (102 g/L) i miareczkować roztworem $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM do pojawienia się białego zmętnienia.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02322 g fenobarbitalu.

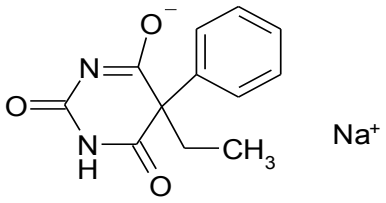
● Oznaczenie metodą alkalimetryczną z zastosowaniem azotanu srebra [7].
1 molowi fenobarbitalu odpowiadają 2 mole NaOH.
Sposób wykonania oznaczenia – tabela 2, str. 48.

● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

Fenobarbital oznacza się metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym, wykorzystując barwne połaczenie z solami kobaltu.

PHENOBARBITALUM NATRICUM

Fenobarbital sodu



$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ m.cz. 254,2
Sól sodowa 5-etylo-5-fenylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trionu
5-Etylo-5-fenylo-4,6-diokso-1*H*-pirymidyn-2-olan sodu

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19].
1 mol fenobarbitalu sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Sposób wykonania oznaczenia podano w tabeli 3, str. 49.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku wodnym [18].
1 mol fenobarbitalu sodu reaguje z 1 molem HCl.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 20 mL świeżo przegotowanej i ostudzonej wody, następnie dodać 10 mL metanolu uprzednio zobojętnionego wobec roztworu czerwieni metylowe (5 kropli) i miareczkować HCl (0,1 mol/L) RM do zmiany barwy na różową.
1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02542 g fenobarbitalu sodu.

● Oznaczenie metodą grawimetryczną [19,20,21].
Barbituran, wyparty kwasem solnym z roztworu soli sodowej, ekstrahuje się eterem [20,21] lub chloroformem [19].
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji, rozpuścić w 15 mL wody, dodać 5 mL HCl (105 g/L) i wytrząsać trzykrotnie eterem etylowym porcjami po 50 mL, 25 mL i 25 mL. Połączone wyciągi eterowe przemyć wodą dwa razy, porcjami po 5 mL. Wyciągi wodne przemyć 10 mL eteru etylowego. Połączone wyciągi eterowe odparować do ok. 3 mL, dodać 2 mL etanolu (760 g/L), odparować i pozostałość wysuszyć do stałej masy.
1 g pozostałości odpowiada 1,1 g fenobarbitalu sodu.

Pozyskany osad fenobarbitalu oznaczyć można alkalimetrycznie w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

Fenobarbital sodu oznacza się metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym, wykorzystując barwne połaczenie z solami kobaltu

Tabela 2. Oznaczanie metodą alkalimetryczną z zastosowaniem azotanu srebra pochodnych kwasu barbiturowego.

Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ilość substancji badanej odpowiadającą odważce podanej w tabeli, rozpuścić w 5 mL pirydyny. Dodać 0,5 mL roztworu tymoloftaleiny i 10 mL roztworu $AgNO_3$ w pirydynie (0,1 mol/L) RM. Miareczkować etanolowym roztworem NaOH (0,1 mol/l) RM do niebieskiego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

Substancja	**Odważka**	**Ilość substancji odpowiadająca 1 mL NaOH (0,1 mol/L)**
	[g]	**[g]**
Barbital	0,085	0,00921
Fenobarbital	0,1	0,01161
Heksobarbital	0,2	0,02362
Metylofenobarbital	0,2	0,02463

Tabela 3. Oznaczanie metodami alkalimetryczną/acydymetryczną pochodnych kwasu barbiturowego i ich soli.

1. Metoda alkalimetryczna w środowisku wodnym

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ilość substancji, odpowiadającą odważce podanej w tabeli, rozpuścić w podanej ilości alkoholu uprzednio zobojętnionego wobec roztworu tymoloftaleiny (5 kropli) i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do barwy niebieskiej.

2. Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ilość substancji, odpowiadającą ilości podanej w tabeli, rozpuścić w określonej ilości CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego do zmiany barwy na turkusową. Wykonać próbę kontrolną.

Substancja	Odważka	Rozpuszczalnik		Ilość substancji odpowiadająca 1 mL: NaOH (0,1 mol/L) lub $HClO_4$ (0,1mol/L)
		Metanol	Kwas octowy (1,05 kg/L)	
	[g]	[mL]	[mL]	[g]
Barbital	0,2	15	-	0,01842
Barbital sodu	0,3	-	20	0,02062
Cyklobarbital	0,5	20	-	0,02363
Fenobarbital	0,5	20	-	002322
Fenobarbital sodu	0,3	-	20	0,02542
Heksobarbital	0,5	20*	-	0,02362
Heksobarbital sodu	0,3	-	20	0,02583
Metylofenobarbital	0,5	40*	-	0,02462

* ogrzać do rozpuszczenia

Pochodne 1,4-benzodiazepiny

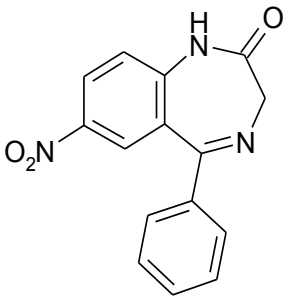
Pochodne 1,4-benzodiazepiny są obecnie szeroko stosowane w lecznictwie jako leki uspokajające, przeciwlękowe i nasenne. W przeciwieństwie do pochodnych kwasu barbiturowego cechuje je wysoki indeks terapeutyczny, a tym samym większy margines bezpieczeństwa.

Pochodne 1,4-benzodiazepiny – ich budowa chemiczna, właściwości oraz zależność pomiędzy strukturą a kierunkami aktywności farmakologicznej zostały omówione w rozdziale 2.4.1, str. 64.

Typowymi przedstawicielami 1,4-benzodiazepin o działaniu nasennym są – zawierające w swojej strukturze grupę nitrową przy węglu C_7 – nitrazepam oraz flunitrazepam (pochodna nitrazepamu z fluorem w pozycji C_2 pierścienia fenylu).

NITRAZEPAMUM

Nitrazepam



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ m.cz. 281,3

5-Fenylo-7-nitro-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on

Charakter zasadowy wynika z obecności atomu azotu w położeniu N_4 układu heterocyklicznego.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,20,21,23,68].

1 mol nitrazepamu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Oznaczenie acydymetryczne nitrazepamu wykonać można z wyznaczeniem potencjometrycznym PK [7,20,21,23] (tabela 4, str. 73) lub wobec zieleni malachitowej [20].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 40 mL bezwodnika kwasu octowego, dodać 0,2 mL roztworu zieleni malachitowej i miareczkować $HClO_4$ (0,05 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,01406 g nitrazepamu.

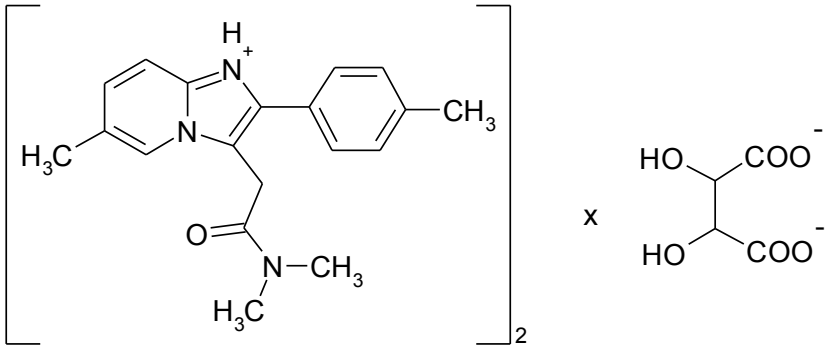
● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym [41].

Oznaczenie polega na hydrolizie preparatu do 2-amino-5-nitrobenzofenonu lub redukcji grupy nitrowej do grupy I-rzędowej aminowej aromatycznej. Powstałe aminy po zdiazowaniu sprzęga się z 2-naftolem lub tymolem.

Leki nasenne o budowie niebenzodiazepinowej

ZOLPIDEMI TARTRAS

Zolpidemu winian (Stilnox, Hypnogen)



$C_{42}H_{48}N_6O_8$ m.cz. 765,0

Winian N,N-dimetylo-2-[6-metylo-2-(4-metylofenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-acetamidu

Związek z grupy imidazopirydyn. Jego charakter zasadowy, wynika z obecności atomu azotu w układzie heterocyklicznym w położeniu N_1. Stosowany jest w postaci winianu zasady.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol winianu zolpidemu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w mieszaninie 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 20 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

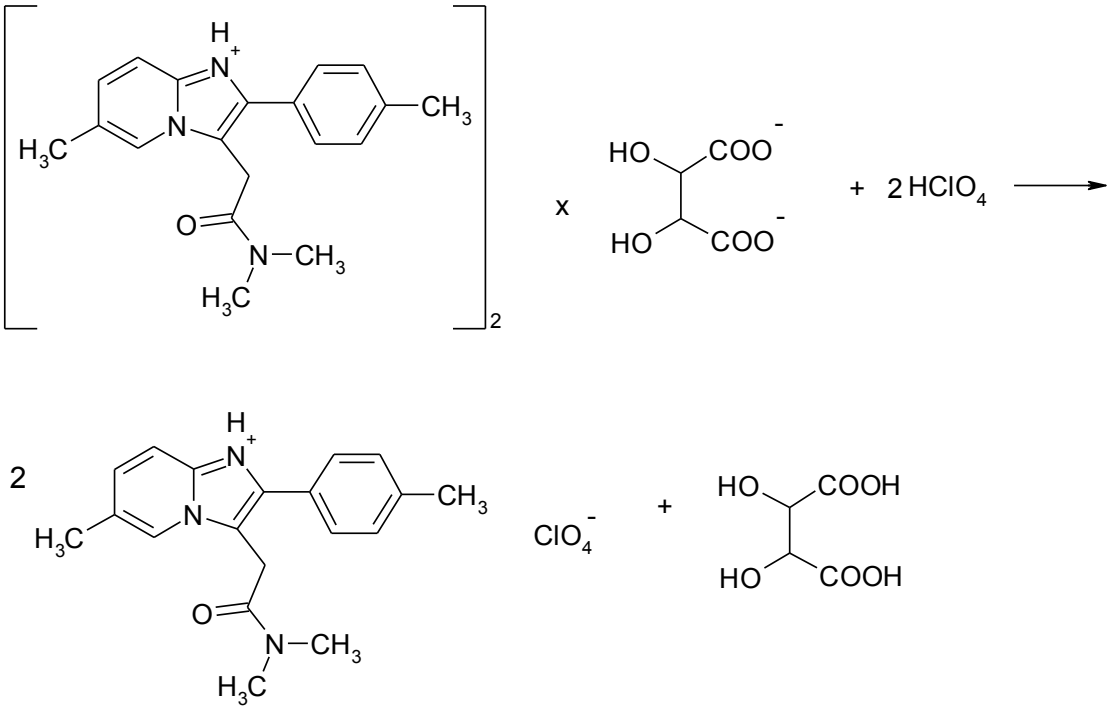
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03824 g winianu zolpidemu.

Oznaczenie przeprowadzić można również wobec fioletu krystalicznego [21].

Wykonanie oznaczenia:

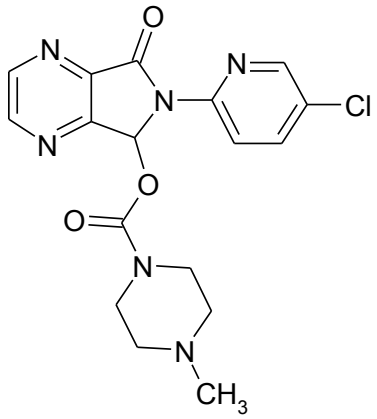
Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, dodać 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), 10 mL bezwodnika kwasu octowego oraz 0,15 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03824 g winianu zolpidemu.



ZOPIKLONUM

Zopiklon (Imovane, Zopiratio)



$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$ m.cz. 388,8

4-Metylopiperazyno-1-karboksylan 6-(5-chloropirydyn-2-ylo)-5-okso-7*H*-pirolo[3,4-b]pirazyn-7-ylu

Charakter zasadowy zopiklonu wynika z obecności azotu N_4 w pierścieniu piperazyny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol zopiklonu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w mieszaninie 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 40 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03888 g zopiklonu.

Oznaczenie można wykonać stosując jako wskaźnik roztwór fioletu krystalicznego [21].

2.2 Leki znieczulające ogólnie (anestetyki)

Leki ogólnie znieczulające (anestetyki) są substancjami leczniczymi, które wraz ze zwiększeniem stężenia w OUN zwiększają hamowanie aktywności neuronalnej.

Znieczulenie ogólne stosowane jest podczas zabiegów chirurgicznych i prowadzi do utraty świadomości i wyłączenia odczuwania bólu, wegetatywnych odruchów obronnych oraz napięcia mięśniowego.

W zależności od sposobu podania wyróżnia się:

- wziewne leki ogólnie znieczulające (eter dietylowy, podtlenek azotu, etery halogenowe – enfluran, izofluran oraz węglowodory halogenowe – halotan),
- dożylne leki ogólnie znieczulające, które pod względem budowy chemicznej można sklasyfikować jako:
  - pochodne kwasu barbiturowego i tiobarbiturowego (metoheksytal, heksobarbital, tiopental),
  - pochodne benzodiazepiny (midazolam),
  - związki o różnej budowie (ketamina, etomidat, propofol, kwas 4-hydroksymasłowy).

Jako dożylne leki ogólnie znieczulające wykorzystuje się substancje z różnych grup chemicznych, których cechą wspólną jest silna lipofilowość, decydująca o szybkim przenikaniu do OUN.

Jako leki anestezjologiczne stosowane są także opioidy (np. pochodne fentanylu – rozdział 3.1, str. 101 [63,80].

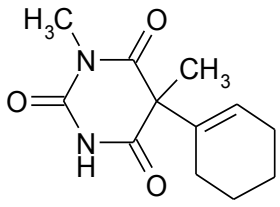
Pochodne kwasu barbiturowego i tiobarbiturowego

Związki pochodne kwasu barbiturowego zostały omówione szczegółowo w rozdziale 2.1.

Do celów znieczulenia ogólnego stosowane są pochodne kwasu barbiturowego o krótkim lub bardzo krótkim czasie działania. W chwili obecnej barbiturany są wykorzystywane jedynie do krótkotrwałych zabiegów chirurgicznych oraz w celu pogłębienia znieczulenia wziewnego [80].

HEXOBARBITALUM

Heksobarbital



$C_{12}H_{16}N_2O_3$ m.cz. 236,2

5-(Cykloheks-1-enylo)-1,5-dimetylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trion

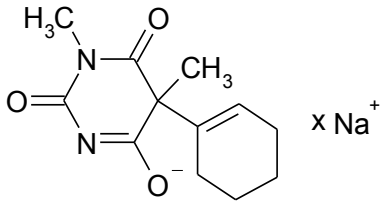
5-(Cykloheksen-1-ylo)-1,5-dimetylo-1,3-diazynan-2,4,6-trion

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną z zastosowaniem azotanu srebra [7,23].
1 mol heksobarbitalu reaguje z 1 molem NaOH.
Sposób wykonania oznaczenia zamieszczono w tabeli 2, str. 48.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [19].
1 mol heksobarbitalu reaguje z 1 molem NaOH.
Sposób wykonania oznaczenia zamieszczono w tabeli 3, str. 48.

HEXOBARBITALUM NATRICUM

Heksobarbital sodu (Narcosanum natrium)



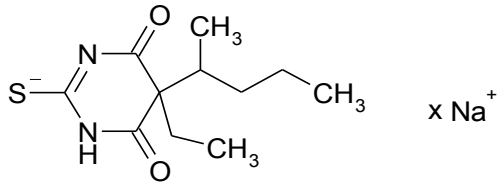
$C_{12}H_{15}N_2NaO_3$ m.cz. 258,3
Sól sodowa 5-(cykloheks-1-enylo)-1,5-dimetylo-1H,3H,5H-pirymidyno-2,4,6-trionu
5-(Cykloheksen-1-ylo)-1,5-dimetylo-4,6-diokso-1H-pirymidyn-2-olan sodu

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20].
Oznaczenie polega na miareczkowaniu związku kwasem nadchlorowym z wyznaczeniem PK potencjometrycznie lub wobec fioletu krystalicznego (tabela 3, str. 49).
1 mol heksobarbitalu sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [19].
Oznaczenie polega na ekstrakcji chloroformem ze środowiska kwasowego wolnej pochodnej kwasowej i po odparowaniu rozpuszczalnika miareczkowaniu metanolanem sodu w mieszaninie benzen:metanol (17:3 v/v).

THIOPENTALUM NATRICUM

Tiopental sodu (Intraval, Pentothal, Trapanal)



$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ m.cz. 264,3
Sól sodowa 5-etylo-5-(1-metylobutylo)-2-tio-1*H*,5*H*-pirymidyno-4,6-dionu
5-Etylo-4,6-diokso-5-pentan-2-ylo-1*H*-pirymidyn-2-tiolan sodu

Tiopental stosowany jest w lecznictwie w postaci mieszaniny soli sodowej tiopentalu z bezwodnym węglanem sodu (10:6). Dodatek węglanu zapobiega wypieraniu przez dwutlenek węgla z powietrza wolnego tiopentalu z jego soli.

W preparacie oznacza się zawartość jonów sodu i zawartość tiopentalu. Zawartość sodu oznacza się przez miareczkowanie kwasem solnym wobec czerwieni metylowej. W trakcie analizy zachodzi wypieranie słabych kwasów (tiopentalu i kwasu węglowego) z ich soli. W pobliżu punktu końcowego miareczkowania należy usunąć wyparty dwutlenek węgla przez zagotowanie i odmiareczkować roztwór do przejściowej zmiany barwy wskaźnika [7,19]. Zawartość tiopentalu oznacza się wagowo lub alkalimetrycznie w środowisku bezwodnym. Zmiareczkowaną próbkę zakwasza się i ekstrahuje tiopental chloroformem. Po odparowaniu rozpuszczalnika zawartość tiopentalu oznacza się przez miareczkowanie metanolanem litu wobec błękitu tymolowego (I) [7,23] lub określa grawimetrycznie (II) [19].

- Oznaczenie – metoda acydymetryczna/alkalimetryczna/grawimetryczna [7,19,23].

Wykonanie oznaczenia:

Zawartość sodu

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w 30 mL wody, dodać 0,1 mL roztworu czerwieni metylowej i miareczkować HCl (0,1 mol/L) RM do czerwonego zabarwienia. Utrzymywać próbkę w łagodnym wrzeniu w ciągu 2 min., ochłodzić i jeżeli to konieczne, kontynuować miareczkowanie HCl (0,1 mol/L) do ponownego czerwonego zabarwienia.
1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,0002299 g sodu.

Zawartość tiopentalu (I)

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 5 mL wody. Dodać 2 mL H_2SO_4 (178 g/L) i wytrząsnąć z 4 porcjami, każda po 10 mL chloroformu. Połączyć warstwy chloroformowe, przesączyć i odparować przesącz do sucha na łaźni wodnej. Pozostałość rozpuścić w 30 mL uprzednio zobojętnionego DMF i dodać 0,1 mL roztworu błękitu tymolowego w metanolu (2 g/L). Miareczkować natychmiast roztworem CH_3OLi (0,1 mol/L) RM do niebieskiego zabarwienia. Chronić roztwór od dostępu atmosferycznego dwutlenku węgla podczas miareczkowania.
1 mL roztworu metanolanu litu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02423 g tiopentalu.

Zawartość tiopentalu (II)

Do zmiareczkowanego jak wyżej roztworu dodać 5 mL HCl (0,1 mol/l) RM i wytrząsać sześciokrotnie z chloroformem. Połączone wyciągi chloroformowe przemyć 5 mL wody, odparować i wysuszyć w temp. 105°C w ciągu trzech godzin.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [71].

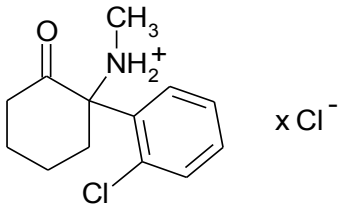
Pochodne benzodiazepiny

Pochodne benzodiazepiny zostały szczegółowo omówione w rozdziale 2.4.1.

Związki o różnej budowie

KETAMINI HYDROCHLORIDUM

Ketaminy chlorowodorek (Kalypsol, Ketanest, Narkamon)



$C_{13}H_{17}Cl_2NO$ m.cz. 274,2

Chlorowodorek 2-(2-chlorofenylo)-2-(metyloamino)-cykloheksan-1-onu

Ketamina stosowana jest w lecznictwie jako racemat oraz pod postacią S-enancjomeru. Zasadowy charakter związku wynika z obecności w cząsteczce ugrupowania aminy II-rzędowej.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [7,23].

1 mol chlorowodorku ketaminy reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

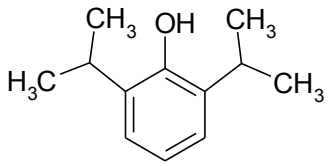
Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL metanolu i dodać 1,0 mL HCl (0,1 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02742 g chlorowodorku ketaminy.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

PROPOFOLUM

Propofol



$C_{12}H_{18}O$ m.cz. 178,3

2,6-Di(propan-2-ylo)-fenol

Propofol jest pochodną fenolu podstawioną w pozycji 2 oraz 6 . Wykazuje charakter kwasowy i można go oznaczyć alkalimetrycznie w środowisku bezwodnym, 1 mol związku reaguje z 1 molem metanolanu sodu. Kierujące właściwości grupy fenolowej można również wykorzystać do oznaczenia bromianometrycznego (metoda pośrednia), 1 mol związku reaguje z 2 molami bromu atomowego

Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [23].

2.3 Leki przeciwpadaczkowe (leki przeciwdrgawkowe)

Padaczki należą do najczęściej występujących przewlekłych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego.

Ataki padaczkowe powstają wskutek nasilonej pobudliwości zlokalizowanych w OUN, połączonych ze sobą grup neuronów, w których zachodzą spontaniczne i synchroniczne wyładowania elektryczne.

Nadmierne wyładowania neuronowe są wynikiem zakłóconej równowagi między neuroprzekaźnikami hamującymi (GABA) a pobudzającymi (glutaminian, asparaginian, glicyna) w OUN.

Za nieprawidłowe właściwości neuronów padaczkowych odpowiedzialne są także zaburzenia funkcjonalne kanałów jonowych w błonie komórkowej (zwłaszcza kanały jonów Na^+ oraz Ca^{2+}).

Leki przeciwpadaczkowe służą do objawowej terapii różnych postaci padaczki; ich głównym celem jest uwolnienie chorego od napadów. Działają hamująco na pobudliwość neuronów i/lub tłumiąco na rozprzestrzenianie się napadu. Następuje to na drodze różnych mechanizmów, z których najważniejsze to:

- stabilizowanie błony komórkowej neuronów,
- przywrócenie stanu równowagi między przekaźnikami pobudzającymi a hamującymi.

Leki stabilizujące błony komórkowe neuronów wiążą się z kanałami jonowymi, najczęściej sodowymi. Blokadę kanału sodowego powodują między innymi: karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, kwas walproinowy, lamotrigina.

Do leków przeciwpadaczkowych nasilających hamującą aktywność GABA należą: pochodne kwasu barbiturowego, pochodne benzodiazepiny, wigabatryna, tiagabina.

Mechanizm działania wielu leków przeciwpadaczkowych jest nieznany lub poznany tylko częściowo, np.: gabapentyna, sultiam.

Działanie kliniczne większości leków opiera się zazwyczaj na kilku, różnych mechanizmach [49,63,80].

Leki stosowane w terapii padaczki pod względem budowy chemicznej dzielimy następująco:

- pochodne kwasu barbiturowego (fenobarbital, metylofenobarbital),
- pochodne hydantoiny (fenytoina),
- pochodne benzodiazepiny (klonazepam, diazepam, nitrazepam),
- pochodne dibenzoazepiny (iminostilbenu) (karbamazepina, okskarbazepina),
- pochodne kwasu walproinowego (kwas walproinowy, sole kwasu walproinowego, walpromid),
- analogi kwasu γ-aminomasłowego (wigabatryna, gabapentyna),
- pochodne sulfonamidowe (sultiam, topiramat),
- związki o różnej budowie (lamotrygina) [63,80].

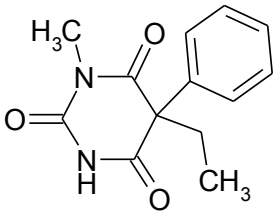
Pochodne kwasu barbiturowego

Związki pochodne kwasu barbiturowego – ich właściwości, budowa chemiczna, metody analizy ilościowej oraz zależność między budową a działaniem farmakologicznym zostały omówione szczegółowo w rozdziale 2.1.

Jako leki przeciwpadaczkowe stosowane są **fenobarbital** (rozdział 2.1, str. 46) oraz **tiopental** (rozdział 2.2, str. 53).

METHYLPHENOBARBITALUM

Metylofenobarbital (Prominalum)



$C_{13}H_{14}N_2O_3$ m.cz. 246,3

5-Etylo-5-fenylo-1-metylo-1*H*,3*H*,5*H*-pirymidyno-2,4,6-trion

5-Etylo-5-fenylo-1-metylo-1,3-diazynan-2,4,6-trion

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol metylofenobarbitalu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji, rozpuścić w 70 mL etanolu (760 g/L) i dodać 20 mL wody. Mieszać 30 min. mieszadłem mechanicznym i poddawać ultradźwiękom do całkowitego rozpuszczenia. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02463 g metylofenobarbitalu.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną z zastosowaniem azotanu srebra [7].

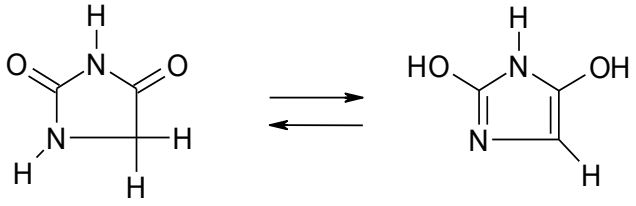
1 mol metylofenobarbitalu reaguje z 1 molem NaOH.

Sposób wykonania oznaczenia zamieszczono w tabeli 2, str. 48.

Metylofenobarbital można oznaczyć wszystkimi metodami opisanymi dla pochodnych kwasu barbiturowego'

Pochodne hydantoiny

Hydantoina (imidazolidyno-2,4-dion), podobnie jak kwas barbiturowy, wykazuje równocześnie właściwości imidu i enolu:



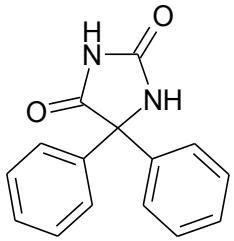
Zjawisko tautomerii sprawia, że pozbawiona aktywności biologicznej hydantoina ma charakter kwasowy (pK_a = 9,12). Efektem przemieszczania elektronów atomów azotu do grup karbonylowych jest brak właściwości zasadowych.

Pochodne hydantoiny, zawierające podstawniki w położeniu C_5, wykazują aktywność farmakologiczną.

Moc kwasowa pochodnych 5,5-dipodstawionych zależy od efektu indukcyjnego podstawników. W przypadku fenytoiny – obecność dwóch fenylowych podstawników o efekcie -I powoduje, że jest ona kwasem mocniejszym (pK_b = 8,33) niż wolna hydantoina. W pochodnych tych wodorem kwasowym jest atom grupy -NH-, położonej między dwoma grupami karbonylowymi [41].

PHENYTOINUM

Fenytoina



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ m.cz. 252,3

5,5-Difenyloimidazolidyno-2,4-dion

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [7,20,21,23,68].

1 mol fenytoiny reaguje z 1 molem metanolanu sodu.

Miareczkowanie prowadzone jest w środowisku dimetyloformamidu z potencjometrycznym wyznaczeniem PK [7,23] lub z wykorzystaniem błękitu tymolowego jako wskaźnika [20,21,68].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić w 50 mL DMF. Miareczkować roztworem CH_3ONa (0,1 mol/L) R, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02523 g fenytoiny.

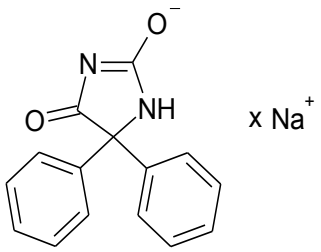
● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym z zastosowaniem azotanu srebra.

W wyniku reakcji z azotanem srebra hydantoina tworzy sól monosrebrową i ilościowo uwalnia kwas azotowy, oznaczany następnie alkalimetrycznie. Mechanizm reakcji oznaczania jak dla pochodnych kwasu barbiturowego (rozdział 2.1, str. 37) [41].

Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

PHENYTOINUM NATRIUM

Fenytoina sodu



$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ m.cz. 274,3

Sól sodowa 5,5-difenyloimidazolidyno-2,4-dionu

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną z wykorzystaniem azotanu srebra [7,23].

1 mol soli sodowej fenytoiny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,18 g substancji, zawiesić w 2 mL wody, dodać 8 mL H_2SO_4 (0,05 mol/L) RM i ogrzewać łagodnie 1 min. Dodać 30 mL metanolu i ochłodzić. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Po osiągnięciu pierwszego punktu przegięcia, dodać 5 mL $AgNO_3$ w pirydynie (0,1 mol/L) RM, zmieszać i kontynuować miareczkowanie. Odczytać objętość roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02742 g fenytoiny sodu.

● Oznaczenie metodą grawimetryczną [20,21].

Po ekstrakcji mieszaniną chloroformu z eterem etylowym ze środowiska kwasowego oznaczana jest wagowo wolna fenytoina.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie do rozdzielacza ok. 0,30 g substancji, dodać 50 mL wody, 10 mL HCl (105 g/L) i wytrząsać mieszaniną chloroformu z eterem etylowym (2:1 v/v), biorąc kolejno po 100 mL, 60 mL i 30 mL. Połączone wyciągi organiczne wysuszyć bezwodnym Na_2SO_4 i odparować rozpuszczalnik. Pozostałość suszyć 4 h i zważyć.

1 g pozostałości odpowiada 1,0872 g fenytoiny sodu.

Ekstrakcję przeprowadzić można także eterem [19].

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [68].

1 mol fenytoiny sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,55 g substancji, rozpuścić w 30 mL lodowatego CH_3COOH, dodać 0,15 mL roztworu 1-naftolobenzeiny i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02743 g fenytoiny sodu.

● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

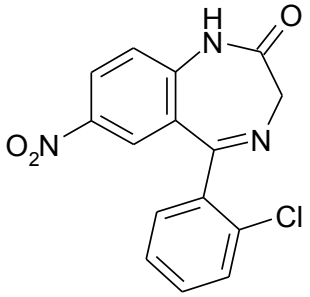
Pochodne benzodiazepiny

Jako leki przeciwpadaczkowe stosowane są następujące pochodne 1,4-benzodiazepiny: klonazepam, diazepam oraz nitrazepam (dwa ostatnie leki omówione w innych rozdziałach; patrz odpowiednio – str. 68 i 49).

Właściwości chemiczne pochodnych 1,4-benzodiazepiny zostały omówione szczegółowo w rozdziale 2.4.1, str. 64.

CLONAZEPAMUM

Klonazepam



$C_{15}H_{10}ClN_3O$ m.cz. 315,7

5-(2-Chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on

Związek oznaczany jest metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym zgodnie z zasadowymi właściwościami azotu N_4.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,20,21,23].

1 mol klonazepamu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Oznaczenie można wykonać z potencjometrycznym wyznaczeniem PK [7,20,21,23] (patrz tabela 4, str. 73) lub wobec błękitu nilowego [20].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji, rozpuścić w 50 mL bezwodnika kwasu octowego, dodać 1 mL roztworu błękitu nilowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03157 g klonazepamu.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [35].

Oznaczenie klonazepamu przeprowadza się po redukcji grupy nitrowej do I-rzędowej grupy aminowej, zdiazowaniu i reakcji z 2-naftolem.

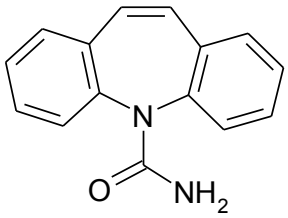
● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

Klonazepam można również oznaczyć metoda azotynometryczną, wykorzystując reakcję redukcji grupy nitrowej do I-rzędowej aromatycznej aminowej lub wykorzystując reakcje hydrolizy (pierścień benzodiazepinu zostaje rozerwany w pozycjach N_1-C_2 i N_4-C_5) i powstanie pochodnej benzofenonu z I-rzędową aromatyczną grupą aminową.

Pochodne dibenzoazepiny

CARBAMAZEPINUM

Karbamazepina (Amizepin, Finlepsin, Neurotop)



$C_{15}H_{12}N_2O$ m.cz. 236,3

5*H*-Dibenzo[b,f]azepino-5-karboksamidu

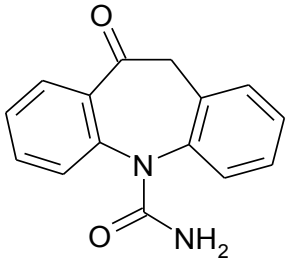
Karbamazepina jest związkiem o charakterze obojętnym. Obojętny fragment cząsteczki, w postaci amidu kwasu karboksylowego, ma strukturę mocznika. Struktura ta wbudowana jest w siedmioczłonowy pierścień heterocykliczny azepiny, do której przyłączone zostały dwa pierścienie benzenowe.
Do oznaczania związku wykorzystywane są metody instrumentalne.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [21,23].
- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [7,20,68].

Karbamazepina oznaczana jest spektrofotometrycznie w roztworach etanolowych [20,68] lub metanolowych [7].
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,010 g substancji, rozpuścić w etanolu (760 g/L) i uzupełnić do 100,0 mL; pobrać 5,0 mL roztworu i rozcieńczyć tym samym rozpuszczalnikiem do 50,0 mL. Zmierzyć absorbancję w maksimum przy 285 nm, stosując jako odnośnik etanol (760 g/L).
Obliczyć zawartość karbamazepiny, przyjmując jej absorbowalność ($A_{1\,cm}^{1\%}$ = 490).

OXCARBAZEPINUM

Okskarbazepina (Apydan, Trileptal)



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ m.cz. 252,3

10-Okso-5*H*,11*H*-dibenzo[b,f]azepino-5-karboksamid

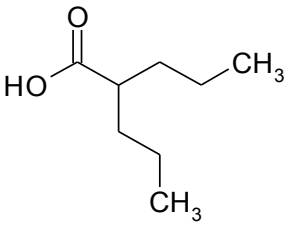
Okskarbazepina, w odróżnieniu od karbamazepiny, zawiera grupę ketonową przy węglu C_{10} układu dibenzoazepiny.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [25].

Pochodne kwasu walproinowego

ACIDUM VALPROICUM

Kwas walproinowy (Convulex, Depakine)



$C_8H_{16}O_2$ m.cz. 144,2

Kwas 2-propylopentanowy

Kwas walproinowy – związek o budowie prostego alifatycznego kwasu karboksylowego.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [7,23].

1 mol kwasu walproinowego reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

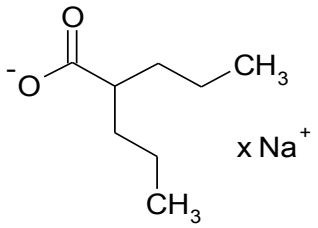
Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL etanolu (760 g/L), dodać 2 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

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

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

VALPROICUM NATRICUM

Walproinian sodu



$C_8H_{15}NaO_2$ m.cz. 166,2

Sól sodowa kwasu 2-propylopentanowego

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol walproinianu sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

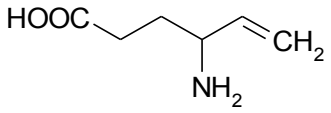
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej i rozpuścić w 25 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01662 g walproinianu sodu.

Analogi kwasu γ-aminomasłowego

VIGABATRINUM

Wigabatryna (Sabril, Sabrilex)



$C_6H_{11}NO_2$ m.cz. 174,2

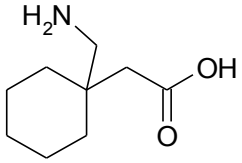
Kwas 4-aminoheks-5-enowy

Wigabatryna jest analogiem kwasu γ-aminomasłowego, zawierającym w swej strukturze podstawnik winylowy. Związek wykazuje charakter amfoteryczny.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [7].

GABAPENTINUM

Gabapentyna (Neurotin)



$C_9H_{17}NO_2$ m.cz. 171,2

Kwas 2-[1-(aminometylo)-cykloheksylo]-octowy

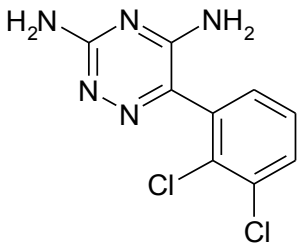
Gabapentyna – analog GABA o strukturze spiranowej; wykazuje charakter amfoteryczny.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [23].

Związki o różnej budowie

LAMOTRIGINUM

Lamotrygina (Lamictal, Lamotrix)



$C_9H_7Cl_2N_5$ m.cz. 256,1

6-(2,3-Dichlorofenylo)-1,2,4-triazyno-3,5-diamina

Pochodna triazyny o charakterze zasadowym, wynikającym z obecności azotu N_2 w układzie heterocyklicznym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol lamotryginy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02561 g lamotryginy.

2.4 Leki psychotropowe

U podstaw chorób OUN leżą zaburzenia neuroprzekaźnictwa – dotyczące zwłaszcza aromatycznych monoamin (dopaminy, noradrenaliny, serotoniny), a w ich następstwie zmiany w dystrybucji oraz gęstości receptorów.

Leki psychotropowe w wyniku interakcji z fizjologicznymi substancjami przekaźnikowymi lub ich receptorami wpływają na regulację układu nerwowego i dzięki temu przynajmniej częściowo przywracają zaburzoną równowagę w zakresie neuroprzekaźnictwa.

Do leków psychotropowych zaliczamy:

- leki anksjolityczne (leki przeciwlękowe, ataraktyczne),
- leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyczne),
- leki przeciwdepresyjne (tymoleptyczne),
- substancje psychostymulujące (leki psychotoniczne, psychopobudzające),
- substancje psychomimetyczne (środki psychodysleptyczne, iluzjogeny, halucynogeny) [49].

2.4.1 Leki anksjolityczne (przeciwlękowe, ataraktyczne)

W terapii niepokoju, stanów lękowych i napięcia psychicznego, a także dolegliwości psychosomatycznych stosuje się środki uspokajające (sedatywne) oraz anksjolityczne (przeciwlękowe, ataraktyczne, małe trankwilizery).

Leki przeciwlękowe działają wyciszająco na psychikę, powodując zrównoważenie stanu psychicznego. Stosowane są także w terapii zaburzeń snu (rozdział 2.1), padaczki (rozdział 2.3) oraz przy znieczuleniu ogólnym (rozdział 2.2).

W mechanizmie działania leków przeciwlękowych istotną rolę odgrywa ich wpływ na przekaźnictwo GABA-ergiczne i serotoninergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym.

Kwas γ-aminomasłowy (GABA) – to związek o budowie aminokwasowej, uważany za najważniejszy przekaźnik o działaniu hamującym w OUN.

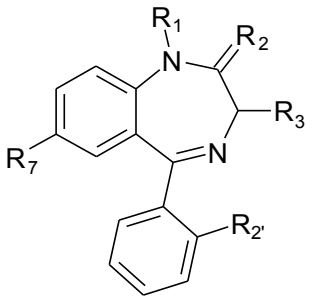
Najważniejszymi lekami tej grupy są więc, pełniące funkcję modulatorów receptora $GABA_A$ – pochodne benzodiazepiny (BZA). W terapii lęku jako alternatywne substancje stosuje się hydroksyzynę oraz buspiron.

Leki tej grupy pod względem budowy chemicznej dzielimy na:

- pochodne benzodiazepiny (alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam, oksazepam, midazolam),
- pochodne difenylometanu (hydroksyzyna),
- pochodne azaspirodekanodionu (buspiron) [49,63].

Pochodne benzodiazepiny

Leki, w których siedmioczłonowy układ 1,4-diazepiny skondensowany jest z pierścieniem benzenowym (rzadziej strukturą tiofenu). Typowym elementem struktury jest podstawnik arylowy przy C_5, obecny u prawie wszystkich benzodiazepin. Pochodne różnią się pomiędzy sobą strukturą podstawników w pozycjach N_1, C_2, C_3, C_7 oraz $C_{2'}$.



Obecność podstawników wpływa na lipofilowy lub hydrofilowy charakter związków, a tym samym na właściwości farmakokinetyczne; decyduje m.in. o stopniu przenikania substancji do OUN.
Określono ścisłą zależność pomiędzy budową chemiczną pochodnych 1,4-benzodiazepiny a kierunkiem działaniem farmakologicznego:

- podstawnik w pozycji C_7 ma ogromne znaczenie dla spektrum działania pochodnych benzodiazepiny – związki, mające w tej pozycji atom chlorowca, stosowane są na ogół jako leki anksjolityczne; pochodne z grupą nitrową wykazują działanie nasenne i przeciwpadaczkowe;
- wśród pochodnych 1,4-benzodiazepiny dominują związki zawierające w położeniu C_5 podstawnik fenylowy. Wprowadzenie chlorowca w pozycję *orto* fenylu zwiększa aktywność związków (wzrasta lipofilowość);
- siłę działania nasila wprowadzenie podstawnika alkilowego (najczęściej metylowego) w pozycję N_1;
- ugrupowanie hydroksylowe w położeniu C_3 benzodiazepiny, zwiększa polarny charakter cząsteczki; w konsekwencji nasila metabolizm pochodnych, a tym samym skraca czas ich działania;
- możliwe jest dobudowanie do struktury 1,4-benzodiazepiny dodatkowego pierścienia heterocyklicznego.

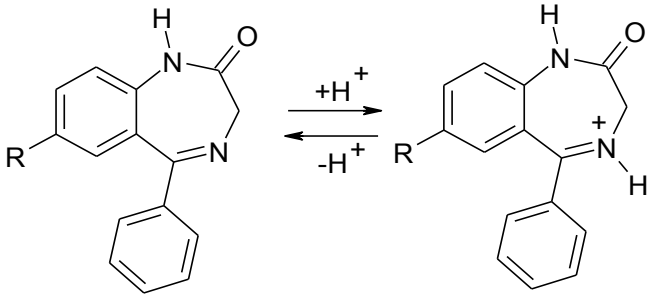
Wśród pochodnych benzodiazepiny wyróżniamy:

- 1,4-benzodiazepin-2-ony (2-ketopochodne, np.: diazepam, nitrazepam, klonazepam, flunitrazepam, bromazepam),

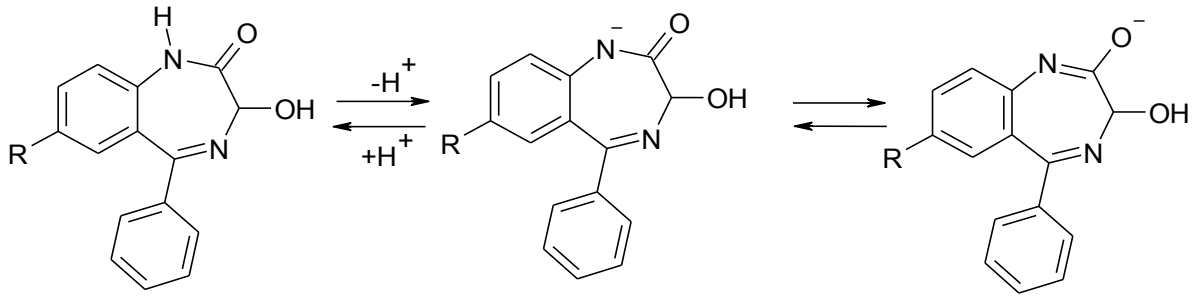
- 3-hydroksy-1,4-benzodiazepin-2-ony (3-hydroksypochodne, np.: oksazepam, lorazepam, temazepam),
- pochodne triazolo- i imidazolobenzodiazepiny (np.: alprazolam, midazolam) [63,80].

Najbardziej reprezentatywną grupę pochodnych benzodiazepiny stanowią związki posiadające w położeniu C_2 układu heterocyklicznego ugrupowanie okso (pochodne 1,4-benzodiazepin-2-onu), a więc związki o charakterze laktamów, które wykorzystywane są w lecznictwie w postaci wolnych zasad.

Pochodne benzodiazepiny wykazują właściwości słabych zasad. Większość związków reaguje jako zasady monokwasowe i przyjmuje proton w położeniu N_4 zgodnie z reakcją:



Pochodne laktamowe wykazują ponadto właściwości słabych kwasów i w środowisku zasadowym odszczepiają proton w położeniu N_1. Zdolność oddawania protonu potęguje obecność grupy hydroksylowej w pozycji C_3.



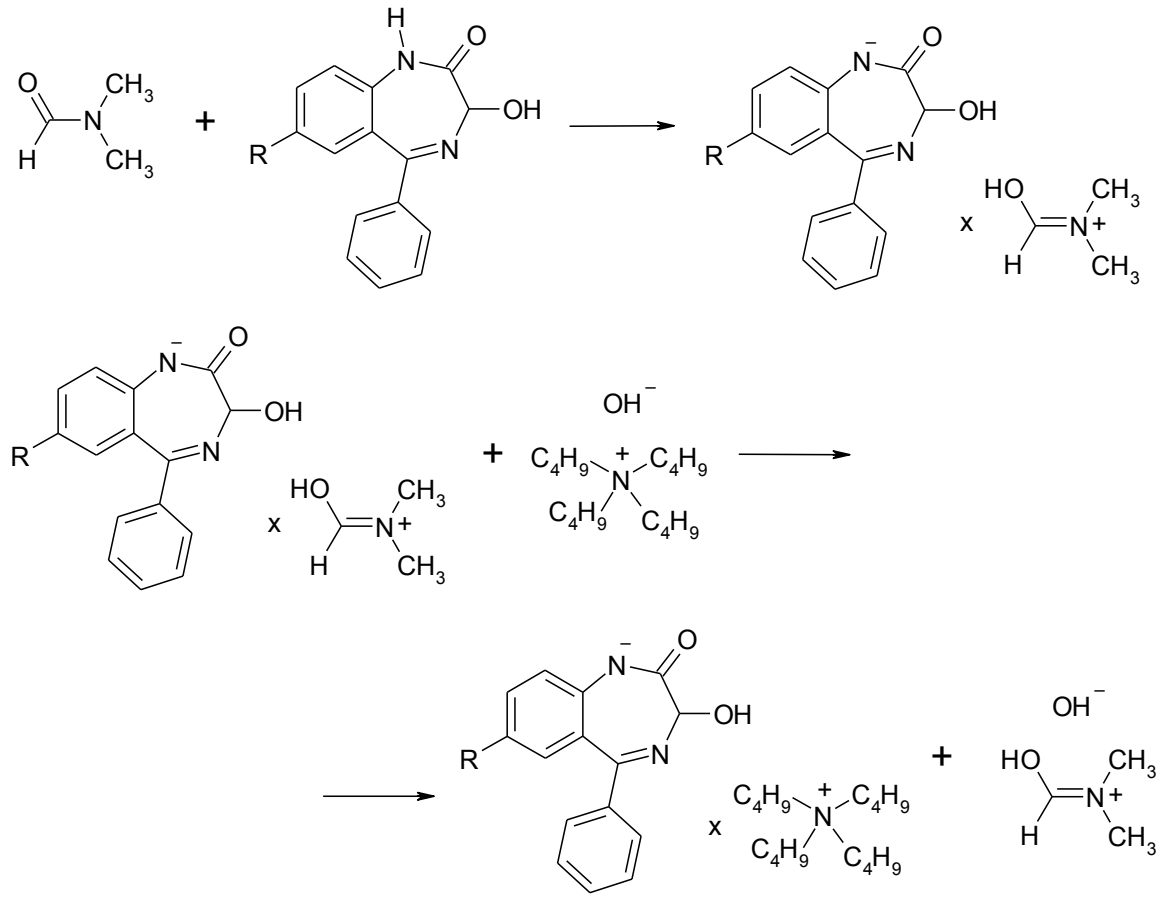
W analizie ilościowej pochodnych 1,4-benzodiazepiny stosowane są następujące metody analityczne [31,41]:

● Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym

Metodą acydymetryczną benzodiazepiny oznaczane są przez miareczkowanie mianowanym roztworem kwasu nadchlorowego wobec zieleni malachitowej (rzadziej fioletu krystalicznego, naftolobenzeiny lub błękitu nilowego) jako wskaźnika. Najczęściej PK miareczkowania wyznaczany jest potencjometrycznie (tabela 4, str. 73).

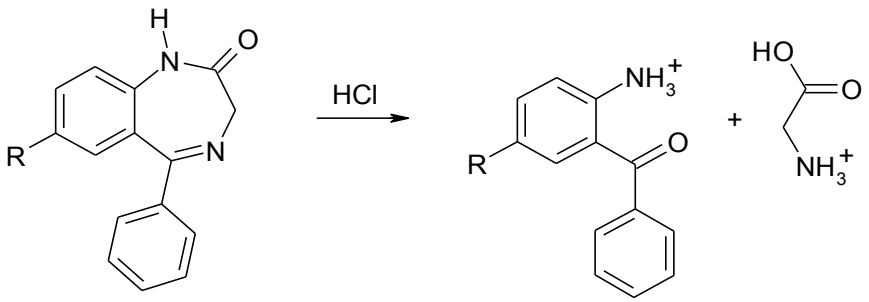
● Metoda alkalimetryczna w środowisku bezwodnym

Związki oznaczane są przez miareczkowanie roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (TBAH) z wyznaczeniem potencjometrycznym PK. Patrz str. 18.



● Metoda azotynometryczna

W wyniku hydrolizy w silnie kwasowym środowisku, pierścień benzodiazepiny zostaje rozerwany w dwóch miejscach N_1-C_2 i N_4-C_5 zgodnie z reakcją:



Powstała w wyniku reakcji I-rzędowa amina aromatyczna może być oznaczana metodą azotynometryczną z amperometrycznym lub potencjometrycznym wyznaczeniem PK.

● Metoda spektrofotometryczna w świetle widzialnym

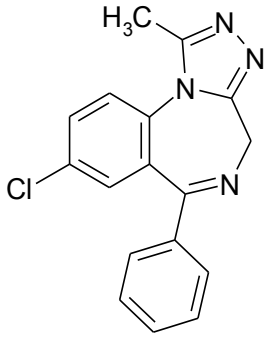
Metodą tą oznaczać można produkty kwasowej hydrolizy. I-rzędowe aminy aromatycznej analizowane są po reakcji diazowania i sprzęgania z 2-naftolem lub N-(1-naftylo)-etylenodiaminą.

Powyższe, dwie metody – azotynometryczna oraz spektrofotometryczna w świetle widzialnym, nie dają możliwości oznaczenia pochodnych 1,4-benzodiazepiny, które

w położeniu N_1 posiadają podstawnik metylowy lub etylowy; w wyniku ich hydrolizy kwasowej powstają aminy II-rzędowe.

ALPRAZOLAMUM

Alprazolam (Afobam, Alprox, Xanax)



$C_{17}H_{13}ClN_4$ m.cz. 308,8

8-Chloro-1-metylo-6-fenylo-4*H*-1,2,4-triazolo[4,3-a]1,4-benzodiazepina

Alprazolam wykazuje charakter zasadowy ze względu na azot w pozycji 4 pierścienia 1,4-benzodiazepiny oraz azot w pozycji 3, skondensowanego ze strukturą siedmioczłonową, pierścienia triazolu.

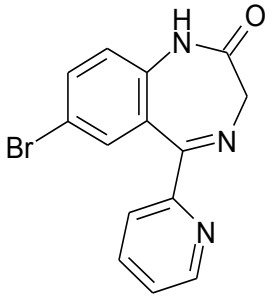
- Oznaczenie metodą acydymetryczną [7,23].

Związek można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wyznaczając PK potencjometrycznie (tabela 4, str. 73).
1 mol alprazolamu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

BROMAZEPAMUM

Bromazepam (Lexotan)



$C_{14}H_{10}BrN_3O$ m.cz. 316,2

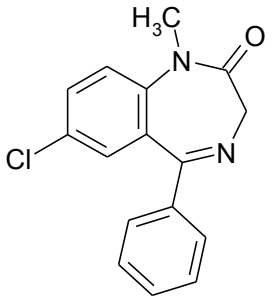
7-Bromo-5-(2-pirydylo)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on

Właściwości zasadowe bromazepamu wynikają z obecności atomu azotu N_4 w strukturze diazepiny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].
Związek, po rozpuszczeniu w mieszaninie bezwodnego kwasu octowego z bezwodnikiem kwasu octowego, miareczkowany jest kwasem nadchlorowym z potencjometrycznym wyznaczeniem PK (tabela 4, str. 73).
1 mol bromazepamu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

DIAZEPAMUM

Diazepam (Relanium, Relsed)



$C_{16}H_{13}ClN_2O$ m.cz. 284,8
7-Chloro-5-fenylo-1-metylo-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-on

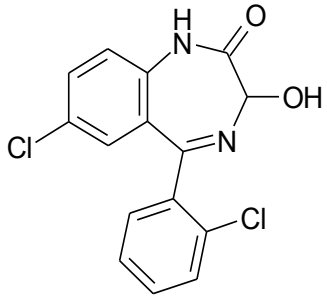
Właściwości zasadowe diazepamu wynikają z obecności w strukturze związku atomu azotu N_4.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,20,21,23,68].
1 mol diazepamu reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Związek, po rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego, miareczkuje się kwasem nadchlorowym wobec zieleni malachitowej [20] lub wyznacza PK potencjometrycznie [20,21,23] (tabela 4, str. 73).
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu zieleni malachitowej (3 krople) do zmiany barwy na żółtą.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02847 g diazepamu.

Oznaczenie acydymetryczne, po rozpuszczeniu diazepamu w bezwodnym kwasie octowym, przeprowadza się także wobec błękitu nilowego [7].
Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

LORAZEPAMUM

Lorazepam (Lorafen)



$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ m.cz. 321,2

7-Chloro-5-(2-chlorofenylo)-3-hydroksy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on

Lorazepam jest związkiem o charakterze amfoterycznym. Obecny w jego strukturze azot N_4 decyduje o zasadowym charakterze związku. Kwasowość lorazepamu determinuje proton przy azocie N_1.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol lorazepamu reaguje z 1 molem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego.

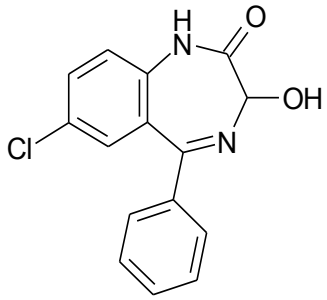
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL DMF. Miareczkować roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. W miareczkowaniu chronić roztwór przed atmosferycznym dwutlenkiem węgla.

1 mL roztworu wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03212 g lorazepamu.

OXAZEPAMUM

Oksazepam



$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ m.cz. 286,7

7-Chloro-5-fenylo-3-hydroksy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on

Oksazepam, podobnie jak wcześniej omówiony lorazepam, wykazuje charakter amfoteryczny. Zgodnie z zasadowym charakterem azotu N_4, oznaczany jest metodą acydymetryczną.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol oksazepamu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Związek, po rozpuszczeniu w kwasie octowym oraz bezwodniku kwasu octowego, miareczkowany jest kwasem nadchlorowym z potencjometrycznym wyznaczeniem PK (tabela 4, str. 73).

Po rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego, oznaczyć go można wobec naftolobenzeiny [20,21].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL bezwodnika kwasu octowego, dodać 0,2 mL roztworu naftolobenzeiny i miareczkować $HClO_4$ (0,05 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,01434 g oksazepamu.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [71].

1 mol oksazepamu reaguje z 1 molem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego.

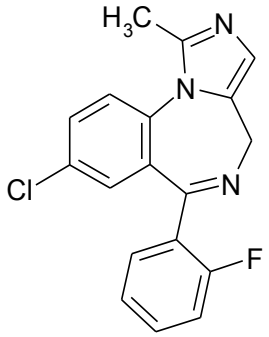
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w 100 mL DMF. Miareczkować roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. W miareczkowaniu chronić roztwór przed atmosferycznym dwutlenkiem węgla.

1 mL roztworu wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02867 g oksazepamu.

MIDAZOLAMUM

Midazolam (Dormicum, Midanium)



$C_{18}H_{13}ClFN_3$ m.cz. 325,8

8-Chloro-6-(2-fluorofenylo)-1-metylo-4*H*-imidazo[1,5-a]1,4-benzodiazepina

Właściwości zasadowe wynikają z obecności dwóch atomów azotu – N_2 i N_5 w strukturze imidazobenzodiazepiny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol midazolamu reaguje z 2 molami $HClO_4$. (Patrz tabela 4, str. 73.)

Tabela 4. Oznaczanie pochodnych 1,4-benzodiazepiny metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

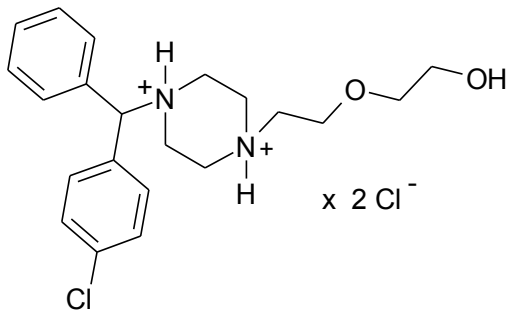
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie określoną ilość substancji badanej, rozpuścić w przepisanej objętości rozpuszczalnika (ogrzać w przypadku trudności w rozpuszczaniu, ochłodzić) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM. PK wyznaczyć potencjometrycznie.

Substancja	Odważka	Rozpuszczalnik		Ilość substancji odpowiadająca 1 mL $HClO_4$ (0,1 mol/L)
		Kwas octowy (1,05 kg/L)	Bezwodnik kwasu octowego	
	[g]	[mL]	[mL]	[g]
Alprazolam	0,14	30	20	0,01544
Bromazepam	0,25	20	50	0,03162
Klonazepam	0,28	-	50	0,03157
Diazepam	0,20	-	50	0,02847
Midazolam	0,12	30	20	0,01629
Nitrazepam	0,25	-	25	0,02813
Oksazepam	0,25	10	90	0,02867

Pochodne difenylometanu

HYDROXYZINI DIHYDROCHLORIDUM

Hydroksyzyny dichlorowodorek (Atarax, Hydroxyzinum)



$C_{21}H_{29}Cl_3N_2O_2$ m.cz. 447,8

Dichlorowodorek 2-[2-[4-[(4-chlorofenylo)(fenylo)-metylo]-piperazyn-1-ylo]-etoksy]-etanolu

Hydroksyzyna stosowana jest w lecznictwie w postaci dichlorowodorku zasady. Do ilościowego oznaczania związku wykorzystuje się właściwości zasadowe, wynikające z obecności w jej strukturze dwóch atomów azotu w pierścieniu piperazyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol dichlorowodorku hydroksyzyny reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

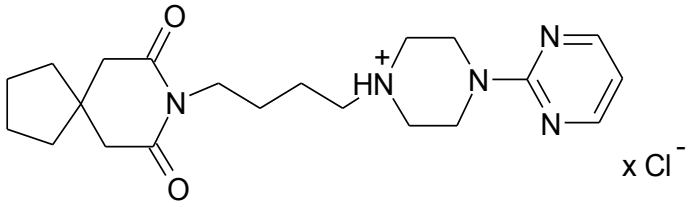
Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 40 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02239 g dichlorowodorku hydroksyzyny.

Pochodne azaspirodekanodionu

BUSPIRONUM HYDROCHLORIDUM

Buspironu chlorowodorek (Buspar, Spamilan)



$C_{21}H_{31}ClN_5O_2$ m.cz. 422,2

Chlorowodorek 8-[4-[4-(pirymidyn-2-ylo)-piperazyn-1-ylo]-butylo]-8-azaspiro[4.5]dekano-7,9-dionu

Właściwości zasadowe buspironu wynikają z obecności dwóch atomów azotu w strukturze piperazyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku buspironu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02110 g chlorowodorku buspironu.

● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

2.4.2 Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyczne)

Schizofrenie stanowią główne wskazanie do stosowania leków neuroleptycznych. Inne wskazania obejmują: manie, zespoły psychoorganiczne, stany pobudzenia psychoruchowego, stany lękowe oraz alkoholowy zespół abstynencji.

Schizofreniami określa się grupę zaburzeń psychicznych, w których przebiegu ujawniają się wielowarstwowe zaburzenia struktury osobowości z charakterystycznymi zmianami myślenia, odczuwania oraz relacji w stosunku do otoczenia.

Najważniejszą hipotezę neurochemiczną schizofrenii stanowi hipoteza dopaminowa, zakładająca nadmierną aktywność układu dopaminergicznego. W przypadku klasycznych neuroleptyków (pierwszej generacji) działanie przeciwpsychotyczne polega więc głównie na blokadzie receptorów dopaminergicznych D_2 w OUN.

W patogenezie schizofrenii ważną rolę odgrywają także zaburzenia w układach glutaminergicznym i serotoninergicznym. Mechanizm działania przeciwpsychotycznego w przypadku leków nowszych, określanych jako neuroleptyki atypowe, polega więc na silniejszym często nawet niż blokada receptorów D_2 – blokowaniu receptorów serotoninergicznych 5-HT_2.

Antagonistyczne oddziaływania neuroleptyków na α-adrenoreceptory, receptory histaminowe i muskarynowe stanowią podłoże ich wegetatywnych, przeciwcholinergicznych i uspokajających działań niepożądanych.

Leki przeciwpsychotyczne ze względu na strukturę i właściwości farmakologiczne dzielimy na neuroleptyki klasyczne i atypowe.

Klasyczne neuroleptyki:

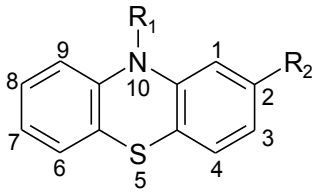
- pochodne fenotiazyny
  - z alifatycznym łańcuchem (promazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna)
  - z grupą piperazynową w łańcuchu bocznym (perfenazyna, flufenazyna)
  - z grupą piperydynową w łańcuchu bocznym (tiorydazyna)
- pochodne tioksantenu (chlorprotyksen, flupentyksol)
- butyrofenony (haloperydol)
- difenylobutylopiperydyny (pimozyd).

Atypowe neuroleptyki:

- pochodne tricykliczne (klozapina, olanzapina)
- benzamidy (sulpiryd)
- pochodne benzizooksazolu (rysperydon)
- inne (aripiprazol) [49,63,80].

Pochodne fenotiazyny

Fenotiazyna jest tripierścieniowym układem heterocyklicznym, w którym dwa pierścienie benzenu zostały spięte przez atomy siarki i azotu:



Wszystkie leki pochodne fenotiazyny zawierają w pozycji N_{10} podstawnik R_1. Podstawnik R_1 determinuje kierunek działania farmakologicznego. Warunkiem aktywności neuroleptycznej jest bowiem obecność zasadowego atomu azotu w podstawniku R_1, a także optymalna odległość pomiędzy dwoma atomami azotu

(w układzie fenotiazyny i w podstawniku R_1) – wynosząca 3 atomy węgla. Człony węgla stanowić mogą łańcuch alifatyczny lub są wbudowane w układ heterocykliczny – piperydyny lub piperazyny. Od rodzaju podstawnika R_1 zależy siła działania antypsychotycznego – rośnie ona wraz z wielkością podstawnika i stopniem rozgałęzienia łańcucha. Rozgałęzienie łańcucha decyduje o chiralności cząsteczki, stąd pochodne fenotiazyny stosowane są jako racematy, bądź w postaci jednego z enancjomerów.

Pochodne z układem piperazyny, posiadające w pozycji 4 diazyny ugrupowanie alkoholowe, estryfikowane są często długołańcuchowym kwasem tłuszczowym (enantowym lub dekanowym) stanowiąc proleki.

Podstawnik R_2 w pozycji C_2 układu fenotiazyny decyduje o aktywności neuroleptycznej.

Cechą wspólną pochodnych fenotiazyny jest ich zasadowy charakter. Wynika on z obecności ugrupowań R_1, zawierających III-rzędowy atom azotu – w łańcuchu alifatycznym bądź w układzie heterocyklicznym – piperydyny lub piperazyny. Atom azotu w pozycji N_{10} fenotiazyny pozbawiony jest właściwości zasadowych ze względu na elektronossące działanie pierścieni aromatycznych i obecność elektrofilowego atomu siarki.

Pochodne fenotiazyny ze względu na zasadowe właściwości stosowane są w postaci soli z kwasami nieorganicznymi (najczęściej w postaci chlorowodorków).

W ilościowej analizie pochodnych fenotiazyny wykorzystywane są następujące metody analityczne [31,35,41]:

- Metoda acydymetryczna w środowisku bezwodnym

W metodzie tej wykorzystuje się zasadowe właściwości pochodnych fenotiazyny. Najczęściej, związki po rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego – oznacza się przez miareczkowanie kwasem nadchlorowym wobec zieleni malachitowej lub fioletu krystalicznego; PK miareczkowania można wyznaczyć ponadto potencjometrycznie. (tabela 5, str. 82).

- Metoda alkalimetryczna

Polega na wyparciu wolnej zasady z roztworów jej soli przez miareczkowanie mianowanym roztworem wodorotlenku sodu. PK miareczkowania wyznacza się potencjometrycznie. Patrz chloropromazyna str. 77.

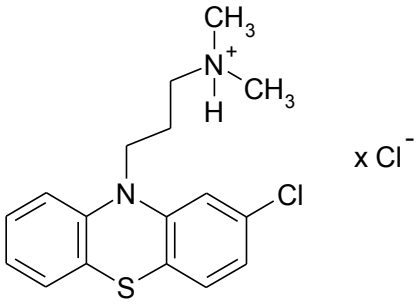
- Metoda argentometryczna

Metoda stosowana jest do oznaczania pochodnych fenotiazyny występujących w postaci chlorowodorków. Patrz oznaczenie metodą Volharda str. 21.

Pochodne fenotiazyny z łańcuchem alifatycznym

CHLORPROMAZINI HYDROCHLORIDUM

Chloropromazyny chlorowodorek (Fenactil)



$C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$ m.cz. 355,3

Chlorowodorek 3-(2-chlorofenotiazyn-10-ylo)-N,N-dimetylopropan-1-aminy

Zasadowy charakter związku wynika z obecności w łańcuchu III-rzędowej grupy aminowej.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną [7,23].

1 mol chlorowodorku chloropromazyny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,1 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03553 g chlorowodorku chloropromazyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19,20,21,68,71].

1 mol chlorowodorku chloropromazyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Związek, po rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego, oznacza się wobec zieleni malachitowej [20,21] (tabela 5, str. 82) lub PK wyznacza się potencjometrycznie [71].

Chlorowodorek chloropromazyny oznaczany jest także wobec fioletu krystalicznego jako wskaźnika [19].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego oraz 10 mL roztworu octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03553 g chlorowodorku chloropromazyny.

Chlorowodorek chloropromazyny po rozpuszczeniu w acetonie z dodatkiem octanu rtęci oznaczany jest przez miareczkowanie kwasem nadchlorowym wobec czerwieni metylowej [68].

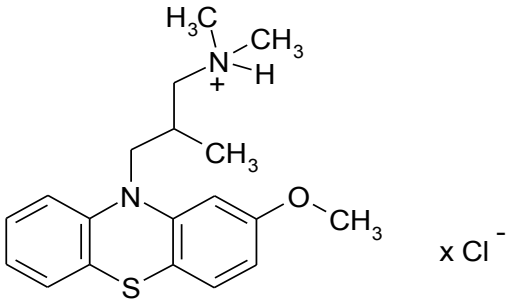
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,7 g substancji badanej, rozpuścić w 200 mL acetonu, dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II) oraz 3 mL roztworu czerwieni metylowej w acetonie. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03553 g chlorowodorku chloropromazyny.

- Oznaczenie metodą argentometryczną [19].

1 mol chlorowodorku chloropromazyny reaguje z 1 molem $AgNO_3$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji do kolby stożkowej pojemności 500 mL, dodać 20,0 mL roztworu $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM, zmieszać i dodać 10 mL HNO_3 (905 g/L); powstaje czerwone zabarwienie przechodzące w żółte. Następnie dodać 5 mL nitrobenzenu, mieszać w ciągu 5 minut, dodać 200 mL wody i nadmiar roztworu $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM odmiareczkować roztworem NH_4SCN (0,1 mol/L) RM wobec roztworu siarczanu żelazowo-amonowego. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03553 g chlorowodorku chloropromazyny.

LEVOMEPROMAZINI HYDROCHLORIDUM

Lewomepromazyny chlorowodorek (Tisercin)



$C_{19}H_{25}ClN_2OS$ m.cz. 364,9
Chlorowodorek 3-(2-metoksyfenotiazyn-10-ylo)-N,N,2-trimetylopropan-1-aminy

Zasadowy charakter lewomepromazyny wynika z obecności III-rzędowej grupy aminowej.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [7,21,23].

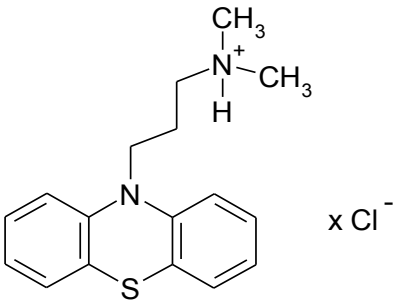
1 mol chlorowodorku lewomepromazyny reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 5 mL wody i dodać 50 mL 2-propanolu. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03649 g chlorowodorku lewomepromazyny.

Lewomepromazyna stosowana jest także w postaci połączenia z kwasem maleinowym [20,21,23]; wówczas wykonuje się:

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,20,21,23].
Maleinian lewomepromazyny, po rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego, miareczkuje się kwasem nadchlorowym wobec zieleni malachitowej [20,21] lub po rozpuszczeniu w bezwodnym kwasie octowym PK wyznacza się potencjometrycznie [7,23] (tabela 5, str. 82).
1 mol maleinianu lewomepromazyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

PROMAZINI HYDROCHLORIDUM

Promazyny chlorowodorek (Promazin)



$C_{17}H_{21}ClN_2S$ m.cz. 320,9
Chlorowodorek 3-(fenotiazyn-10-ylo)-N,N-dimetylopropan-1-aminy

Zasadowy charakter związku wynika z obecności w łańcuchu III-rzędowej grupy aminowej.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną [7,23].
1 mol chlorowodorku promazyny reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie; odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03209 g chlorowodorku promazyny.

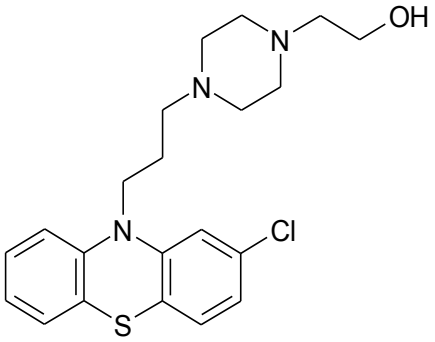
● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20,21].
Po rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego związek miareczkuje się kwasem nadchlorowym wobec zieleni malachitowej.
1 mol chlorowodorku promazyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia – tabela 5, str. 82.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [71].

Pochodne fenotiazyny z pierścieniem piperazyny w łańcuchu bocznym

PERPHENAZINUM

Perfenazyna (Trilafon)



$C_{21}H_{26}ClN_3OS$ m.cz. 404,0

2-[4-[3-(2-Chlorofenotiazyn-10-ylo)-propylo]-piperazyn-1-ylo]-etanol

Słabe właściwości zasadowe perfenazyny wynikają z obecności w cząsteczce związku dwóch atomów azotu w pierścieniu piperazyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,20,21,23,71].

1 mol perfenazyny reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Oznaczenie acydymetryczne przeprowadzić można w środowisku bezwodnika kwasu octowego wobec zieleni malachitowej [20,21] lub po rozpuszczeniu związku w bezwodnym kwasie octowym PK wyznaczyć potencjometrycznie [7,23] (tabela 5, str. 82).

Związek oznaczyć można także wobec fioletu krystalicznego [71].

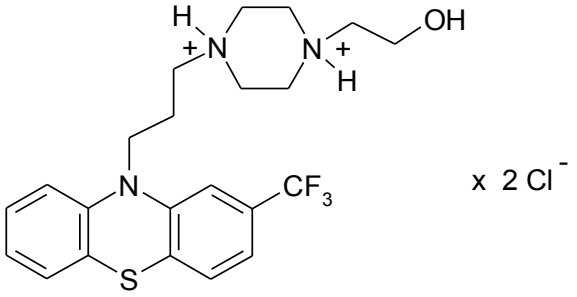
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL kwasu octowego (1,05 kg/L), podgrzać do rozpuszczenia, ochłodzić, a następnie dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego, odczekać 5 min. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02020 g perfenazyny.

FLUPHENAZINI DIHYDROCHLORIDUM

Flufenazyny dichlorowodorek (Mirenil)



$C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$ m.cz. 510,4

Dichlorowodorek 2-[4-[3-[2-(trifluorometylo)-fenotiazyn-10-ylo]-propylo]-piperazyn-1-ylo]-etanolu

Zasadowy charakter flufenazyny determinuje obecna w strukturze związku piperazyna.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].
1 mol dichlorowodorku flufenazyny reaguje z 2 molami $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,22 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 10 mL HCOOH (1,22 kg/L) i 40 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Podczas miareczkowania próbkę mieszać cały czas, a miareczkowanie zakończyć natychmiast po osiągnięciu PK.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02552 g dichlorowodorku flufenazyny.

Związek można oznaczyć także acydymetrycznie po rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego wobec roztworu zieleni malachitowej [20,21] (tabela 5, str. 82) lub po rozpuszczeniu w bezwodnym kwasie octowym z dodatkiem octanu rtęci wobec fioletu krystalicznego [68].

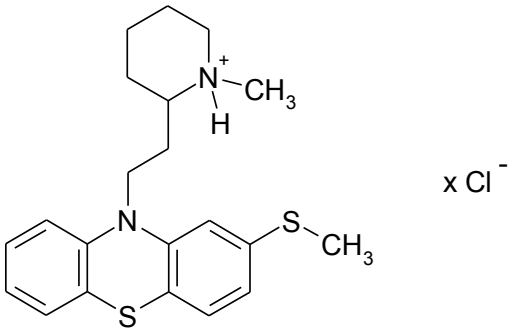
● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].
– W lecznictwie stosowane są także estry flufenazyny z kwasem dekanowym (kwas kaprynowy, $C_9H_{19}COOH$) oraz enantowym (kwas heptanowy, $C_6H_{13}COOH$).

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23,68,71].
Estry flufenzyny oznacza się, po ich rozpuszczeniu w bezwodnym kwasie octowym, metodą acydymetryczną wobec fioletu krystalicznego (tabela 5, str. 82).

Pochodne fenotiazyny z pierścieniem piperydyny

THIORIDAZINI HYDROCHLORIDUM

Tiorydazyny chlorowodorek (Thioridazin)



$C_{21}H_{27}ClN_2S_2$ m.cz. 407,0
Chlorowodorek 10-[2-(1-metylopiperydyn-2-ylo)-etylo]-2-metylosulfanylo-fenotiazyny

Słabe właściwości zasadowe tiorydazyny wynikają z obecności w cząsteczce związku atomu azotu w pierścieniu piperydyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,19,20,21,23,71].

Chlorowodorek tiorydazyny miareczkuje się kwasem nadchlorowym wobec zieleni malachitowej [19,20,21] lub PK wyznacza się potencjometrycznie [7,23,71] (tabela 5, str. 82).

1 mol chlorowodorku tiorydazyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

W lecznictwie stosowana jest ponadto tiorydazyna w postaci wolnej zasady.

● Zasada tiorydazyny oznaczana jest metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym z potencjometrycznym wyznaczeniem PK (tabela 5, str. 82) [7,23,71].

Tabela 5. Oznaczanie pochodnych fenotiazyny metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

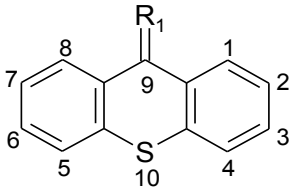
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie określoną w tabeli ilość substancji badanej, rozpuścić we wskazanej ilości rozpuszczalnika, dodać odpowiednią ilość wskaźnika (lub PK wyznaczyć potencjometrycznie) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

Substancja	Odważka	Rozpuszczalnik		Ilość substancji odpowiadająca 1 mL $HClO_4$ (0,1 mol/L)	Wskaźnik
		Kwas octowy (1,05 kg/L)	Bezwodnik kwasu octowego		
	[g]	[mL]	[mL]	[g]	
Chloropromazyny chlorowodorek	0,3	-	30	0,03553	zieleń malachitowa
Flufenazyny dichlorowodorek	0,2	-	50	0,02552	zieleń malachitowa
Flufenazyny dekanonian	0,25	30	-	0,02959	fiolet krystaliczny
Flufenazyny enantan	0,25	30	-	0,02749	fiolet krystaliczny
Lewomepromazyny maleinian	0,35	50	30	0,04446	PK potencjometr.
	0,4	-	30	0,04446	zieleń malachitowa
Perfenazyna	0,15	25	25	0,02020	PK potencjometr.
	0,2	-	30	0,02020	zieleń malachitowa
Promazyny chlorowodorek	0,3	-	30	0,03209	zieleń malachitowa
Tiorydazyny chlorowodorek	0,35	-	30	0,04070	zieleń malachitowa
	0,3	10	60	0,04070	PK potencjometr.
Tiorydazyna	0,3	60	-	0,03706	PK potencjometr.

Pochodne tioksantenu

Zamiana atomu azotu układu fenotiazyny na atom węgla – obdarzony parą π-elektronów, z podwójnym wiązaniem o konfiguracji sp^2 – tworzy układ tioksantenu:

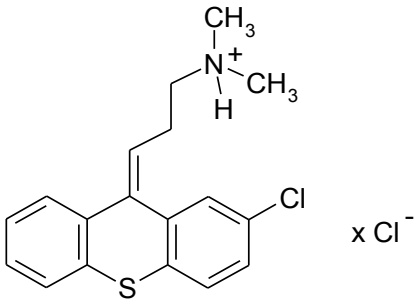


W lekach tej grupy zachowana jest charakterystyczna dla tricyklicznych neuroleptyków odległość trzech atomów węgla między C_9 układu tioksantenu a atomem azotu w podstawniku R_1. Podstawniki w pozycji C_9 oraz C_2 układu heterocyklicznego mają wpływ na siłę i aktywność neuroleptyczną podobnie jak u pochodnych fenotiazyny [80].

Pochodne tioksantenu posiadają w łańcuchu bocznym atom azotu, który warunkuje ich zasadowe właściwości. Ugrupowanie to pozwala na zastosowanie do ich oznaczeń metody acydymetrycznej w środowisku bezwodnym.

CHLORPROTHIXENI HYDROCHLORIDUM

Chlorprotyksenu chlorowodorek



$C_{18}H_{19}Cl_2NS$ m.cz. 352,3

Chlorowodorek 3-(2-chlorotioksanten-9-ylideno)-N,N-dimetylopropan-1-aminy

Zasadowy charakter związku wynika z obecności w jego strukturze ugrupowania aminy III-rzędowej.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [7,21,23].

1 mol chlorowodorku chlorprotyksenu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L RM), wyznaczając PK potencjometrycznie, odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03523 g chlorowodorku chlorprotyksenu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20].

1 mol chlorowodorku chlorprotyksenu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

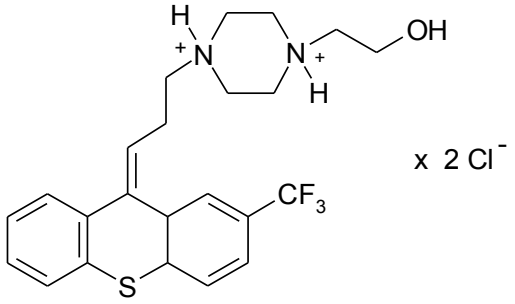
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL bezwodnika kwasu octowego, dodać 0,1 mL roztworu zieleni brylantowej i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do żółtego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03523 g chlorowodorku chlorprotyksenu.

FLUPENTIXOLI DIHYDROCHLORIDUM

Flupentyksolu dichlorowodorek (Fluanxol)



$C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2OS$ m.cz. 507,4

Dichlorowodorek 2-[4-[3-[2-(trifluorometylo)-tioksanten-9-ylideno]-propylo]-piperazyn-1-ylo]-etanolu

Zasadowy charakter związku wynika z obecności dwóch atomów azotu w pierścieniu piperazyny.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną [23].

1 mol dichlorowodorku flupentyksolu reaguje z 2 molami NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej w 30 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować potencjometrycznie roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02537 g dichlorowodorku flupentyksolu.

Flupentyksol stosowany jest ponadto w formie estru – dekanianu flupentyksolu.

● Oznaczanie dekanianu flupentyksolu metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7].

1 mol dekanianu flupentyksolu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL kwasu octowego (1,05 kg/L), dodać 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

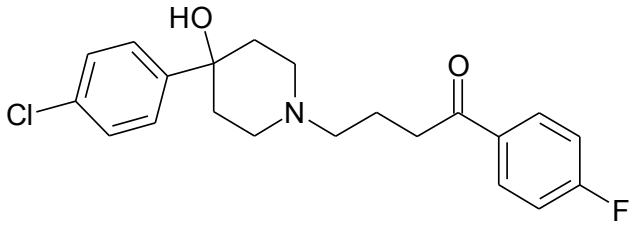
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02944 g dekanianu flupentyksolu.

Pochodne butyrofenonu

Butyrofenon – keton alifatyczno-aromatyczny, którego część łańcuchową stanowi butyryl (reszta acylowa kwasu masłowego).

HALOPERIDOLUM

Haloperydol



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ m.cz. 375,9

4-[4-(4-Chlorofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo]-1-(4-fluorofenylo)-butan-1-on

Zasadowy charakter haloperydolu związany jest z obecnością w cząsteczce związku atomu azotu w pierścieniu piperydyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,20,21,23,68].

1 mol haloperydolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL mieszaniny 1 objętości CH_3COOH (1,05 kg/L) i 7 objętości metyloetyloketonu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu naftolobenzeiny (0,2 mL) do zabarwienia zielonego. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03759 g haloperydolu.

Oznaczenie acydymetryczne przeprowadzić można także po rozpuszczeniu związku w bezwodnym kwasie octowym wobec fioletu krystalicznego [20,21] lub PK miareczkowania wyznaczyć potencjometrycznie [20,21,68].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03759 g haloperydolu.

Związek stosowany jest także w postaci estru haloperydolu z kwasem dekanowym.

● Oznaczenie estru metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol dekanianu haloperydolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

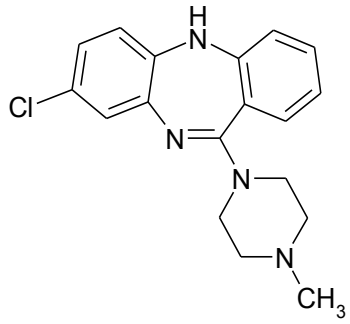
Odważyć dokładnie ok. 0,425 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL mieszaniny 1 objętości CH_3COOH (1,05 kg/L) i 7 objętości metyloetyloketonu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, używając 0,2 mL roztworu naftolobenzeiny jako wskaźnika. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05301 g dekanianu haloperydolu.

Tricykliczne atypowe neuroleptyki

CLOZAPINUM

Klozapina (Klozapol, Leponex)



$C_{18}H_{19}ClN_4$ m.cz. 326,8

8-Chloro-11-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-5*H*-dibenzo[b,e]1,4-diazepina

Zasadowy charakter klozapiny związany jest z obecnością w cząsteczce związku dwóch atomów azotu w strukturze piperazyny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol klozapiny reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

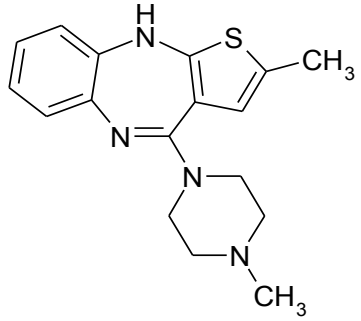
Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01634 g klozapiny.

Klozapinę oznaczyć można również po rozpuszczeniu w bezwodnym kwasie octowym [7,21].

OLANZAPINUM

Olanzapina (Zyprexa, Zolafren)



$C_{17}H_{20}N_4S$ m.cz. 312,4

2-Metylo-4-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-10*H*-tieno[2,3-b]1,5-benzodiazepina

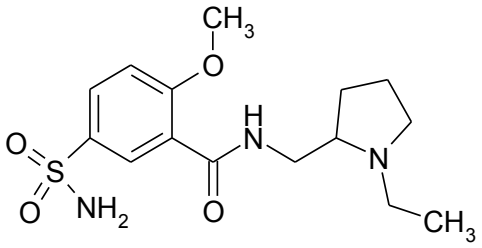
Zasadowy charakter związku wynika z obecności atomów azotu w strukturze piperazyny.

- Olanzapinę oznacza się metodą chromatografii cieczowej [52,57] oraz metodą spektrofotometryczną [24,67].

Pochodne benzamidu

SULPIRIDUM

Sulpiryd



$C_{15}H_{23}N_3O_4S$ m.cz. 341,4

N-[(1-etylopirolidyn-2-ylo)-metylo]-2-metoksy-5-sulfamoilobenzamid

Główną strukturę leku stanowi układ benzamidu. Charakter zasadowy związku wynika z obecności azotu w pierścieniu pirolidyny. Właściwości kwasowe determinuje występująca w cząsteczce sulpirydu grupa sulfonamidowa.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol sulpirydu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

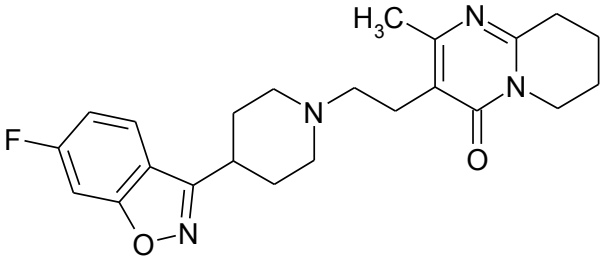
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 80 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03414 g sulpirydu.

Pochodne benzizooksazolu

RISPERIDON

Rysperydon (Rispolept)



$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ m.cz. 410,5

3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoksazol-3-ilo)-piperydyn-1-ylo]-etylo]-2-metylo-6,7,8,9-tetrahydro-pirydo[1,2-a]pirymidyn-4-on

Zasadowy charakter związku wynika z obecności w cząsteczce rysperydonu atomów azotu – w pierścieniu piperydyny oraz N_1 w strukturze pirymidyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol rysperydonu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,16 g substancji, rozpuścić w 70 mL mieszaniny 1 objętości CH_3COOH (1,05 kg/L) i 7 objętości metyloetyloketonu i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02053 g rysperydonu.

2.4.3 Leki przeciwdepresyjne (tymoleptyczne)

Depresja zaliczana jest do chorób afektywnych, w których przebiegu dochodzi do długotrwałego nadmiernego obniżenia nastroju, często z towarzyszącym zahamowaniem napędu psychoruchowego oraz zaburzeniami rytmu okołodobowego.

Patomechanizm powstawania depresji opiera się głównie na nieprawidłowym funkcjonowaniu układów noradrenergicznego oraz serotoninergicznego. Zakłócona jest równowaga neuroprzekaźników – serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA); substancje występują w zbyt niskich stężeniach.

Leki przeciwdepresyjne hamują wychwyt zwrotny serotoniny i/lub noradrenaliny z synaps do neuronów presynaptycznych, dzięki czemu przedłużają oddziaływania tych substancji z odpowiednimi receptorami. Inna możliwość zwiększania stężeń neuroprzekaźników polega na zahamowaniu enzymów rozkładających – głównie monoaminooksydazy (MAO-A).

Leki przeciwdepresyjne starszej generacji (uznawane za nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego monoamin) klasyfikuje się na podstawie budowy chemicznej jako:

- tricykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA)
  - pochodne dihydrodibenzoazepiny (imipramina, klomipramina)
  - pochodne dihydrodibenzocykloheptadienu (amitryptylina)
  - pochodne dibenzoazepiny (opipramol)
  - pochodne dibenzooksepiny (doksepina)
  - tetracykliczne leki przeciwdepresyjne (mianseryna, maprotylina).

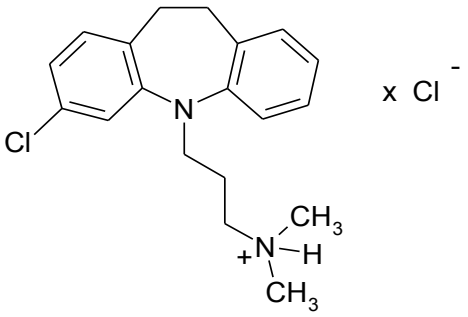
Leki nowszej generacji – różnorodne pod względem budowy chemicznej, klasyfikuje się ze względu na ich mechanizm działania na wychwyt zwrotny serotoniny i/lub noradrenaliny jako:

- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, citalopram),
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (reboksetyna),
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, duloksetyna),
- noradrenergiczne i specyficznie serotoninergiczne leki przeciwdepresyjne (mirtazapina),
- inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO – moklobemid).

Jako leki przeciwdepresyjne stosuje się ponadto między innymi sole litu oraz preparaty dziurawca [49,63,80].

CLOMIPRAMINI HYDROCHLORIDUM

Klomipraminy chlorowodorek (Anafranil, Hydiphen)



$C_{19}H_{24}Cl_2N_2$ m.cz. 351,3

Chlorowodorek 3-(3-chloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[b,f]azepin-5-ylo)-N,N-dimetylopropan-1-aminy

Chlorowodorek klomipraminy jest jednym z analogów (pochodna podstawiona przy C_3 atomem chlorowca) – pierwszego, w pełni skutecznego leku przeciwdepresyjnego – chlorowodorku imipraminy (lek wycofany z lecznictwa w Polsce w 2007 r.).
Klomipramina wykazuje właściwości zasadowe ze względu na obecność III-rzędowej grupy aminowej alifatycznej i można ją oznaczyć acydymetrycznie w środowisku bezwodnym,1 mL chlorowodorku klomipraminy reaguje z 1 molem $HClO_4$

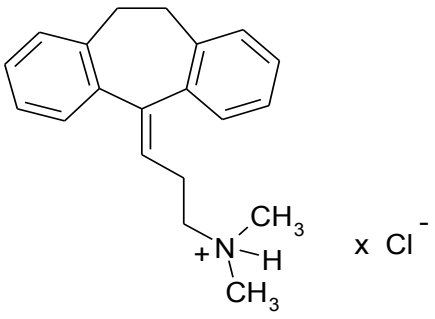
- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [7,23].

W oznaczeniu alkalimetrycznym wyparciu ulega wolna zasada.
1 mol chlorowodorku klomipraminy reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L) i dodać 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03513 g chlorowodorku klomipraminy.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

AMITRYPTYLINI HYDROCHLORIDUM

Amitryptyliny chlorowodorek



$C_{20}H_{24}ClN$ m.cz. 313,9

Chlorowodorek 3-(dibenzo[a,d]cykloheptadien-5-ylideno)-N,N-dimetylopropan-1-aminy

Obecność III-rzędowej grupy aminowej warunkuje właściwości zasadowe amitryptyliny.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną [7,21,23].

1 mol chlorowodorku amitryptyliny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03139 g chlorowodorku amitryptyliny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20].

1 mol chlorowodorku amitryptyliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II) oraz 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03139 g chlorowodorku amitryptyliny.

Oznaczenie można wykonać, wyznaczając PK potencjometrycznie [20] lub wobec zieleni malachitowej.

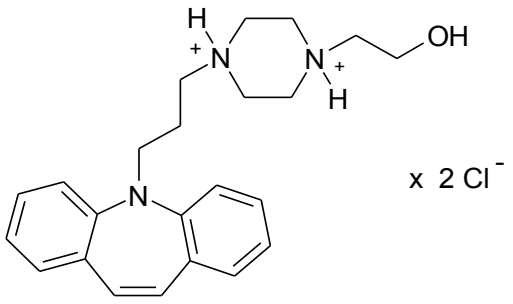
Wykonanie oznaczenia: [modyfikacja opracowana w Zakładzie Chemii Leków]

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji badanej, rozpuścić w 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), ogrzać do rozpuszczenia, dodać 5 mL octanu rtęci(II) oraz 0,2 mL roztworu zieleni malachitowej i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia z turkusowego na zielone. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03139 g chlorowodorku amitryptyliny.

OPIPRAMOLI DIHYDROCHLORIDUM

Opipramolu dichlorowodorek (Pramolan)



$C_{23}H_{31}Cl_2N_3O$ m.cz. 436,4

Dichlorowodorek 2-[4-[3-(5*H*-dibenzo[b,f]azepin-5-ylo)-propylo]-piperazyno]-etanolu

Charakter zasadowy związku warunkuje obecność dwóch atomów azotu w pierścieniu piperazyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20,21].

1 mol dichlorowodorku opipramolu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

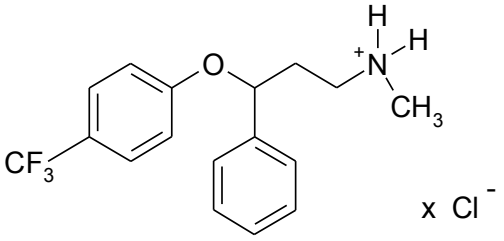
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, dodać 30 mL dioksanu, 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), 10 mL bezwodnika kwasu octowego, 10 mL roztworu octanu rtęci(II), mieszać do rozpuszczenia substancji i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/l) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02182 g dichlorowodorku opipramolu.

FLUOXETINI HYDROCHLORIDUM

Fluoksetyny chlorowodorek (Bioxetin, Prozac, Seronil)



$C_{17}H_{19}ClF_3NO$ m.cz. 345,8

Chlorowodorek N-metylo-3-fenylo-3-[4-(trifluorometylo)-fenoksy]-propan-1-aminy

Związek o charakterze zasadowym dzięki obecności w cząsteczce ugrupowania aminy II-rzędowej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol chlorowodorku fluoksetyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) dodać 5,0 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na turkusowe. Wykonać próbę kontrolną.

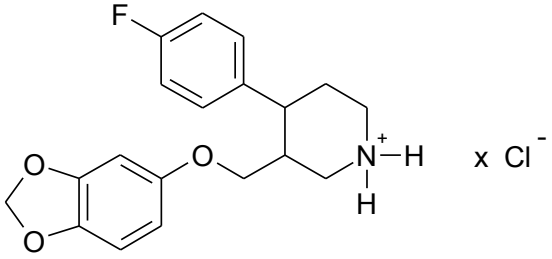
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03458 g chlorowodorku fluoksetyny.

PK miareczkowania można wyznaczyć potencjometrycznie [21].

● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [7,23,52,57,67,71].

PAROXETINI HYDROCHLORIDUM

Paroksetyny chlorowodorek (Seroxat)



$C_{19}H_{21}ClFNO_3$ m.cz. 365,8

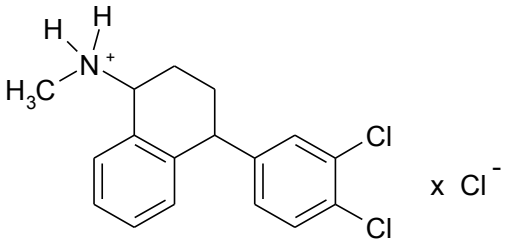
Chlorowodorek 3-[(1,3-benzodioksol-5-iloksy)-metylo]-4-(4-fluorofenylo)-piperydyny

Zasadowy charakter chlorowodorku paroksetyny wynika z obecności azotu w cząsteczce piperydyny.

● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [23,62].

SERTRALINI HYDROCHLORIDUM

Sertraliny chlorowodorek (Asentra, Setaloft, Zoloft)



$C_{17}H_{18}Cl_3N$ m.cz. 342,7

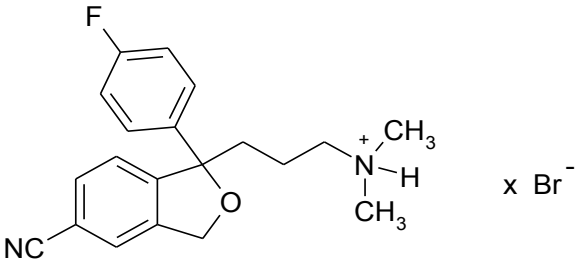
Chlorowodorek 4-(3,4-dichlorofenylo)-N-metylo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-aminy

Chlorowodorek sertraliny wykazuje charakter zasadowy ze względu na obecność ugrupowania aminy II-rzędowej.

● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [23].

CITALOPRAMI HYDROBROMIDUM

Citalopramu bromowodorek (Cipramil, Cital)



$C_{20}H_{22}BrFN_2O$ m.cz. 405,3

$C_{20}H_{22}ClFN_2O$ m.cz. 360,9

Bromowodorek 1-(3-dimetyloaminopropylo)-1-(4-fluorofenylo)-3*H*-2-benzofurano-5-karbonitrylu

Związek stosowany jest w postaci chlorowodorku lub bromowodorku citalopramu. Zasadowy charakter związku wynika z obecności ugrupowania III-rzędowej aminy.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol bromowodorku/chlorowodorku citalopramu reaguje z 1 molem NaOH.

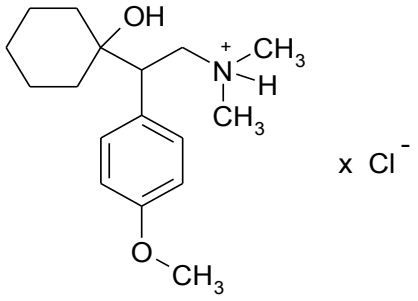
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L) i dodać 0,5 mL HCl (0,1 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04053 g bromowodorku citalopramu lub 0,03609 g chlorowodorku citalopramu.

VENLAFAXINI HYDROCHLORIDUM

Wenlafaksyny chlorowodorek (Alventa, Efectin, Velafax)



$C_{17}H_{28}ClNO_2$ m.cz. 313,9

Chlorowodorek 1-[2-(dimetyloamino)-1-(4-metoksyfenylo)-etylo]-cykloheksan-1-olu

Zasadowy charakter związku wynika z obecności w cząsteczce III-rzędowej grupy aminowej.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną [23].

1 mol chlorowodorku wenlafaksyny reaguje z 1 molem NaOH.

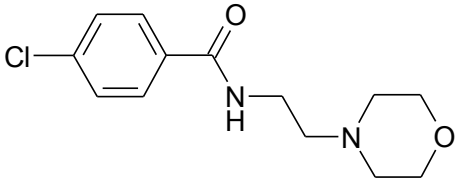
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03139 g chlorowodorku wenlafaksyny.

MOCLOBEMIDUM

Moklobemid (Aurorix, Mobemid, Moklar)



$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ m.cz. 268,7

4-Chloro-N-[2-(morfolin-4-ylo)-etylo]-benzamid

Związek o charakterze zasadowym wynikającym z obecności azotu w pierścieniu morfoliny.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [30].

Metoda oparta na tworzeniu pary jonowej związku z purpurą bromokrezolową przy pH 3,0-3,5, jej ilościowej ekstrakcji do chloroformu i pomiarze absorbancji przy λ=407nm.

● Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [62].

2.4.4 Środki psychostymulujące (psychoanaleptyki, środki psychotonizujące)

Związki z tej grupy, mają działanie pobudzające aktywność i funkcje psychiczne. Cechą charakterystyczną jest ich nieznaczne działanie euforyzujące, nasilanie popędów psychicznych oraz zdolności koncentracji, a także tłumienie uczucia zmęczenia i zmniejszenia zapotrzebowania na sen.

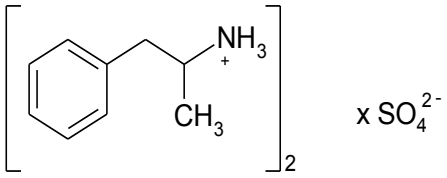
Środki psychostymulujące stosowane są także w terapii zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz w terapii narkolepsji (przewlekłych zaburzeń snu).

Do leków psychostymulujących zaliczamy pochodne fenyloetyloaminy (amfetamina, metamfetamina, efedryna, pseudoefedryna, metylofenidat).

Działanie amfetaminy i substancji pokrewnych opiera się przede wszystkim na wyrzucie katecholamin. Związki te są pośrednio działającymi sympatykomimetykami (rozdział 6) [49,63].

AMFETAMINI SULFAS

Amfetaminy siarczan



$C_{18}H_{28}N_2O_4S$ m.cz. 368,5

Siarczan 1-fenylopropan-2-aminy

Zasadowy charakter siarczanu amfetaminy wynika z obecności w cząsteczce ugrupowania aminy alifatycznej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,23].

1 mol siarczanu amfetaminy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Oznaczenie siarczanu amfetaminy wykonać można przez bezpośrednie miareczkowanie kwasem nadchlorowym z potencjometrycznym wyznaczeniem PK.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

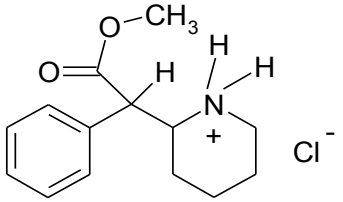
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03685 g siarczanu amfetaminy.

Acydymetrycznie, wykorzystując jako wskaźnik fiolet krystaliczny – oznaczyć można wyekstrahowaną chloroformem wolną zasadę amfetaminy [19].

Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji rozpuścić w 10 mL wody, dodać 5 mL roztworu NaOH (150 g/L) i wytrząsać czterokrotnie z chloroformem (porcje po 10 mL). Połączone wyciągi chloroformowe przemyć 10 mL wody, wytrząsnąć z 10 mL chloroformu i dołączyć do wyciągów organicznych. Następnie wyciągi chloroformowe przesączyć przez suchy sączek z bezwodnym Na_2SO_4, przemyć sączek 10 mL chloroformu i rozpuszczalnik odpędzić na łaźni wodnej. Pozostałość rozpuścić w 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wobec roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.
1mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01842 g siarczanu amfetaminy.

METHYLPHENIDATI HYDROCHLORIDUM

Metylofenidatu chlorowodorek



$C_{14}H_{19}NO_2$ m.cz. 233.31
Chlorowodorek 2-fenylo-2-(piperydyn-2-ylo)-octanu metylu

Metylofenidat wykazuje właściwości zasadowe ze względu na obecność wolnej pary elektronowej na azocie w pierścieniu piperydyny. Można to wykorzystać w oznaczeniu acydymetrycznym w środowisku bezwodnym.
1 mol chlorowowodorku metylofenidatu reaguje z 1 molem kwasu nadchlorowego.
Farmakopea [X] przewiduje dla chlorowodorku metylofenidatu metodę alkalimetryczną z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu koncowego.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [7,21,23].

1 mol chlorowodorku metylofenidatu reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,250 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02333 g chlorowodorku metylofenidatu.

2.5 Leki analeptyczne (leki cucące)

Analeptyki pobudzają określone okolice OUN – głównie ośrodek oddechowy i naczynioruchowy (wazomotoryczny).

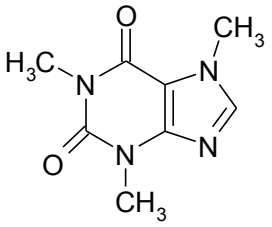
Stosowane są w stanach zapaści, omdleniach, upośledzeniu oddychania. W większych dawkach stają się truciznami drgawkowymi.
Jako leki analeptyczne stosowane są:

- leki pochodzenia naturalnego (pochodne ksantyny – kofeina, teobromina (rozdział 9.3.1.3),
- leki syntetyczne (niketamid, doksapram) [49].

Mechanizm ośrodkowego działania kofeiny i jej analogów polega na nieselektywnym blokowaniu receptorów adenozyny [63].

COFFEINUM

Kofeina



$C_8H_{10}N_4O_2$ m.cz. 194,2
1,3,7-Trimetylopuryno-2,6-dion

Związek o właściwościach zasadowych, które warunkuje obecność azotu w położeniu 9. Atomy azotu w pozycjach 1 i 3 pierścienia pirymidynowego nie mają charakteru zasadowego wskutek przemieszczenia się elektronów w kierunku sąsiednich wiązań podwójnych, natomiast atom azotu w położeniu 7 nie wykazuje charakteru zasadowego, ponieważ oddaje swoją parę elektronów do aromatycznego sekstetu elektronów π pierścienia imidazolowego. Elektrodonorowe grupy metylowe w położeniu 1, 3, 7 zwiększają zasadowość kofeiny (efekt indukcyjny +I) w stosunku do innych pochodnych purynowych (patrz rozdział 9.3.1.3) [41].

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,19,20,21,23,68].

Po rozpuszczeniu kofeiny w mieszaninie bezwodnika kwasu octowego oraz toluenu, związek miareczkuje się kwasem nadchlorowym, wyznaczając PK potencjometrycznie [7,23].
1 mol kofeiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,17 g wysuszonej substancji badanej, rozpuścić ogrzewając w 5 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Pozostawić do ochłodzenia, dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i 20 mL toluenu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01942 g bezwodnej kofeiny.
Oznaczenie acydymetryczne przeprowadzić można także wobec fioletu krystalicznego jako wskaźnika [20,21,68].
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g wysuszonej substancji badanej, rozpuścić ogrzewając w 30 mL mieszaniny (2:1) toluenu z bezwodnikiem kwasu octowego, dodać 0,1 mL roztworu fioletu

krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na żółte. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01942 g bezwodnej kofeiny.

Kofeinę po rozpuszczeniu w benzenie oraz bezwodniku kwasu octowego oznaczyć można wobec Sudanu III [19].

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków].

Wykonanie oznaczenia:
- Wykreślenie krzywej wzorcowej
Odważyć dokładnie ok. 0,01 g substancji do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w HCl (0,1 mol/L) (roztwór podstawowy).
Pobrać 5 mL tego roztworu do kolby miarowej o poj. 50,0 mL i dopełnić HCl (0,1 mol/L). Tak przygotowany roztwór posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczenie.
Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia : 0,5 mL;1,0 mL;1,5 mL; 2,0 mL ; 2,5 mL i dopełnić HCl (0,1 mol/L) do objętości 50,0 mL.
Dokonać pomiaru absorbancji wobec roztworu porównawczego – roztwór HCl (0,1 mol/L).
Obliczyć stężenie c (g/mL) związku w poszczególnych próbkach do krzywej wzorcowej, uwzględniając kolejność rozcieńczeń. Sporządzić wykres przy współrzędnych: wartość absorbancji A i stężenie kofeiny c (g/mL).
- Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości kofeiny
Odważyć dokładnie ok. 0,01 g substancji badanej do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić do 100.0 mL w HCl (0,1 mol/L).
Pobrać z tego 2,0 mL roztworu i uzupełnić w kolbie miarowej do 100,0 mL. Dokonać pomiaru absorbancji – warunki jak przy wyznaczaniu krzywej kalibracji.
Odczytać stężenie c (g/mL) z krzywej kalibracji i obliczyć zawartość procentową kofeiny w preparacie.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

COFFEINI ET NATRII BENZOAS

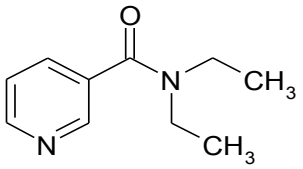
Kofeina z benzoesanem sodu

Preparat jest mieszaniną kofeiny i benzoesanu sodu, który zwiększa rozpuszczalność kofeiny w wodzie. W preparacie oznacza się zawartość kofeiny metodą wagową po ekstrakcji chloroformem ze środowiska zasadowego [19,21,71], zaś zawartość kwasu benzoesowego – alkalimetrycznie po ekstrakcji eterem [19,71] wobec fenoloftaleiny [19] lub oranżu metylowego [71].
Wykonanie oznaczenia:
Zawartość kofeiny.
Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji badanej do rozdzielacza, dodać 5 mL wody, 1 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM. Ekstrahować czterokrotnie chloroformem, porcjami po 10 mL. Fazę wodną pozostawić do oznaczenia zawartości benzoesanu sodu, a wyciągi chloroformowe odparować i pozostałość wysuszyć w temp. 80°C w ciągu godziny.
Zawartość benzoesanu sodu.

Do pozostałej warstwy wodnej dodać 5 mL H_2SO_4(178 g/L) i wytrząsać czterokrotnie z eterem etylowym (porcje po 20 mL), zebrane wyciągi eterowe przemyć dwukrotnie wodą po 10 mL i odparować; pozostałość rozpuścić w 15 mL gorącego etanolu (760 g/L), uprzednio zobojętnionego wobec roztworu fenoloftaleiny, dodać 20 mL wody i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01441 g benzoesanu sodu.

NICETHAMIDUM

Niketamid (Cardiamidum)



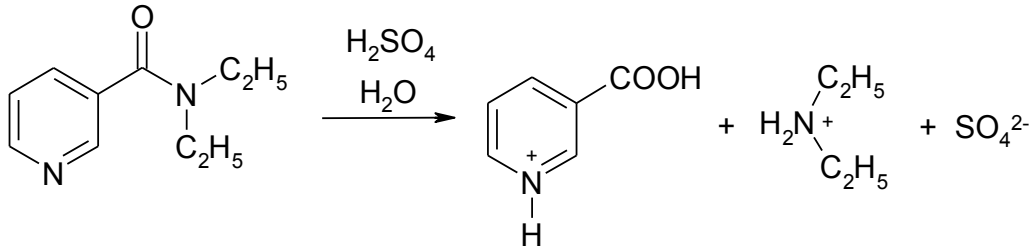
$C_{10}H_{14}N_2O$ m.cz. 178,2
N,N-Dietylopirydyno-3-karboksyamid

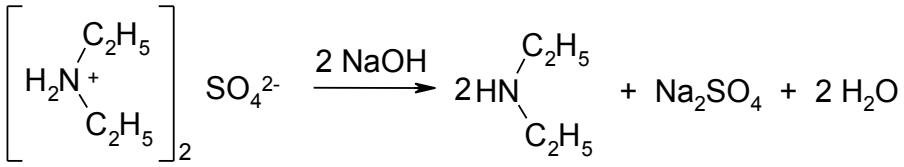
Niketamid jest cieczą mieszającą się z wodą. Związek wykazuje charakter słabej zasady – protonobiorcą jest azot pierścienia pirydynowego.

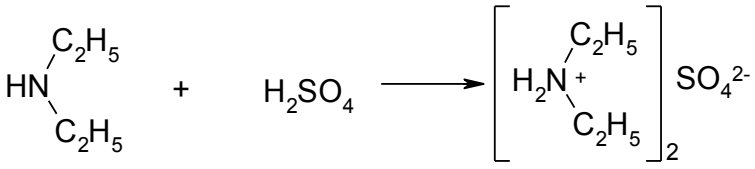
● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20,21,23].
1 mol niketamidu reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Niketamid po rozpuszczeniu w mieszaninie bezwodnego kwasu octowego oraz bezwodnika kwasu octowego miareczkuje się kwasem nadchlorowym, wyznaczając PK potencjometrycznie [23].
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w mieszaninie 5 mL bezwodnika kwasu octowego i 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01782 g niketamidu.

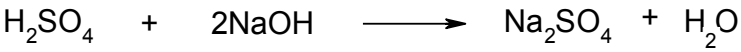
Oznaczenie preparatu można przeprowadzić także wobec naftolobenzeiny lub fioletu krystalicznego [19].

● Oznaczenie metodą Kjeldahla [19,41].
W metodzie Kjeldahla oznaczenie niketamidu polega na przeprowadzeniu kwasowej hydrolizy wiązania amidowego, alkalizacji roztworu i oddestylowaniu uwolnionej dietyloaminy (w aparacie Parnasa-Wagnera) do nadmiaru mianowanego kwasu siarkowego. Niezwiązany kwas siarkowy odmiareczkowuje się roztworem wodorotlenku sodu wobec czerwieni metylowej. 1 mol niketamidu reaguje z 1 molem H_2SO_4.









Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, dodać 5 mL wody, 5 mL H_2SO_4 (1,762 kg/L) i utrzymywać we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Przenieść ilościowo do kolby destylacyjnej aparatu Parnasa-Wagnera, zalkalizować roztworem NaOH (300 g/L) wobec roztworu fenoloftaleiny i destylować z parą wodną do odbieralnika, zawierającego 25,0 mL H_2SO_4 (0,05 mol/L) RM, do otrzymania około 100 mL destylatu. Nadmiar H_2SO_4 (0,05 mol/L) RM odmiareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM wobec roztworu czerwieni metylowej jako wskaźnika. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu siarkowego (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,01782 g niketamidu.

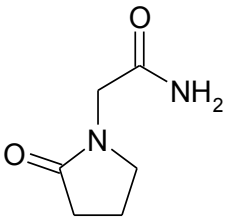
2.6 Leki nootropowe (neurotropowe, psychoenergizujące)

Leki tej grupy wpływają na metabolizm mózgu oraz jego ukrwienie. Skutkiem ich działania jest poprawa sprawności funkcji mózgowych – szczególnie: pamięci, koncentracji, uwagi i orientacji [49,80].

Do najważniejszych leków nootropowych należą piracetam oraz nicergolina.

PIRACETAMUM

Piracetam (Lucetam, Memotropil, Nootropil)



$C_6H_{10}N_2O_2$ m.cz. 142,2

2-(2-Oksopirolidyn-1-ylo)-acetamid

Związek obojętny o budowie amidowej.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [23].

2.7 Leki przeciwdemencyjne (przeciw otępieniu starczemu)

Demencje (zespoły otępienne) charakteryzują się zaburzeniami pamięci, zdolności myślenia oraz kontroli emocjonalnej. Najczęściej występującymi są demencje typu alzheimerowskiego oraz demencje warunkowane zmianami naczyniowymi. Wszystkie typy demencji polegają na uszkodzeniu neuronów; różnorodne są mechanizmy patobiochemiczne tych uszkodzeń.

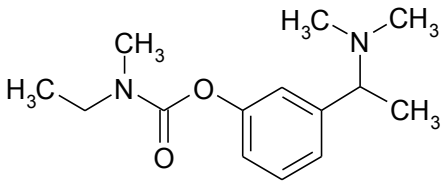
W chorobie Alzheimera dochodzi do osłabienia biosyntezy oraz uwalniania acetylocholiny w neuronach cholinergicznych – stąd w terapii tego schorzenia stosowane są inhibitory AChE (rozdział 6.3).

Za przyczynę demencji o różnej etiologii uważa się wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia – stąd zastosowanie antagonistów jonów wapnia (np. nimodypina) lub receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginianu, np. memantyna).

Pomocniczo w leczeniu zespołów otępiennych wykorzystywane są leki nootropowe (rozdział 2.6) [63].

RIVASTIGMINUM

Rywastygmina (Exelon, Nimvastid)



$C_{14}H_{22}N_2O_2$ m.cz. 250,3

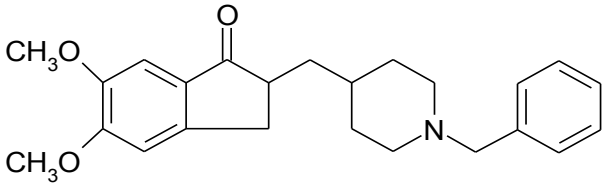
N-etylo-N-metylokarbaminian 3-[1-(dimetyloamino)-etylo]-fenylu

Związek o charakterze zasadowym z grupy karbaminianów.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [15,54].

DONEPEZILUM

Donepezil (Aricept, Donepex, Yasnal)



$C_{24}H_{29}NO_3$ m.cz. 379,5

2-[(1-Benzylopiperydyn-4-ylo)-metylo]-5,6-dimetoksy-2,3-dihydroinden-1-on

Związek o charakterze zasadowym - pochodna N-benzylopiperydyny. Można wykonać oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, 1 mol donepezilu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [3,76].

2.8 Leki stosowane w chorobie Parkinsona

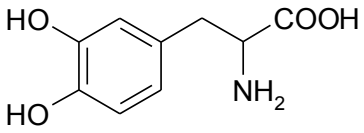
Objawy choroby Parkinsona (charakterystyczna triada objawów – spowolnienie i zubożenie ruchowe, sztywność mięśniowa, drżenie spoczynkowe) są wyrazem zaburzenia równowagi między dopaminą (DA), która odgrywa zasadniczą rolę jako substancja sterująca kontrolowanymi ruchami ciała i ma działanie hamujące a neuroprzekaźnikami o działaniu pobudzającym – acetylocholiną (ACh) oraz kwasem glutaminowym (Glu).

Obecnie w terapii choroby Parkinsona stosuje się różne klasy substancji czynnych, z których najważniejsze to:

- lewodopa w połączeniu z inhibitorami dekarboksylazy (karbidopa, benserazyd),
- agoniści receptorów dopaminowych (apomorfina),
- inhibitory monoaminooksydazy B (IMAO-B) (selegilina),
- antagoniści receptora NMDA (amantadyna),
- leki przeciwcholinergiczne (analogi strukturalne atropiny) [63].

LEVODOPUM

Lewodopa (Dopar)



$C_9H_{11}NO_4$ m.cz. 197,2

Kwas 2-amino-3-(3,4-dihydroksyfenylo)-propanowy

Związek o charakterze amfoterycznym z grupy aminokwasów.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23,68].

1 mol lewodopy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

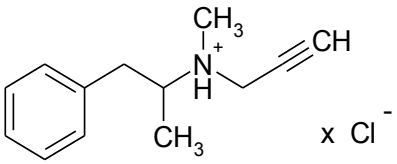
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,18 g substancji, rozpuścić (ogrzewając jeżeli to konieczne) w 5 mL HCOOH (1,22 kg/L), dodać 25 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Dodać 25 mL dioksanu oraz 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do uzyskania zielonego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01972 g lewodopy.

SELEGILINUM HYDROCHLORIDUM

Selegiliny chlorowodorek (Deprenyl, Jumex, Selerin)



$C_{13}H_{18}NCl$ m.cz. 223,7

Chlorowodorek N-metylo-1-fenylo-N-prop-2-ynylopropan-2-aminy

Związek o charakterze zasadowym – pochodna metamfetaminy, zawierająca grupę propynylową przy atomie azotu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku selegiliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,18 g substancji, rozpuścić w 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02237 g chlorowodorku selegiliny.

3. ŚRODKI LECZNICZE O DZIAŁANIU PRZECIWBÓLOWYM ORAZ PRZECIWZAPALNYM I PRZECIWREUMATYCZNYM

Leki przeciwbólowe ze względu na budowę chemiczną oraz mechanizm i siłę działania dzielimy na dwie grupy:

- leki opioidowe – ligandy receptorów opioidowych – znoszące najsilniejsze bóle, mające zastosowanie w chorobach nowotworowych (szczególnie stany terminalne), ostrych stanach i wstrząsach pourazowych; powodujące uzależnienie,
- niesteroidowe leki przeciwbólowe – nie będące opioidami – nie powodujące uzależnienia; znoszące bóle o niższym natężeniu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) z kolei znalazły zastosowanie w leczeniu chorób reumatycznych. Ich działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, a także, w większości przypadków, przeciwgorączkowe, ma charakter „pułapowy", tzn. powyżej pewnych dawek siła ich działania nie zwiększa się.

3.1 Leki opioidowe – ligandy receptorów opioidowych

W układzie nocyceptywnym znajdują się miejsca selektywnie wiążące związki opioidowe, gdzie znajdują się cztery typy receptorów: μ (mi), κ (kappa) i δ (delta) oraz ORL-1, homologiczny z poprzednimi, którego naturalnym endogennym ligandem jest nocyceptyna. Receptory μ (μ_1-nadrdzeniowe, μ_2-rdzeniowe) oraz w pewnej mierze δ (δ_1 i δ_2) są związane głównie z właściwościami przeciwbólowymi, a także nagradzającymi leków (euforia – stan zadowolenia oraz błogostanu) i mogą prowadzić do uzależnienia psychicznego. Z receptorem κ (κ_1, κ_2, κ_3) wiążą się właściwości awersyjne (dysforia - wybuchowość, rozdrażnienie, wyolbrzymianie sytuacji i bodźców) narkotycznych leków przeciwbólowych.

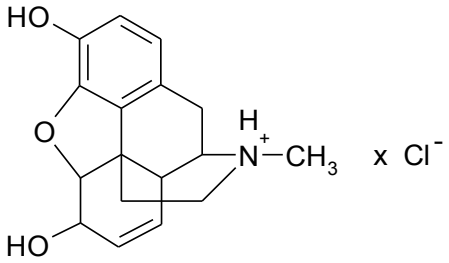
Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż stymulacja receptorów μ powoduje depresję układu oddechowego.

Podział stosowanych w lecznictwie leków opioidowych ze względu na powinowactwo do receptorów i wewnętrzną aktywność przedstawia poniższa tabela:

TYP POWINOWACTWA	AGONISTA (tzw. „czyści" agoniści)	MIESZANY AGONISTA/ ANTAGONISTA	CZĘŚCIOWY AGONISTA	ANTAGONISTA (tzw. „czyści" antagoniści)
PRZYKŁADOWE SUBSTANCJE FARMAKOLOGICZNIE CZYNNE	morfina	pentazocyna	buprenorfina	nalokson naltrekson

MORPHINI HYDROCHLORIDUM

Morfiny chlorowodorek (Vendal retard)



$C_{17}H_{20}ClNO_3$ m.cz. 321,8

Chlorowodorek 7,8-didehydro-4,5-epoksy-17-metylomorfinano-3,6-diolu

Z naciętych, niedojrzałych torebek (makówek) maku lekarskiego (*Papaver somniferum*) otrzymuje się opium zawierające 2 typy alkaloidów: fenantrenowe (morfina, kodeina, tebaina) oraz benzyloizochinolinowe (papaweryna, noskapina, narceina).

Strukturę morfiny stanowi pięć pierścieni skondensowanych, zawierających pięć asymetrycznych atomów węgla o następującej konfiguracji 5R, 6S, 9R, 13S, 14R. Obecność III-rzędowego atomu azotu w pierścieniu N-metylopiperydyny nadaje cząsteczce morfiny charakter zasadowy, natomiast obecność grupy fenolowej w położeniu 3 nadaje związkowi właściwości kwasowe. Tak więc morfina jest związkiem amfoterycznym, rozpuszczalnym w kwasach i zasadach.

Chlorowodorek morfiny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe azotu w pozycji 17 pierścienia morfinanu, a także alkalimetrycznie w środowisku wodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,21].

1 mol chlorowodorku morfiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,300 g substancji, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), ochłodzić, dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego, 5 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

Oznaczenie można wykonać również z potencjometrycznym wyznaczaniem PK miareczkowania.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03218 g chlorowodorku morfiny.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [17,23].

1 mol chlorowodorku morfiny reaguje z 1 molem NaOH.

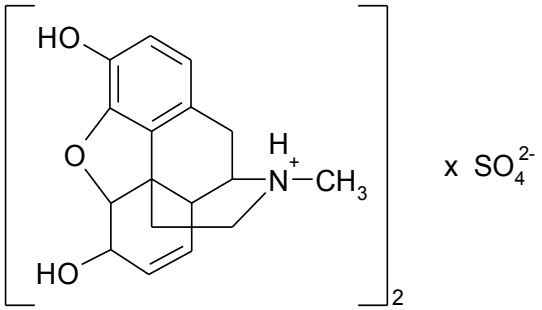
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,300 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 30 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03218 g chlorowodorku morfiny.

MORPHINI SULFAS

Morfiny siarczan (Doltard, Sevredol)



$C_{34}H_{40}N_2O_{10}S$ m.cz. 668,8

Siarczan 7,8-didehydro-4,5-epoksy-17-metylomorfinano-3,6-diolu

Siarczan morfiny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe azotu w pozycji 17 pierścienia morfinanu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7,17,23].

1 mol siarczanu morfiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

$$[MH^+]_2SO_4^{2-} + CH_3COOH_2^+ClO_4^- \rightarrow [MH^+]ClO_4^- + [MH^+]HSO_4^-$$

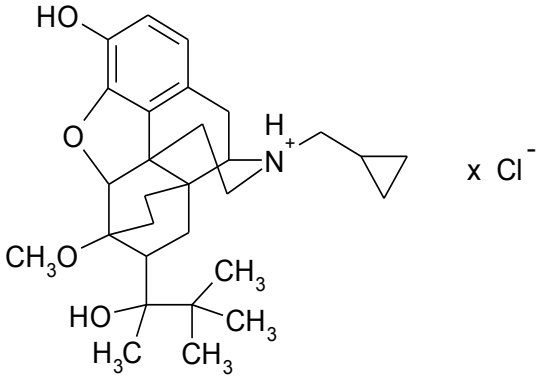
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,500 g substancji, rozpuścić w 120 mL bezwodnika kwasu octowego OD i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK miareczkowania potencjometrycznie. 1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,06688 g siarczanu morfiny.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [71].

BUPRENORPHINI HYDROCHLORIDUM

Buprenorfiny chlorowodorek (Bunondol)



$C_{29}H_{42}ClNO_4$ m.cz. 504,1

Chlorowodorek 17-cyklopropylometylo-4,5-epoksy-6,14-etano-7-(3,3-dimetylo-2-hydroksybutan-2-ylo)-6-metoksymorfinan-3-olu

Buprenorfiny chlorowodorek można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym ze względu na obecność zasadowego atomu azotu w położeniu 17 pierścienia morfinanu oraz metodą alkalimetryczną w środowisku etanolowo-wodnym – postać chlorowodorku.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [17,23].

1 mol chlorowodorku buprenorfiny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,400 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05041 g chlorowodorku buprenorfiny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [71].

1 mol chlorowodorku buprenorfiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,800 g substancji badanej i rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II) oraz 2 krople roztworu fioletu krystalicznego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zielonego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05041 g chlorowodorku buprenorfiny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [7].

1 mol chlorowodorku buprenorfiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

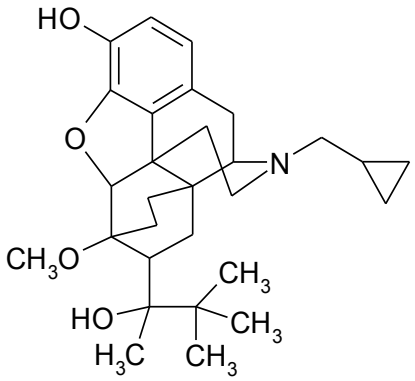
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,400 g substancji badanej i rozpuścić w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05041 g chlorowodorku buprenorfiny.

BUPRENORPHINUM

Buprenorfina (Bunorfin)



$C_{29}H_{42}NO_4$ m.cz. 467,6

17-Cyklopropylometylo-4,5-epoksy-6,14-etano-7-(3,3-dimetylo-2-hydroksybutan-2-ylo)-6-metoksymorfinan-3-olu

Buprenorfinę można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując właściwości zasadowe azotu w położeniu 17 pierścienia morfinanu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol buprenorfiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

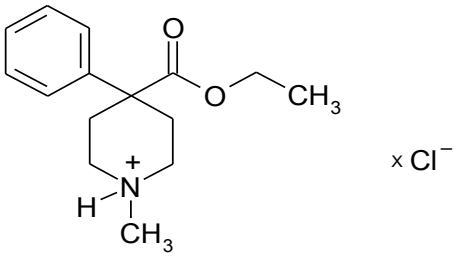
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,400 g substancji badanej w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04676 g buprenorfiny.

PETHIDINI HYDROCHLORIDUM

Petydyny chlorowodorek (Dolargan, Demerol)



$C_{15}H_{22}ClNO_2$ m.cz. 283,8

Chlorowodorek 1-metylo-4-fenylopiperydyno-4-karboksylanu etylu

Właściwości zasadowe chlorowodorku petydyny są związane z obecnością N-metylopiperydyny w cząsteczce. Pozwala to na oznaczenie tej substancji metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol chlorowodorku petydyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,200 g substancji, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na zielone. Wykonać próbę kontrolną. Oznaczenie można wykonać z potencjometrycznym wyznaczaniem PK miareczkowania.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02838 g chlorowodorku petydyny.

Substancję można także oznaczyć metodą alkalimetryczną.

● Oznaczanie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku petydyny reaguje z 1 molem NaOH.

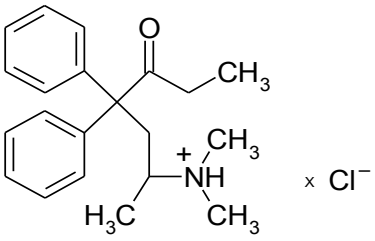
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,220 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 50 mL etanolu (760 g/L), dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość roztworu dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02838 g chlorowodorku petydyny.

METHADONI HYDROCHLORIDUM

Metadonu chlorowodorek



$C_{21}H_{28}ClNO$ m.cz. 345,9

Chlorowodorek 6-dimetyloamino-4,4-difenyloheptan-3-onu

Obecność III-rzędowej grupy aminowej w strukturze metadonu determinuje właściwości zasadowe związku, co można wykorzystać w oznaczeniu metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, 1 mol chlorowodorku metadonu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

. Postać soli pozwala oznaczyć chlorowodorek metadonu metodą alkalimetryczną w środowisku etanolowo-wodnym.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku metadonu reaguje z 1 molem NaOH.

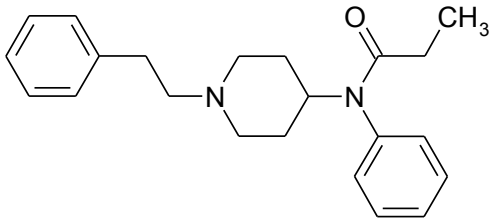
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,300 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03459 g chlorowodorku metadonu.

FENTANYLUM

Fentanyl (Dolforin)



$C_{22}H_{28}N_2O$ m.cz. 336,5

N-fenylo-N-[1-(2-fenyloetylo)-piperydyn-4-ylo]-propanamid

Fentanyl można oznaczać acydymetrycznie w środowisku bezwodnym ze względu na właściwości zasadowe azotu pierścienia piperydyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol fentanylu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

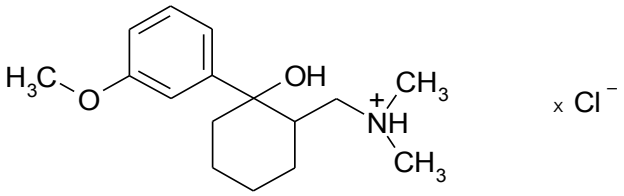
Odważyć dokładnie ok. 0,200 g substancji badanej i rozpuścić w 50 mL mieszaniny składającej się z: 1 objętości CH_3COOH (1,05 kg/L) i 7 objętości metyloetyloketonu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM używając jako wskaźnika 0,2 mL roztworu naftolobenzeiny.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03365 g fentanylu.

W przypadku cytrynianu fentanylu oznaczenie acydymetryczne w środowisku bezwodnym przeprowadza się analogicznie [21,23]. Wówczas 1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05286 g cytrynianu fentanylu.

TRAMADOLI HYDROCHLORIDUM

Tramadolu chlorowodorek (Tramal)



$C_{16}H_{26}ClNO_2$ m.cz. 299,8

Chlorowodorek 2-[(dimetyloamino)-metylo]-1-(3-metoksyfenylo)-cykloheksan-1-olu

Ze względu na obecność III-rzędowej grupy aminowej i związanymi z nią właściwościami zasadowymi, chlorowodorek tramadolu można oznaczać acydymetrycznie w środowisku bezwodnym.

● Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku tramadolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

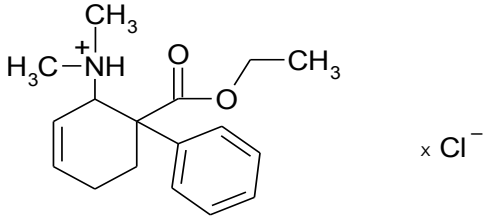
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,180 g substancji badanej i rozpuścić w 25 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego OD. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczyć PK potencjometrycznie.

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

TILIDINI HYDROCHLORIDUM

Tylidyny chlorowodorek



$C_{17}H_{24}ClNO_2$ m.cz. 309,9

Chlorowodorek 2-(dimetyloamino)-1-fenylocykloheks-3-eno-1-karboksylanu etylu

Ze względu na obecność III-rzędowej grupy aminowej w strukturze chlorowodorku tylidyny można go oznaczać metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku tylidyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

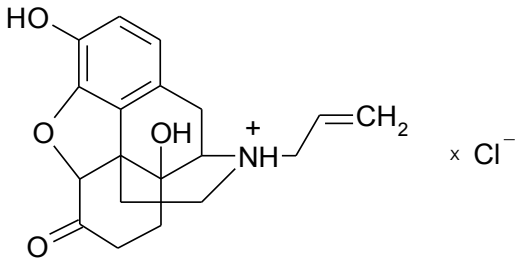
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,250 g substancji badanej, a następnie rozpuścić w mieszaninie 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03099 g chlorowodorku tylidyny.

NALOKSONI HYDROCHLORIDUM

Naloksonu chlorowodorek (Narcan)



$C_{19}H_{22}ClNO_4$ m.cz. 363,8

Chlorowodorek 4,5-epoksy-3,14-dihydroksy-17-(prop-2-enylo)-morfinan-6-onu

Obecność III-rzędowej grupy aminowej oraz grupy fenolowej w położeniu 3 powoduje, iż chlorowodorek naloksonu wykazuje właściwości amfoteryczne.

Możemy oznaczać go metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym i alkalimetryczną w środowisku etanolowo-wodnym oraz wykorzystując obecność wiązania nienasyconego metodą bromianometryczną (1 mol związku reaguje z 2 molami bromu atomowego)

- Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [71].

1 mol chlorowodorku naloksonu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie około 0,300 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 10 mL bezwodnika kwasu octowego, dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II), jedną kroplę roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03638 g bezwodnego chlorowodorku naloksonu.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku naloksonu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,300 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L) i dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować etanolowym roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL etanolowego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03638 g chlorowodorku naloksonu.

Naloksonu chlorowodorek można również oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym, 1 mol chlorowodorku naloksonu reaguje z 2 molami metanolanu sodu.

3.2 Niesteroidowe leki przeciwbólowe

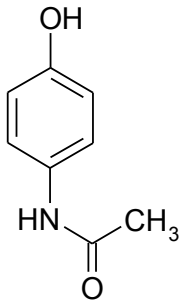
Pochodne p-aminofenolu i pirazolinonu działają przeciwbólowo oraz przeciwgorączkowo, a ponadto charakteryzuje je nieznaczna aktywność przeciwzapalna. Dokładny mechanizm ich działania nie jest do końca poznany, jednak najnowsze badania wskazują, że w niewielkim stopniu hamują one aktywność cyklooksygenaz.

3.2.1 Pochodne p-aminofenolu

Przedstawicielem tej grupy jest paracetamol, który jest metabolitem substancji farmakologicznie czynnej szeroko stosowanej w XX w. Była nią fenacetyna N-(4-etoksyfenylo)-acetamid (obecnie wycofana z lecznictwa). Grupa aminowa w obu związkach jest zacetylowana i może być wykorzystana do oznaczeń ilościowych oraz identyfikacji dopiero po hydrolizie.

PARACETAMOLUM

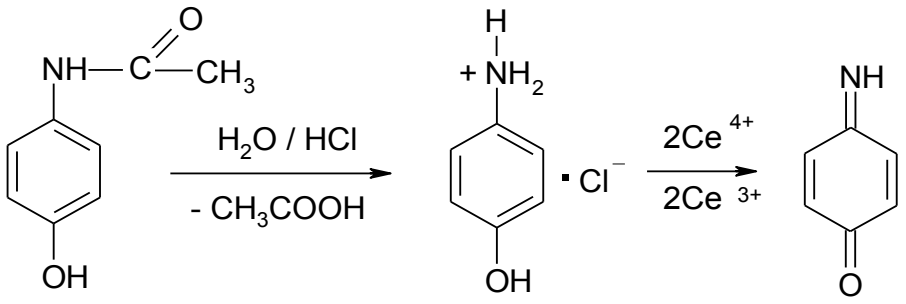
Paracetamol, Acetaminofen (Apap, Codipar, Panadol)



$C_8H_9NO_2$ m.cz. 151,2

N-(4-hydroksyfenylo)-acetamid

Paracetamol posiada w swej budowie wolną grupę fenolową, która determinuje lekko kwasowy charakter związku. Można go oznaczyć cerometrycznie w etanolu bez hydrolizy, jak i po hydrolizie [77], miareczkując mianowanym roztworem siarczanu ceru(IV) w środowisku kwasowym. W tych warunkach paracetamol ulega utlenieniu.



● Oznaczenie metodą cerometryczną po hydrolizie [23].

1 mol paracetamolu reaguje z 2 molami $Ce(SO_4)_2$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,300 g substancji badanej, a następnie rozpuścić w mieszaninie 20 mL wody i 30 mL H_2SO_4 (98 g/L). Utrzymywać przez 1 godzinę we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, ochłodzić i uzupełnić wodą do 100 mL. Do 20 mL roztworu dodać 40 mL wody, 40 g lodu, 15 mL HCl (105 g/L) i 0,1 mL ferroiny. Miareczkować roztworem $Ce(SO_4)_2$ (0,1 mol/L) RM do zielonożółtego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu siarczanu ceru(IV) (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,00756 g paracetamolu.

Paracetamol można oznaczyć także metodą azotynometryczną po hydrolizie grupy amidowej.

● Oznaczenie metodą azotynometryczną [16].

1 mol paracetamolu reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczania:

Odważyć dokładnie ok. 0,200 g paracetamolu do zlewki o poj. 150 mL, dodać 20 mL HCl (161 g/L) i utrzymywać we wrzeniu na palniku (zlewkę przykryć szkiełkiem zegarkowym) przez 10 minut. Całość oziębić przed miareczkowaniem do temperatury pokojowej.

Przed przystąpieniem do oznaczenia wyliczyć teoretyczną ilość roztworu $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM (uwzględnić poprawkę na miano), która powinna być zużyta na daną próbkę.

Miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM (cały czas kroplami), wyznaczając PK potencjometrycznie.

1mL roztworu azotanu(III) sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01512 g paracetamolu.

Ze względu na obecność grupy fenolowej paracetamol można oznaczyć metodą bromianometryczną, 1 mol związku reaguje z 4 molami bromu atomowego.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w nadfiolecie [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczania:

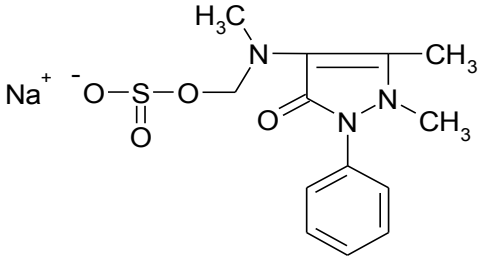
Wykreślenie krzywej wzorcowej.

Odważyć dokładnie około 0,01 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o pojemności 100,0 mL, rozpuścić w roztworze HCl (0,1 mol/L) RM (roztwór podstawowy). Pobrać 1.5 mL roztworu i dopełnić do 100.0 mL 0.1 mol/L HCl. Tak przygotowany roztwór posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczenie.
Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia:
1,0 mL; 1,5 mL; 2,0 mL; 2,5 mL; 3.0 mL i dopełnić HCl (0,1 mol/L) RM do 100,0 mL.
Obliczyć stężenie (g/mL) związku w poszczególnych próbkach do krzywej wzorcowej, uwzględnić kolejność rozcieńczeń.
Oznaczenie preparatu o nieznanej zawartości paracetamolu.
Odważyć dokładnie ok. 0,01 g substancji badanej i uzupełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L) RM.
Pobrać z tego roztworu 2.0 mL i uzupełnić do 100,0 mL.
Obliczyć stężenie g/mL roztworu badanego.
Na podstawie uzyskanej wartości stężenia, obliczyć zawartość procentową substancji czynnej w preparacie korzystając z krzywej wzorcowej.

3.2.2 Pochodne pirazolinonu

METAMIZOLUM NATRICUM

Metamizol sodowy (Pyralgina)

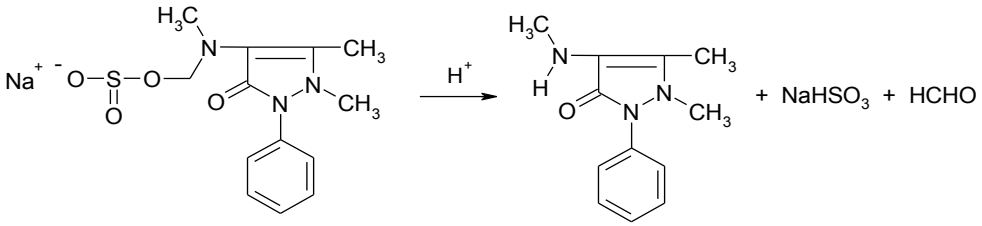


$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ m.cz. 333,4

N-metylo-N-(1-fenylo-2,3-dimetylo-5-oksopirazolin-4-ylo)-aminometylosiarczyn sodu

N-[(1,5-dimetylo-3-okso-2-fenylopirazol-4-ilo)-metyloaminosulfonian sodu

Metamizol sodu jest związkiem nietrwałym, łatwo ulega rozkładowi szczególnie w roztworach wodnych.



Oznaczanie metodą jodometryczną [FP X] oparte jest na łatwej hydrolizie metamizolu w myśl przedstawionej reakcji, a następnie na utlenieniu jodem, w środowisku słabo kwasowym, wyłącznie wodorosiarczynu sodu. Powstający w reakcji jodowodór tworzy jodowodorek 4-metyloaminofenazonu.

$$HSO_3^- + I_2 + H_2O \longrightarrow HSO_4^- + 2\,HI$$

- Oznaczanie metodą jodometryczną. [metoda zmodyfikowana w Zakladzie Chemii Leków WUM]

1 mol metamizolu sodu reaguje z 2 molami atomowego jodu.

Wykonanie oznaczania:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej,rozpuścic w 5 mL wody, dodać 5 mL HCl (0,02 mol/L) i miareczkować roztworem jodu (0,05 mol/L) RM wobec 2 mL roztworu skrobi (dodanej na początku miareczkowania) do fioletowego zabarwienia roztworu utrzymującego się co najmniej 30 sek.

1 mL roztworu jodu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,01667 g metamizolu sodu.

Niektóre źródła podkreślają, że preparat po rozpuszczeniu w wodzie i dodaniu kwasu, należy miareczkować jodem natychmiast, ponieważ powstałe w wyniku hydrolizy produkty rozkładu, formaldehyd i wodorosiarczyn sodu, mogą częściowo reagować ze sobą tworząc niereagujący z jodem formaldehydosiarczyn sodu. W wyniku tego zużycie jodu przypadające na wydzielony z metamizolu wodorosiarczyn byłoby mniejsze [19].

Metamizol, jako sól sodową kwasu organicznego, można oznaczyć także acydymetrycznie w środowisku bezwodnym wobec fioletu krystalicznego [12].

3.3 Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Stan zapalny to proces rozwijający się w tkance lub tkankach organizmu pod wpływem szkodliwych czynników endo- i/lub egzogennych. Towarzyszą mu między innymi ból, obrzęk, podwyższona temperatura.

NLPZ hamują aktywność cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2), enzymów niezbędnych do przemian kwasu arachidonowego w szlaku powstawania mediatorów stanu zapalnego. Dlatego dzisiaj najczęściej stosowany podział farmakologiczny niesteroidowych leków przeciwzapalnych kategoryzuje je do czterech grup w zależności od punktu uchwytu – przedstawia go poniższa tabela:

TYP INHIBICJI	WYBIÓRCZE INHIBITORY COX-2 (SELEKTYWNE)	PREFERENCYJNE INHIBITORY COX-2 (WZGLĘDNIE SELEKTYWNE)	INHIBITORY COX-1 I COX-2 (NIESELEKTYWNE)	INHIBITORY COX-1
Przykłady Substancji	koksyby: celekoksyb etorikoksyb	meloksykam nabumeton nimesulid etodolak	Naproksen ketoprofen ibuprofen indometacyna acemetacyna diklofenak Na/K fenylobutazon fenamaty kwas acetylosalicylowy (w dużych dawkach)	kwas acetylosalicylowy (w małych dawkach terapeutycznych)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne różnią się profilem i siłą działania oraz toksycznością. Są stosowane do leczenia objawowego bólu różnego pochodzenia

oraz o różnym natężeniu, gorączki, a także terapii chorób reumatycznych czy ataków dny moczanowej.

Większość NLPZ wykazuje kwasowy charakter, a obecność w strukturze związków grupy karboksylowej i aromatycznego lub heterocyklicznego pierścienia (podobieństwo do kwasu arachidonowego) pozwala na oddziaływanie z COX. Grupa karboksylowa znajduje się albo bezpośrednio przy pierścieniu aromatycznym, albo w odległości jednego atomu węgla od niego, natomiast w przypadku heterocyklicznych enoli oraz koksybów, nieposiadających grupy karboksylowej, zdecydowanie kluczowa jest obecność podstawnika aromatycznego, np. pierścienia fenolowego.

Stosowane obecnie niesteroidowe leki przeciwbólowe, przeciwzapalne można pod względem chemicznym podzielić na:

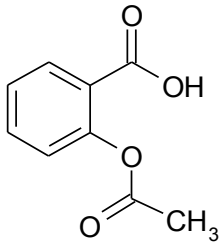
- pochodne kwasów karboksylowych,
- pochodne pirazolinonu i pirazolidynodionu,
- oksykamy,
- koksyby,
- inne.

3.3.1 Kwasy karboksylowe

Pochodne kwasu salicylowego

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM

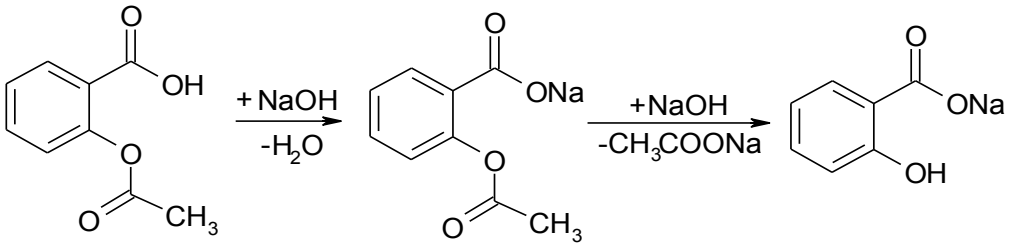
Kwas acetylosalicylowy (Aspiryna, Polopiryna)



$C_9H_8O_4$ m.cz. 180,2

Kwas 2-acetoksybenzoesowy

Kwas acetylosalicylowy jest estrem, w tworzeniu którego bierze udział grupa fenolowa kwasu salicylowego i kwas octowy. Ze względu na wolną grupę karboksylową, wykazuje charakter słabo kwasowy o pK 3,8. Jest związkiem nietrwałym, zarówno w środowisku kwasowym, jak i zasadowym łatwo ulega hydrolizie. Można go oznaczyć przeprowadzając hydrolizę estru, na gorąco lub na zimno, za pomocą nadmiaru mianowanego roztworu wodorotlenku sodu, która prowadzi do powstania soli sodowych kwasów: salicylowego i octowego. Nadmiar wodorotlenku odmiareczkowuje się mianowanym kwasem solnym lub siarkowym wobec fenoloftaleiny.



$$NaOH + HCl \rightarrow NaCl + H_2O$$

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną [23].

1 mol kwasu acetylosalicylowego reaguje z 2 molami NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 1,000 g substancji badanej, a następnie w kolbie z doszlifowanym korkiem rozpuścić w 10 mL etanolu (760 g/L). Dodać 50,0 mL roztworu NaOH (0,5 mol/L) RM. Kolbę zamknąć i pozostawić na 1 godzinę. Miareczkować HCl (0,5 mol/L) RM wobec 0,2 mL roztworu fenoloftaleiny. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,04504 g kwasu acetylosalicylowego.

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną [19,32].

1 mol kwasu acetylosalicylowego reaguje z 2 molami NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 1,500 g substancji, rozpuścić w 50,0 mL roztworu NaOH (0,5 mol/L) RM i ogrzewać na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 15 min. Ochłodzić i nadmiar roztworu NaOH odmiareczkować H_2SO_4 (0,25 mol/L) RM wobec fenoloftaleiny. Wykonać próbę kontrolną.

1mL kwasu siarkowego (0,25 mol/L) RM odpowiada 0,04504g kwasu acetylosalicylowego.

W przypadku gdy preparat jest częściowo rozłożony na kwas octowy i salicylowy, to produkty te można oznaczyć stosując modyfikację metody. Polega ona na rozpuszczeniu aspiryny w zobojętnionym etanolu i miareczkowaniu mianowanym roztworem wodorotlenku sodu wobec fenoloftaleiny. Tą metodą oznacza się zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i ewentualne zanieczyszczenia : kwas salicylowy i kwas octowy. Następnie do roztworu dodaje się taką ilość mianowanego roztworu wodorotlenku sodu, jaką zużyto w miareczkowaniu oraz 5 mL nadmiaru i ogrzewa się 30 min. pod chłodnicą zwrotną. W tej reakcji wodorotlenek sodu zostaje zużyty tylko na hydrolizę wiązania estrowego, a więc na zobojętnienie wydzielonego kwasu octowego. Nadmiar wodorotlenku odmiareczkowuje się mianowanym kwasem siarkowym. Jednocześnie wykonuje się próbę kontrolną.

Uproszczona metoda oznaczania kwasu acetylosalicylowego [32] polega na rozpuszczeniu go w zobojętnionym etanolu i miareczkowaniu mianowanym roztworem wodorotlenku sodu wobec fenoloftaleiny. Tą metodą oznacza się zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i ewentualnie powstałe w wyniku rozkładu kwasy salicylowy i octowy. Metoda ta jest prosta, ale jest mniej dokładna od metod wcześniej omówionych.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,04504 g kwasu acetylosalicylowego.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol kwasu acetylosalicylowego reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0.25g substancji, rozpuścić w 15 mL metanolu (uprzednio zobojętnionego wobec odpowiedniego wskaźnika), a następnie miareczkować roztworem NaOH (0,1mol/L) RM do zmiany zabarwienia.

Jako wskaźnika można użyć :

czewień fenolową (1.5 mL) – zmiana zabarwienia z żółtego na czerwono-fioletowe

błękitu bromotymolowego (1.5 mL) – zmiana zabarwienia z żółtego na granatowe

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

Kwas acetylosalicylowy można oznaczyć metodą bromianometryczną

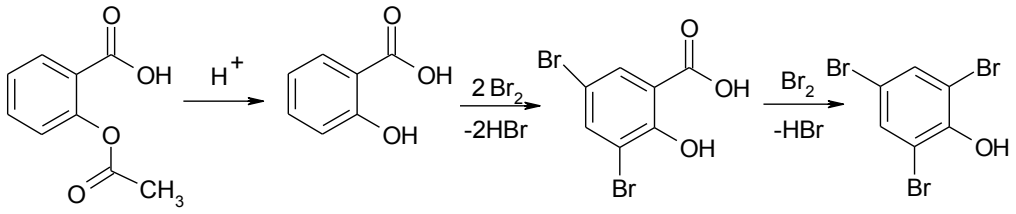
● Oznaczenie bromianometryczne [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol kwasu acetylosalicylowego reaguje z 6 molami bromu atomowego.

Wykonanie oznaczenia:

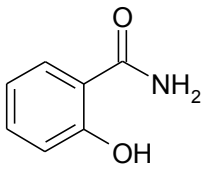
Odważyć dokładnie ok. 0,050 g substancji badanej do kolby z korkiem na szlif, dodać 20 mL roztworu NaOH (0,5 mol/L) i hydrolizować pod chłodnicą zwrotną (ogrzewać na palniku, utrzymując we wrzeniu przez 15 minut). Po ochłodzeniu dodać 1,5 g KBr i 25,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,1 mol/L) RM i 15 mL HCl (160,9 g/L) i ogrzewać na łaźni wodnej (30 minut w temperaturze 60°C) Po ochłodzeniu dodać 1,5 g KI i odstawić w ciemne miejsce. Po 5 min miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM, dodając pod koniec miareczkowania 1,5 mL skrobi. Wykonać próbę kontrolną.

1ml roztworu bromianu potasu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,003003 g kwasu acetylosaicylowego.



SALICYLAMIDUM

Salicylamid



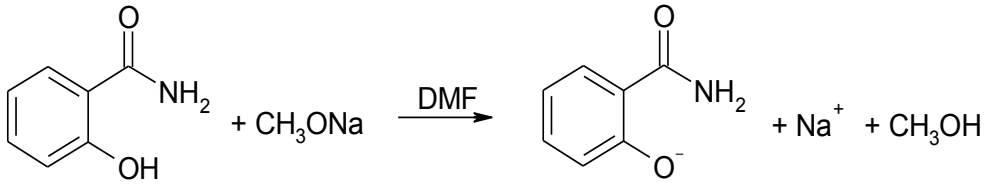
$C_7H_7NO_2$ m.cz. 137,1

2-Hydroksybenzamid

Obecność grupy fenolowej w cząsteczce nadaje związkowi charakter słabego kwasu i umożliwia oznaczanie go metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [20,21].

1 mol salicylamidu reaguje z 1 molem metanolanu sodu.

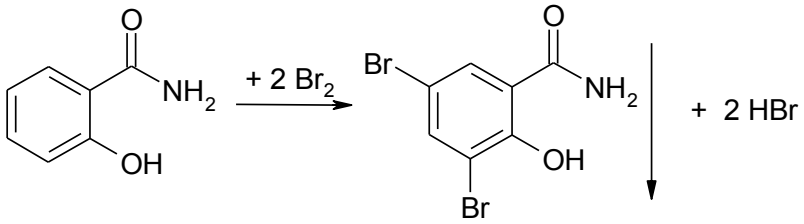


Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,100 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL DMF i dodać 0,1 mL roztworu błękitu tymolowego. Miareczkować roztworem CH_3ONa (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01371 g salicylamidu.

Ponadto salicylamid można oznaczyć metodą bromianometryczną polegającą na bromowaniu pierścienia do 3,5-dibromosalicylamidu, wydzielającego się w postaci krystalicznego osadu. Nadmiar niezużytego bromu oznacza się jodometrycznie [20].



● Oznaczenie metodą bromianometryczną [modyfikacja opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

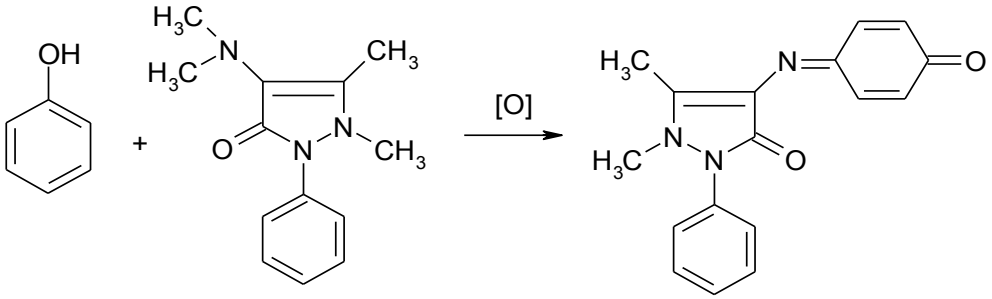
1 mol salicylamidu reaguje z 4 molami bromu atomowego.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,150 g substancji badanej do kolby miarowej o pojemności 100,0 mL i rozpuścić w wodzie z dodatkiem 2 mL roztworu NaOH (0,5 mol/L). Przed dopełnieniem wodą do kreski – zamieszać i zobojętnić HCl (0,5 mol/L) RM. Pobrać 25,0 mL roztworu do kolby z korkiem na szlif, dodać 2 mL HCl (105 g/L), 1 g KBr oraz 20,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,1 mol/L) RM, po czym pozostawić na 30 min w ciemnym miejscu . Następnie dodać 1 g KI w 5 mL wody i po 5 min miareczkować wydzielony jod roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM wobec skrobi (dodanej pod koniec miareczkowania). Wykonać próbę kontrolną.

1mL roztworu bromianu potasu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,003426 g salicylamidu.

Salicylamid można również oznaczyć metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym wykorzystując zdolność fenoli do kondensacji z 4-aminoantypiryną w obecności substancji utleniających. Kondensacja, której towarzyszy zmiana zabarwienia roztworu, zachodzi w położeniu para w myśl reakcji:



Przy oznaczaniu niektórych fenoli zastąpiono 4-aminoantypirynę trwalszym aminofenazonem. Stwierdzono, że w warunkach tej reakcji aminofenazon ulega demetylacji dając z utlenionymi fenolami ten sam produkt kondensacji co 4-aminoantypiryna.

- Oznaczanie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym [modyfikacja opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczania:

Odważyć dokładnie ok. 0,250 g wzorcowego salicylamidu, rozpuścić w 150,0 mL ciepłej wody i przenieść ilościowo do kolby miarowej o pojemności 250 mL. Po ochłodzeniu uzupełnić wodą do kreski. Przenieść 2,5 mL tego roztworu do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i uzupełnić wodą do kreski. Z roztworu tego przez rozcieńczenie wodą sporządzić roztwory wzorcowe:

- 2,0 mL roztworu + 8,0 mL wody
- 4,0 mL roztworu + 6,0 mL wody
- 6,0 mL roztworu + 4,0 mL wody
- 8,0 mL roztworu + 2,0 mL wody
- 10,0 mL roztworu + 0,0 mL wody.

Do 1 mL każdego z powyższych roztworów wzorcowych dodać 1 mL buforu amonowego o pH 8,0, następnie 1,0 mL roztworu aminofenazonu (10 g/L) i 1,0 mL roztworu cyjanożelazianu(III) potasu (20 g/L). Po 30 min. dokonać pomiaru absorpcji wobec roztworu porównawczego, zawierającego 1 mL wody oraz wszystkie wyżej wymienione odczynniki. Grubość warstwy: 1cm. Długość fali: λ=500 nm

Wyniki nanieść na wykres przy współrzędnych: wartość absorbancji i stężenie roztworów w μg/mL.

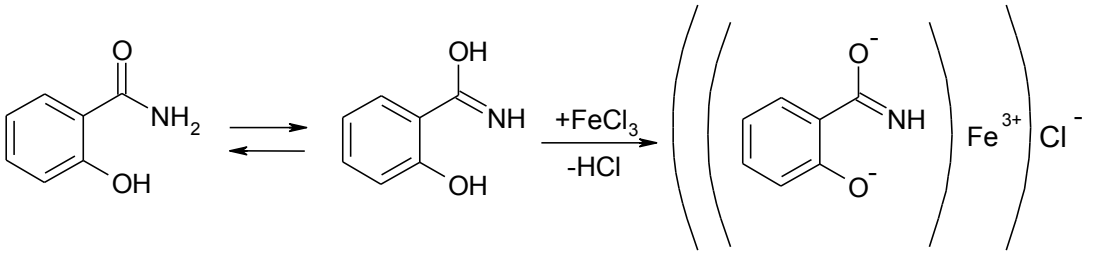
Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości salicylamidu.

Odważyć dokładnie ok. 0,150 g wzorcowego salicylamidu, rozpuścić w 150 mL ciepłej wody i przenieść ilościowo do kolby miarowej o poj. 250,0 mL. Po ochłodzeniu uzupełnić wodą do kreski. Przenieść 2,5 mL tego roztworu do kolby miarowej o poj. 100 mL i uzupełnić wodą do kreski.

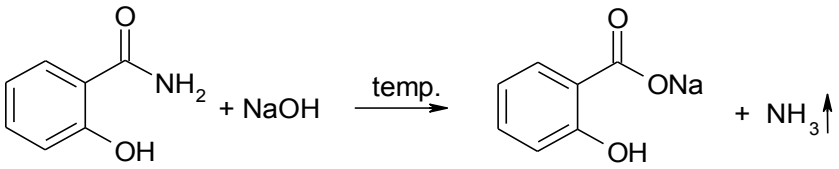
Do 1 mL otrzymanego roztworu dodać odczynniki i mierzyć absorpcję jak wyżej. Odczytać stężenie z krzywej wzorcowej i przeliczyć na procentową zawartość salicylamidu w preparacie. Kolejność dodawanych odczynników ma znaczenie dla prawidłowego przebiegu reakcji barwnej.

Roztwór cyjanożelazianu(III) potasu: 0,5 g substancji rozpuścić w 25 mL wody (przygotować *ex tempore*).

Do powyższego oznaczenia można także wykorzystać reakcję barwną z chlorkiem żelaza(III) w myśl reakcji [51]:



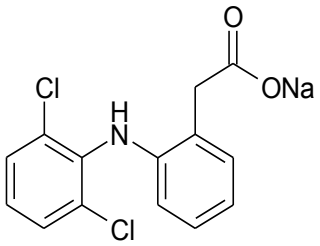
- Salicylamid można również oznaczyć metodą alkacymetryczną (metoda Kjeldahla) wykorzystując fakt, że salicylamid łatwo ulega hydrolizie alkalicznej z uwolnieniem amoniaku. Preparat ogrzewa się z 30% roztworem NaOH bezpośrednio w kolbie destylacyjnej aparatu Parnasa-Wagnera, a destylujący amoniak jest wiązany przez mianowany kwas umieszczony w odbieralniku [32].



Pochodne kwasu octowego

DICLOFENACUM NATRICUM

Diklofenak sodowy (Majamil, Voltaren)



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ m.cz. 318,1

[2-[(2,6-Dichlorofenylo)-amino]-fenylo]-octan sodu

2-[2-(2,6-Dichloroanilino)-fenylo]-octan sodu

Diklofenak występuje w preparatach farmaceutycznych w postaci soli sodowej lub potasowej ($C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$; m.cz. 334,2). Ze względu na charakter chemiczny związku można go oznaczać metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol diklofenaku sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

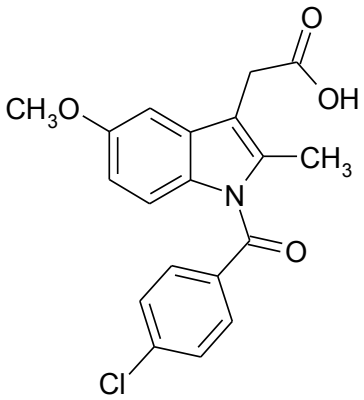
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,250 g substancji badanej i rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03181 g diklofenaku sodu.

INDOMETHACINUM

Indometacyna (Elmetacin, Metindol)



$C_{19}H_{16}ClNO_4$ m.cz. 357,8

Kwas 2-[1-(4-chlorobenzoilo)-5-metoksy-2-metyloindol-3-ilo]-octowy

Indometacyna wykazuje charakter kwasowy ze względu na obecność grupy karboksylowej. W związku z tym można ją oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol indometacyny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,300 g substancji badanej i rozpuścić w 75 mL acetonu, przez który 15 min przepuszczano azot wolny od dwutlenku węgla. Utrzymywać stały przepływ azotu przez roztwór. Dodać 1,0 mL roztworu fenoloftaleiny. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03578 g indometacyny.

Indometacynę można również oznaczyć zmodyfikowaną metodą alkalimetryczną.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [7].

1 mol indometacyny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

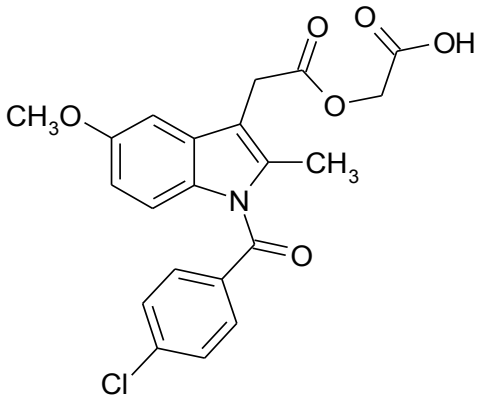
Odważyć dokładnie ok. 0,300 g substancji badanej i rozpuścić 30 mL acetonu (zobojętnionego roztworem NaOH (0,1 mol/L) wobec czerwieni fenolowej) i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do czerwonego zabarwienia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03578 g indometacyny.

- Indometacynę można także oznaczyć spektrofotometrycznie dokonując pomiaru absorbancji w chlorku metylenu przy długości fali 318 nm [70].

ACEMETACINUM

Acemetacyna (Rantudil)



$C_{21}H_{18}ClNO_6$ m.cz. 415,8

Kwas [[1-(4-chlorobenzoilo)-5-metoksy-2-metylo-1*H*-indol-3-ilo]-acetoksy]-octowy

Kwas 2-[2-[1-(4-chlorobenzoilo)-5-metoksy-2-metyloindol-3-ilo]-acetylo]-oksyoctowy

Acemetacyna jest prolekiem, z którego w organizmie powstaje indometacyna. Ze względu na kwasowy charakter związku można go oznaczać metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol acemetacyny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

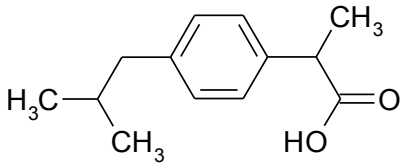
Odważyć dokładnie ok. 0,350 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL acetonu i dodać 10 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04158 g acemetacyny.

Pochodne kwasu propionowego

IBUPROFENUM

Ibuprofen (Ibufen, Ibuprom, Nurofen)



$C_{13}H_{18}O_2$ m.cz. 206,3

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

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego. Ze względu na obecność grupy karboksylowej ma dość silne właściwości kwasowe, które wykorzystuje się do alkalimetrycznego oznaczenia tego preparatu w środowisku wodnym.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol ibuprofenu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,450 g substancji badanej i rozpuścić w 50 mL metanolu. Dodać 0,4 mL roztworu fenoloftaleiny. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do czerwonego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

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

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23] [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków].

1 mol ibuprofenu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej i rozpuścić w 50 mL metanolu uprzednio zobojętnionego. Dodać 0,4 mL roztworu fenoloftaleiny. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do jasnoróżowego zabarwienia utrzymującego się przez 1 minutę Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02063 g ibuprofenu

Ibuprofen występuje w postaci soli sodowej, można związek oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczanie acydymetryczne w środowisku bezwodnym (metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM)

1 mol ibuprofenu sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

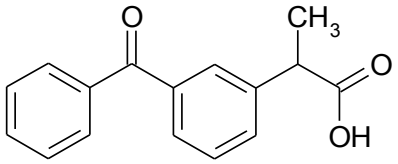
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej i rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) (jeżeli to konieczne ogrzać na łaźni wodnej). Następnie dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na turkusowe.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02283 g soli sodowej ibuprofenu

KETOPROFENUM

Ketoprofen (Fastum, Ketonal, Profenid)



$C_{16}H_{14}O_3$ m.cz. 254,3

Kwas 2-(3-benzoilofenylo)-propanowy

Ketoprofen ze względu na właściwości kwasowe, determinowane przez grupę karboksylową, można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol ketoprofenu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,200 g substancji badanej i rozpuścić w 25 mL etanolu (760 g/L). Dodać 25 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02543 g ketoprofenu.

Modyfikację powyższej metody alkalimetrycznej proponuje Farmakopea Europejska 3.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [16].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,200 g substancji badanej i rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L), dodać 0,15 mL roztworu fenoloftaleiny i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM. Wykonać próbę kontrolną.

1mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02543 g ketoprofenu.

Ketoprofen można oznaczyć metodę alkacymetryczną, w której wykorzystuje się tworzenie soli sodowej, nadmiar mianowanego roztworu wodorotlenku sodu odmiareczkować kwasem solnym wobec fenoloftaleiny lub czerwieni fenolowej.

● Oznaczanie alkacymetryczne w środowisku wodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol ketoprofenu reaguje z 1 molem NaOH.

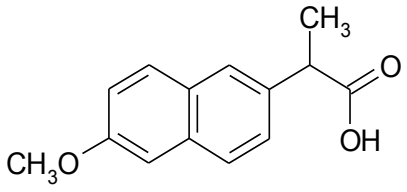
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, dodać 15,0 mL (0,1 mol/L) RM roztworu wodorotlenku sodu (dobrze wymieszać do rozpuszczenia substancji, można lekko podgrzać) Po ochłodzeniu dodać 10 kropli roztworu fenoloftaleiny (lub 10 kropli czerwieni fenolowej) i miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/L) RM, wobec fenoloftaleina – do obarwienia, czerwieni fenolowej do zmiany barwy z czerwonofioletowj na żółtą. Można również zastosować kurkuminę i miareczkować do zmiany barwy z czerwonej na żółtą.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,02543 g ketoprofenu.

NAPROXENUM

Naproksen



$C_{14}H_{14}O_3$ m.cz. 230,3

Kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)-propanowy

Naproksen zawiera w swej cząsteczce wolną grupę karboksylową, która nadaje mu wyraźnie kwasowy charakter wykorzystywany do oznaczeń.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol naproksenu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,250 g badanej substancji, a następnie rozpuścić w mieszaninie 25 mL wody i 75 mL metanolu. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM używając 1 mL fenoloftaleiny jako wskaźnika.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02303 g naproksenu.

Naproksenu oznacza się metodę alkacymetryczną, w której wykorzystuje się tworzenie soli sodowej. Nadmiar mianowanego roztworu wodorotlenku sodu odmiareczkować kwasem solnym wobec fenoloftaleiny.

● Oznaczanie alkacymetryczne w środowisku wodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol naproksenu reaguje z 1 molem NaOH

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej i rozpuścić w 15 mL uprzednio zobojętnionego etanolu (760 g/L) wobec fenoloftaleiny (0,5 mL). Następnie dodać 15,0 mL (0,1 mol/L) RM roztworu wodorotlenku sodu i miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/L) RM do obarwienia.

1 ml roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,02303 g naproksenu.

W przypadku soli sodowej naproksenu farmakopea [23] przewiduje oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym z PK wyznaczanym potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02522 g naproksenu sodu.

● Oznaczanie acydymetryczne w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

1 mol naproksenu sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

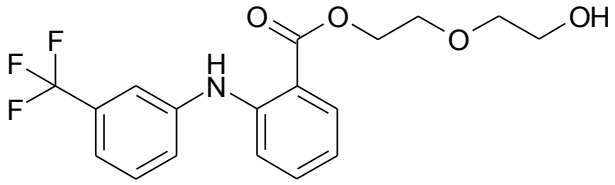
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej i rozpuścić w 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) (podgrzewając na łaźni wodnej). Po ochłodzeniu miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL fioletu krystalicznego (3 krople) do zmiany zabarwienia na turkusowe.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02522 g soli sodowej naproksenu.

Pochodne kwasu antranilowego – tzw. fenamaty

ETOFENAMATUM

Etofenamat (Rheumon, Traumon)



$C_{18}H_{18}F_3NO_4$ m.cz. 369,4

2-[[3-(Trifluorometylo)-fenylo]-amino]-benzoesan 2-(2-hydroksyetoksy)-etylu

2-[3-(Trifluorometylo)-anilino]-benzoesan 2-(2-hydroksyetoksy)-etylu

Etofenamat jest estrem i można go oznaczyć metodą alkacymetryczną wykorzystując możliwość hydrolizy zasadowej wiązania estrowego.

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną [23].

1 mol etofenamatu reaguje z 1 molem NaOH.

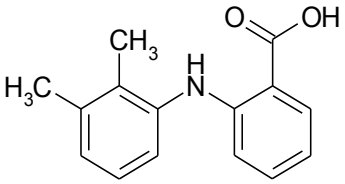
Wykonanie oznaczenia:

Do odważonych dokładnie ok. 3,000 g substancji badanej dodać 20 mL 2-propanolu i 20,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM, a następnie ogrzewać 2 h pod chłodnicą zwrotną. Dodać 0,1 mL roztworu błękitu bromotymolowego. Miareczkować po ochłodzeniu HCl (0,1 mol/L) RM do zaniku zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03694 g etofenamatu.

ACIDUM MEFENAMICUM

Kwas mefenamowy (Mefacit)



$C_{15}H_{15}NO_2$ m.cz. 241,3

Kwas 2-[(2,3-dimetylofenylo)-amino]-benzoesowy

Kwas 2-[(2,3-dimetyloanilino)]-benzoesowy

Kwas mefenamowy zawiera w swej cząsteczce wolną grupę karboksylową, która nadaje mu wyraźnie kwasowy charakter wykorzystywany do oznaczeń.

- Oznaczenie alkalimetryczne w środowisku wodnym [23].

1 mol kwasu mefenamowego reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej i rozpuścić, używając ultradźwięków, w 100 mL ciepłego etanolu (760 g/L), uprzednio zobojętnionego wobec roztworu czerwieni fenolowej (1,5 mL) i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia.

1 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02413 g kwasu mefenamowego.

● Oznaczenie alkalimetryczne w środowisku wodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol kwasu mefenamowego reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej w 50 mL metanolu uprzednio zobojętnionego wobec 1,5 mL roztworu czerwieni fenolowej. Miareczkować gorącą próbkę roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany barwy z żółtej na czerwoną.

1 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02413 g kwasu mefenamowego.

Do oznaczenia kwasu mefenamowego można wykorzystać również metodę alkacymetryczną, w której powstaje sól sodowa. Następnie oznacza się nadmiar mianowanego roztworu wodorotlenku sodu kwasem solnym wobec fenoloftaleiny lub tymoloftaleiny

● Oznaczanie alkacymetryczne w środowisku wodnym [metody opracowane w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol kwasu mefenamowego reaguje z 1 molem NaOH.

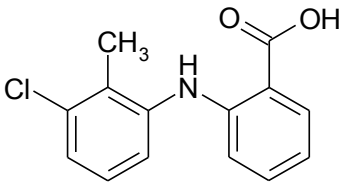
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, następnie dodać 15.0 mL (0,1 mol/L) RM roztworu wodorotlenku sodu (podgrzewać na łaźni wodnej 2-3 minuty, lekko mieszając) Po ochłodzeniu, dodać 0,2 mL wskaźnika (tymoloftaleina lub fenoloftaleina), a następnie miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/L) RM do odbarwienia.

1 mL roztworu NaOH (0,1mol/L) RM odpowiada 0,02413 g kwasu mefenamowego

ACIDUM TOLFENAMICUM

Kwas tolfenamowy (Migea)



$C_{14}H_{12}ClNO_2$ m.cz. 261,7

Kwas 2-[(3-chloro-2-metylofenylo)-amino]-benzoesowy

Kwas 2-[(3-chloro-2-metyloanilino)]-benzoesowy

Kwas tolfenamowy zawiera w swej cząsteczce wolną grupę karboksylową, która nadaje mu wyraźnie kwasowy charakter wykorzystywany do oznaczeń.Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol kwasu tolfenamowego reaguje z 1 molem NaOH.

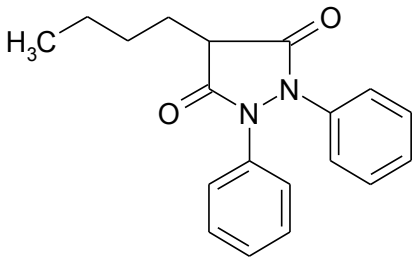
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,200 g substancji badanej i rozpuścić, używając ultradźwięków, w 100 mL bezwodnego etanolu. Dodać 0,1 mL roztworu czerwieni fenolowej i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia.
1 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02617 g kwasu tolfenamowego.

3.3.2 Pochodne pirazolidynodionu

PHENYLBUTAZONUM

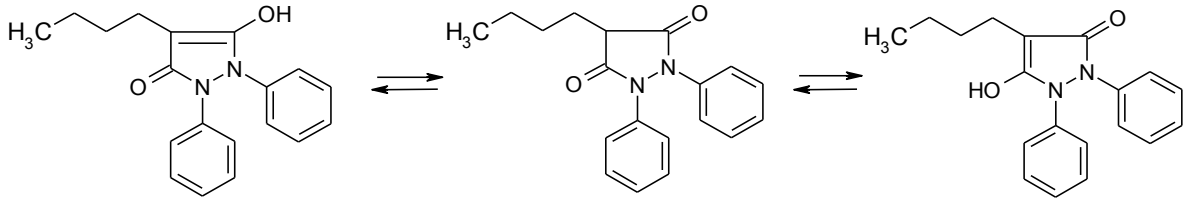
Fenylobutazon (Butapirazol)



$C_{19}H_{20}N_2O_2$ m.cz. 308,4

4-Butylo-1,2-difenylopirazolidyno-3,5-dion

Fenylobutazon jest pochodną 3,5-pirazolidynodionu, może występować w dwóch formach tautomerycznych: ketonowej i enolowej, przy czym równowaga jest przesunięta w kierunku formy enolowej. Ma to związek z obecnością w cząsteczce fenylobutazonu dwóch grup karbonylowych, pomiędzy którymi znajduje się ugrupowanie -CHR-.



Dwa atomy azotu fenylobutazonu są pozbawione właściwości zasadowych, ponieważ sąsiedztwo atomu węgla związanego z tlenem powoduje przesunięcie ładunku ujemnego na atom tlenu. Forma enolowa warunkuje charakter kwasowy fenylobutazonu i pozwala na oznaczenie go metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol fenylobutazonu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,250 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL acetonu i dodać 0,5 mL roztworu błękitu bromotymolowego. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do niebieskiego zabarwienia utrzymującego się 15 s. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03084 g fenylobutazonu.

Oznaczenie to można przeprowadzić wobec fenoloftaleiny miareczkując do trwałego bladoróżowego zabarwienia. Pod koniec miareczkowania należy bardzo energicznie mieszać [19].

- Oznaczenie metoda alkacymetryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie 0,15 g substancji, dodać 10,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM (podgrzać do rozpuszczenia na łaźni wodnej). Po ochodzeniu dodać 0,2 mL fenoloftaleiny i miareczkować roztworem HCl (0,1 mol/L) RM do odbarwienia.

1 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03084 g fenylobutazonu.

● Oznaczanie metodą azotynometryczną [21]. [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol fenylobutazonu reaguje z 2 molami $NaNO_2$.

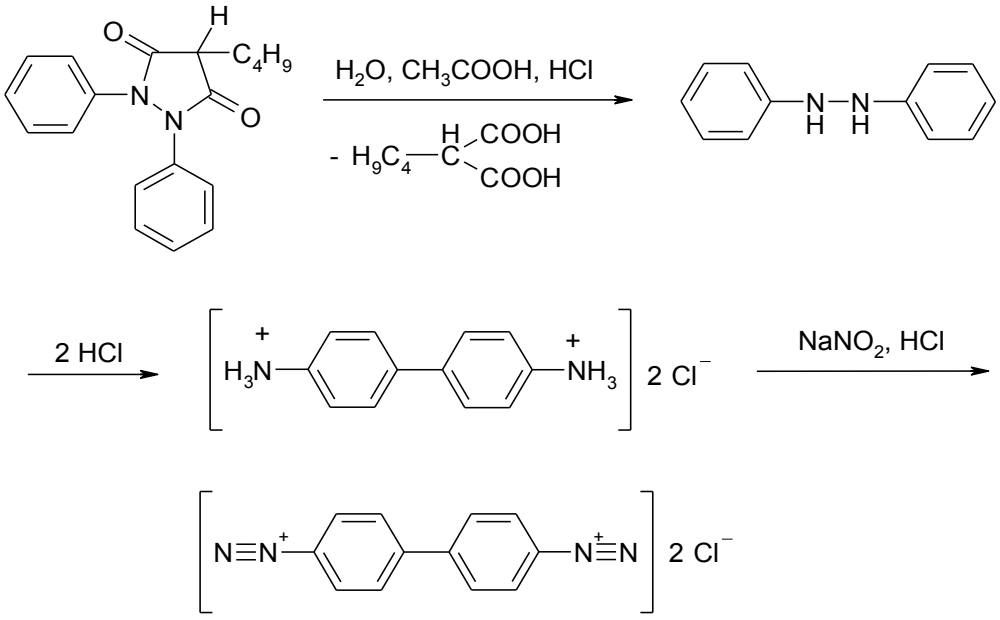
Wykonanie oznaczania:

Odważyć dokładnie ok. 0,200 g związku do zlewki o poj. 150 mL, dodać 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 20 mL HCl (280 g/L) i utrzymywać we wrzeniu na palniku przez 10 minut (zlewkę przykryć szkiełkiem zegarkowym). Całość ochłodzić przed miareczkowaniem do temperatury pokojowej.

Przed przystąpieniem do oznaczenia wyliczyć teoretyczną ilość roztworu $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM (uwzględnić poprawkę na miano), która powinna być zużyta na daną próbkę.

Miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1mol/L) RM (cały czas kroplami), wyznaczając PK potencjometrycznie.

1mL roztworu azotanu (III) sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01542 g fenylobutazonu.

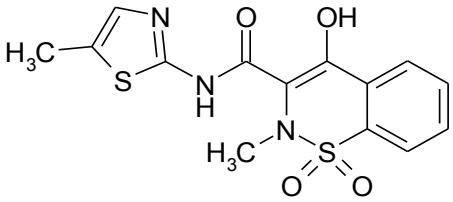


3.3.3 Oksykamy – pochodne kwasów enolowych

Struktura tej grupy związków wywodzi się od układu heterocyklicznego benzotiazyny, w którym atom siarki został utleniony do sulfonu, natomiast w położeniu 4 występuje grupa enolowa.

MELOXICAMUM

Meloksykam (Opokan, Trosicam)



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ m.cz. 351,4

4-Hydroksy-2-metylo-1,1-diokso-N-(5-metylo-1,3-tiazol-2-ilo)-1,2-benzotiazyno-3-karboksamid

Skondensowanie pierścienia benzenowego z układem heterocyklicznym oraz podstawienie grupy amidowej w położeniu 3 nadaje grupie enolowej słabe właściwości kwasowe. Ze względu na obecność pierścienia tiazolowego w strukturze związku meloksykam wykazuje także słabe właściwości zasadowe pozwalające na oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol meloksykamu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

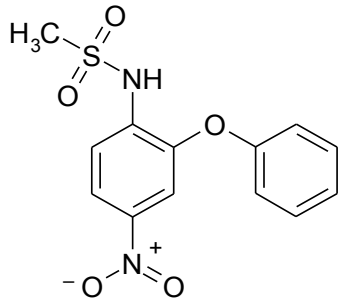
Odważyć dokładnie ok. 0,250 g substancji badanej, a następnie rozpuścić w mieszaninie 5 mL HCOOH (1,22 kg/L) i 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczyć PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03514 g meloksykamu.

3.3.4 Inne

NIMESULIDUM

Nimesulid (Aulin, Minesulin, Nimesil)



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ m.cz. 308,3

N-(4-nitro-2-fenoksyfenylo)-metanosulfonamid

Słabe właściwości kwasowe nimesulidu wynikają z obecności grupy sulfonamidowej, w której azot jest podstawiony przez aromatyczny podstawnik.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol nimesulidu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

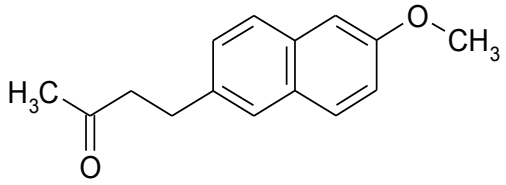
Odważyć dokładnie ok. 0,240 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL uprzednio zobojętnionego acetonu i dodać 20 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03083 g nimesulidu.

Po redukcji grupy nitrowej do I-rzędowej aromatycznej aminowej związek można oznaczyć metodą azotynometryczną z potencjometrycznym wyznaczeniem punktu końcowego.

NABUMETONUM

Nabumeton (Nabuton)



$C_{15}H_{16}O_2$ m.cz. 228,3

4-(6-Metoksynaftalen-2-ylo)-butan-2-on

Nabumeton jest prolekiem, który w wątrobie przekształcany jest w 6-MNA (kwas 6-metoksy-2-naftylooctowy). Ten aktywny metabolit odpowiada za przeciwzapalne właściwości związku.

Nabumeton oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

4. LEKI MIEJSCOWO ZNIECZULAJĄCE

Anaesthetica localia

Leki miejscowo znieczulające to substancje, które znoszą lub osłabiają odczuwanie doznań czuciowych w wybranym fragmencie ciała, poprzez blokowanie przewodzenia impulsów w zakresie obwodowego układu nerwowego (nerwy czuciowe i zakończenia bólowe). Nie wpływają na funkcje mózgu, zachowana jest pełna świadomość pacjenta. Najczęściej są stosowane ze środkami obkurczającymi naczynia krwionośne (np. adrenalina, fenylefryna) w celu zmniejszenia ich wchłaniania do krwiobiegu, co skutkuje przedłużeniem działania miejscowego i zmniejszeniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Głównym miejscem działania środków miejscowo znieczulających jest błona komórki nerwowej. Blokują one przepływ sygnałów bólowych we włóknach nerwowych, poprzez przerwanie rozchodzenia się potencjału spoczynkowego w aksonach. Anestetyki biorą udział bezpośrednio w interakcji ze swoistymi receptorami w kanałach sodowych, hamując napływ jonów Na^+ do wnętrza aksonu. Niezjonizowana cząsteczka leku musi przedostać się przez błonę komórkową za pomocą dyfuzji biernej, a następnie w formie naładowanej, kationowej związać się z kanałem sodowym. Środki miejscowo znieczulające mają wpływ tylko na nieaktywne kanały sodowe.

Rodzaje znieczulenia miejscowego: powierzchniowe, infiltracyjne (nasiękowe) i przewodowe (w tym dordzeniowe).

Podział leków według typu wiązania:

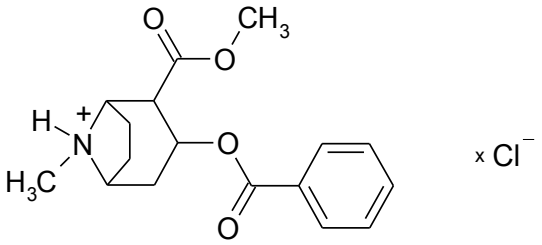
- związki o budowie estrowej: kokaina, benzokaina, prokaina, ametokaina, chloroprokaina, tetrakaina,
- związki o budowie amidowej: lidokaina, prilokaina, mepiwakaina, bupiwakaina, etidokaina, ropiwakaina,
- związki o innej budowie.

Leki miejscowo znieczulające są słabo zasadowymi aromatycznymi aminami (pKa 8-9). Trudno rozpuszczają się w wodzie, dlatego też przygotowywane są w postaci soli, głównie jako chlorowodorki. Jeżeli pH=pKa, to lek jest zjonizowany w 50%. W warunkach fizjologicznego pH=7,4 słabe zasady częściej występują w formie niezjonizowanej (forma zdolna dotrzeć do miejsca działania), są bardziej lipofilne i łatwiej przechodzą przez błonę włókna nerwowego. Układ aromatyczny cząsteczki połączony jest z grupą aminową wiązaniem estrowym (-COO-) lub amidowym (-NHCO-) [78,80].

Leki miejscowo znieczulające o budowie estrowej

COCAINI HYDROCHLORIDUM

Kokainy chlorowodorek



$C_{17}H_{22}ClNO_4$ m.cz. 339,8

Chlorowodorek 3-(benzoiloksy)-8-metylo-8-azabicyklo[3.2.1]oktano-2-karboksylan metylu

Jest to alkaloid tropanowy otrzymywany z liści krasnodrzewu pospolitego (*Erythroxylon coca*). Kokaina (metylobenzoiloekgonina) wykazuje podobieństwo strukturalne do niektórych innych alkaloidów, np. atropiny, hioscyny.
Jest alkaloidem zawierającym dwa ugrupowania estrowe, III-rzędowy atom azotu oraz cztery centra asymetrii (C1,C2,C3,C5).
W związku z tym, że kokaina występuje w postaci chlorowodorku, można wolną, słabą zasadę wyprzeć z soli mocną zasadą.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku kokainy reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03398 g chlorowodorku kokainy.

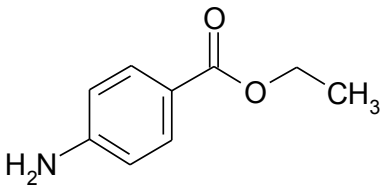
Kokaina wykazuje właściwości zasadowe dzięki obecności III-rzędowego atomu azotu i dlatego możemy ją oznaczyć metodą acydymetryczną.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol chlorowodorku kokainy reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego, 5 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną. Oznaczenie można wykonać, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03398 g chlorowodorku kokainy.

BENZOCAINUM

Benzokaina, Anestezyna (Etoforme)



$C_9H_{11}NO_2$ m.cz. 165,2

4-Aminobenzoesan etylu

Obecność I-rzędowej aromatycznej grupy aminowej pozwala oznaczyć ją metodą azotynometryczną oraz bromianometryczną bezpośrednią i pośrednią [41,53].

- Oznaczenie metodą azotynometryczną [23].

1 mol benzokainy reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 25 mL HCl (161 g/L) i 50 mL wody. Miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

Oznaczenie można przeprowadzić wobec papierka jodoskrobiowego [18].

1 mL roztworu $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01652 g benzokainy.

- Oznaczenie metodą azotynometryczną [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol benzokainy reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

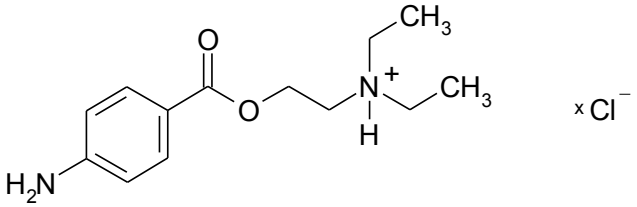
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL HCl (161 g/L) na zimno lub po lekkim ogrzaniu.W przypadku ogrzewania, ochłodzić do temperatury pokojowej i miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01652 g benzokainy

PROCAINI HYDROCHLORIDUM

Prokainy chlorowodorek, Nowokaina (Polocaina)



$C_{13}H_{21}ClN_2O_2$ m.cz. 272,8

Chlorowodorek 4-aminobenzoesanu 2-dietyloaminoetylu

Jest to ester aminoalkoholu, posiadający I-rzędową grupę aminową aromatyczną (możemy wykorzystać w metodzie azotynometrycznej) i wykazuje właściwości słabo zasadowe, dzięki obecności III-rzędowej aminy alifatycznej. Związek można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metody opracowane w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol chlorowodorku prokainy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego (w razie potrzeby ogrzać do rozpuszczenia). Po ostudzeniu dodać 5 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do barwy turkusowej .Wykonać próbę kontrolną,

Można miareczkować wobec 0,1 mL zieleni malachitowej do zmiany barwy na zieloną (pierwsza zmiana barwy).Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02728 g prokainy chlorowodorku

● Oznaczenie metodą azotynometryczną [23].

1 mol chlorowodorku prokainy reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL HCl (161 g/L). Miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu azotynu $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02728 g chlorowodorku prokainy.

PK można również wyznaczyć wobec papierka jodoskrobiowego [19,41].

● Oznaczenie metodą azotynometryczną [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol chlorowodorku prokainy reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL HCl (161 g/L) na zimno lub po lekkim ogrzaniu.W przypadku ogrzewania, ochłodzić do temperatury pokojowej i miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02728 g chlorowodorku prokainy

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [27].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,02 g substancji badanej do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić wodą, wymieszać, przesączyć. Wykonać pomiar absorpcji promieniowania przy długości fali λ=290 nm, stosując jako odnośnik wodę. $A_{1cm}^{1\%}$=740.

Prokainę oznacza się również bromianometrycznie. Atomy bromu są kierowane w pozycje 3 i 5 pierścienia benzenowego.

● Oznaczenie metodą bromianometryczną.

1 mol chlorowodorku prokainy reaguje z 4 molami bromu atomowego.

Metoda I [27,41].

Wykonanie oznaczenia:

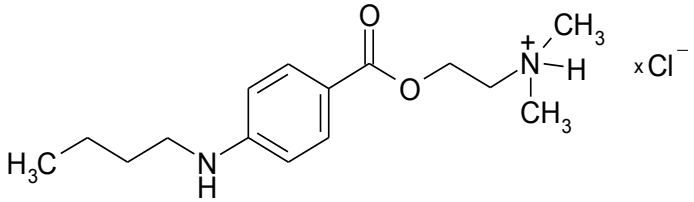
Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej, przenieść do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem, rozpuścić w mieszaninie 10 mL HCl (281 g/L) i 30 mL CH_3COOH (856 g/L), dodać roztwór 1 g KBr w 2 mL wody. Następnie dodać 20 mL CH_3COOH (856 g/L) i ciągle mieszając 30,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM. Kolbę zamknąć (wymieszać zawartość) i pozostawić na 10 min. w ciemnym miejscu, często mieszając. Następnie dodać 0,5 g KI, a wydzielony I_2 miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM do odbarwienia się

mieszaniny, dodając pod koniec miareczkowania ok. 2 mL roztworu skrobi. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,006820 g chlorowodorku prokainy.

Metoda II [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL wody, dodać 5 mL H_2SO_4 (1,762 kg/L), ochłodzić, dodać 1 g KBr i 20 mL CH_3COOH (856 g/L) oraz 2 mL roztworu oranżu metylowego. Miareczkować (mocno mieszając) roztworem $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM do barwy żółtej.
1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,006820 g chlorowodorku prokainy.

TETRACAINI HYDROCHLORIDUM

Tetrakainy chlorowodorek (Pantocainum)



$C_{15}H_{25}ClN_2O_2$ m.cz. 300,8

Chlorowodorek 4-(butyloamino)-benzoesanu 2-dimetyloaminoetylu

Dzięki obecności III-rzędowej grupy aminowej w łańcuchu alifatycznym oraz II-rzędowej grupy aminowej podstawionej podstawnikiem butylowym posiada właściwości zasadowe.
Przed wykonaniem oznaczenia acydymetrycznego w środowisku bezwodnym należy zacetylować II-rzędową grupę aminową, ogrzewając substancję badaną z bezwodnikiem octowym, w celu pozbawienia jej właściwości zasadowych.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21,29,33].

1 mol chlorowodorku tetrakainy reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej i rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego, 5 mL roztworu octanu rtęci(II), a następnie ogrzewać pod chłodnicą zwrotną, utrzymując we wrzeniu ok. 2 min. Po ochłodzeniu dodać 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03008 g chlorowodorku tetrakainy.

Chlorowodorek tetrakainy oznacza się również metodą bromianometryczną. Atomy bromu podstawiają się w pozycje 3 i 5 pierścienia benzenowego.

- Oznaczenie metodą bromianometrii bezpośredniej [18].

1 mol chlorowodorku tetrakainy reaguje z 4 molami bromu atomowego.

Wykonanie oznaczenia: [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków]

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej do kolby stożkowej o poj. 200-250 mL, rozpuścić w 20 mL wody, dodać 5 mL H_2SO_4 (1,762 kg/L) i ochłodzić. Następnie dodać 1 g KBr, 10 mL CH_3COOH (856 g/L) i 2 mL roztworu oranżu metylowego. Miareczkować (mieszając!) roztworem $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM do żółtego zabarwienia. Nie wykonywać próby kontrolnej.

1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,00752 g chlorowodorku tetrakainy.

Tetrakaina występuje w postaci chlorowodorku i można ją wyprzeć z soli mocną zasadą.

Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku tetrakainy reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

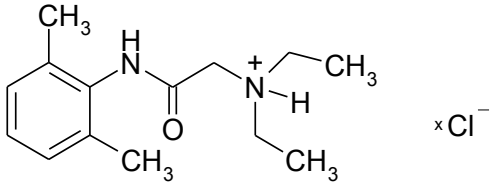
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L), dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03008 g chlorowodorku tetrakainy.

Leki miejscowo znieczulające o budowie amidowej

LIDOCAINI HYDROCHLORIDUM

Lidokainy chlorowodorek (Xylocaine, Xylonor)



$C_{14}H_{23}ClN_2O$ m.cz. 270,8

Chlorowodorek 2-dietyloamino-N-(2,6-dimetylofenylo)-acetamidu

Obecność w cząsteczce III-rzędowej grupy aminowej alifatycznej decyduje o właściwościach zasadowych lidokainy. Ze względu na budowę amidową jest mniej podatna na hydrolizę kwasową.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19,33].

1 mol chlorowodorku lidokainy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

W środowisku bezwodnym badaną substancję można oznaczyć z dodatkiem octanu rtęci (metoda I) lub bez octanu, ale po rozpuszczeniu w bezwodniku octowym (metoda II).

Metoda I

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego, 5 mL roztworu octanu rtęci(II) oraz 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02708 g chlorowodorku lidokainy.

Metoda II

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu zieleni malachitowej (10 kropli) w bezwodniku octowym do żółtego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02708 g chlorowodorku lidokainy.

Lidokaina występuje w postaci chlorowodorku i dlatego możemy ją wyprzeć z soli mocniejszą zasadą. Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku lidokainy reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,22 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L) i dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02708 g chlorowodorku lidokainy.

Można oznaczyć wolną zasadę, wyekstrahowaną rozpuszczalnikiem organicznym ($CHCl_3$) z środowiska alkalicznego, alkacymetrycznie w środowisku wodnym. W reakcji z kwasem bierze udział tylko III-rzędowa grupa aminowa związana z łańcuchem alifatycznym.

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną w środowisku wodnym [19].

1 mol lidokainy reaguje z 1 molem HCl.

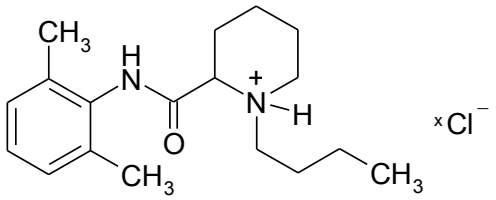
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL wody, dodać 5 mL roztworu NaOH (110,9 g/L) i wytrząsać czterokrotnie z chloroformem, porcjami po 25 mL. Zebrane wyciągi chloroformowe odparować do sucha. Pozostałość rozpuścić w 10 mL metanolu zobojętnionego wobec roztworu czerwieni metylowej, dodać 25,0 mL HCl (0,1 mol/L) RM i nadmiar kwasu odmiareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM.

1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02708 g chlorowodorku lidokainy.

BUPIVACAINI HYDROCHLORIDUM

Bupiwakainy chlorowodorek (Marcaine)



$C_{18}H_{29}ClN_2O$ m.cz. 324,9

Chlorowodorek 1-butylo-N-(2,6-dimetylofenylo)-piperydyno-2-karboksamidu

Bupiwakaina wykazuje słaby charakter zasadowy dzięki obecności atomu azotu w pierścieniu piperydyny. Występuje w postaci chlorowodorku i możemy ją wyprzeć z soli mocną zasadą.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku bupiwakainy reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 20 mL wody i 25 mL etanolu (760 g/L). Dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować etanolowym roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL etanolowego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03249 g chlorowodorku bupiwakainy.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną [21].

1 mol chlorowodorku bupiwakainy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego, 10 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03249 g chlorowodorku bupiwakainy.

- Oznaczenie metodą chromatografii cieczowej [21].

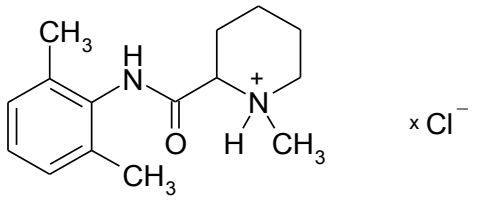
- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [21].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,01 g substancji badanej do kolby miarowej poj. 25,0 mL i uzupełnić HCl (0,001 mol/L) RM. Zmierzyć absorbcję wobec odnośnika przy 263 nm. $A_{1cm}^{1\%}$=13,7.

MEPIVACAINI HYDROCHLORIDUM

Mepiwakainy chlorowodorek (Carbocaine)



$C_{15}H_{23}ClN_2O$ m.cz. 282,8

Chlorowodorek N-(2,6-dimetylofenylo)-1-metylopiperydyno-2-karboksamidu

Mepiwakaina wykazuje słaby charakter zasadowy dzięki obecności atomu azotu w pierścieniu piperydyny. Występuje w postaci chlorowodorku i dlatego można ją wyprzeć z soli mocną zasadą.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku mepiwakainy reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02828 g chlorowodorku mepiwakainy.

5. LEKI ZWIOTCZAJĄCE MIĘŚNIE SZKIELETOWE

Są to substancje wywołujące odwracalne wiotkie porażenie mięśni szkieletowych. Punktem głównym uchwytu środków zwiotczających jest receptor nikotynowy w płytce motorycznej (połączenie nerwowo-mięśniowe).

Na podstawie mechanizmu działania wyróżniamy dwie grupy środków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Leki wywołujące blok niedepolaryzacyjny – Hamują przewodzenie impulsu nerwowego przez blokowanie dostępu acetylocholiny do receptorów w błonie postsynaptycznej. Jest to blok kompetycyjny – może być przełamany przez zwiększenie stężenia acetylocholiny. Blokada może być zniesiona inhibitorami cholinoesterazy (pirydostygmina, neostygmina i edrofonium).

Należą do nich:

- alkaloidy kurary i ich półsyntetyczne pochodne, np. Tubokuraryna, Toksyferyna
- pochodne o budowie steroidowej, np. Pankuronium, Wekuronium, Rokuronium
- pochodne benzyloizochinoliny, np. Atrakurium, Miwakurium.

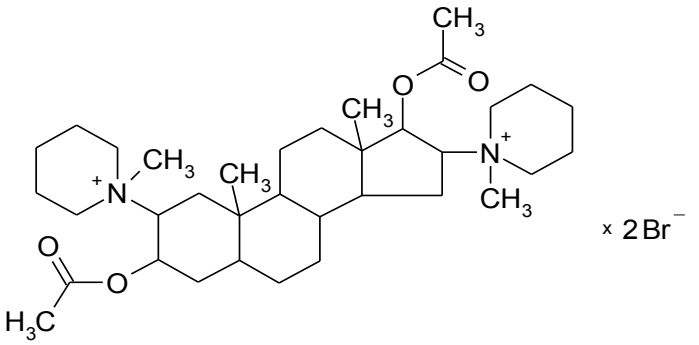
Leki wywołujące blok depolaryzacyjny – Związki łączą się z receptorami nikotynowymi, znajdującymi się w części postsynaptycznej, powodując depolaryzację. Są odporne na esterazę acetylocholinową w płytce motorycznej. Środki depolaryzujące charakteryzują się szybkim i bardzo krótkim czasem działania. Jest to spowodowane hydrolitycznym rozkładem pod wpływem pseudocholinoesterazy.

Związki z tej grupy leków mają budowę łańcuchowych IV-rzędowych soli amoniowych. Odległość pomiędzy centrami zasadowymi wynosi 10 atomów. IV-rzędowe atomy azotu podstawione są grupami metylowymi. Stosowane są w postaci chlorków, bromków lub jodków. Przykładem leku z tej grupy jest chlorek suksametoniowy [78,80].

Leki wywołujące blok niedepolaryzacyjny

PANCURONII BROMIDUM

Pankuroniowy bromek (Pavulon)



$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$ m.cz. 733,0

Dibromek 1,1'-[3,17-bis(acetyloksy)-5-androstano-2,16-diylo]-bis(1-metylopiperydyniowy)

Pankuronium posiada w strukturze dwa IV-rzędowe atomy azotu, nadające cząsteczce charakter zasadowy, który wykorzystywany jest w metodzie acydymetrycznej.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol dibromku pankuroniowego reaguje z 2 molami $HClO_4$.

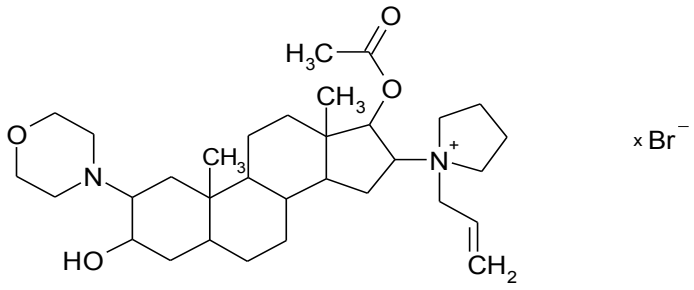
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, następnie rozpuścić w 50 mL bezwodnika kwasu octowego, ogrzewając jeżeli to konieczne. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03663 g dibromku pankuroniowego.

ROCURONII BROMIDUM

Rokuroniowy bromek (Zemuron, Esmeron)



$C_{32}H_{53}BrN_2O_4$ m.cz. 609,7

Bromek 1-[17-acetyloksy-3-hydroksy-2-(morfolin-4-ylo)-5-androstan-16-ylo]-1-(prop-2-enylo)-pirolidyniowy

Rokuronium posiada w strukturze IV-rzędowy atom azotu, nadający cząsteczce charakter zasadowy, który wykorzystywany jest w metodzie acydymetrycznej.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol bromku rokuroniowego reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

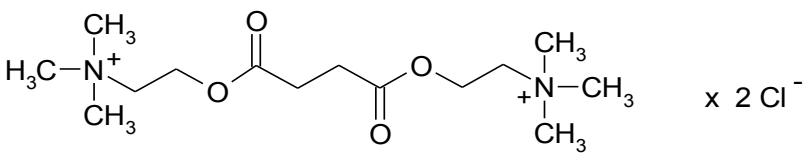
Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,06097 g bromku rokuroniowego.

Leki wywołujące blok depolaryzacyjny

SUXAMETHONII CHLORIDUM

Suksametoniowy chlorek (Anectine, Sukcynylocholina)



$C_{14}H_{30}Cl_2N_2O_4$ m.cz. 361,3

Dichlorek 2,2'-(butan-1,4-dioiloksy)-bis(N,N,N-trimetyloetanoamoniowy)

Suksametonium posiada w strukturze dwa IV-rzędowe atomy azotu, nadające cząsteczce charakter zasadowy, który wykorzystywany jest w metodzie acydymetrycznej przeprowadzonej w bezwodniku octowym - metoda I [23] lub wobec octanu rtęci(II) - metoda II [21].

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

1 mol dichlorku suksametoniowego reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Metoda I

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01807 g dichlorku suksametoniowego.

Metoda II

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01807 g dichlorku suksametoniowego.

6. ŚRODKI LECZNICZE DZIAŁAJĄCE NA AUTONOMICZNY (WEGETATYWNY) UKŁAD NERWOWY

Autonomiczny układ nerwowy składa się z układu sympatycznego (współczulnego) i parasympatycznego (przywspółczulnego). Układ sympatyczny pełni funkcję mechanizmu pobudzającego organizm do aktywności fizycznej, natomiast układ parasympatyczny głównie reguluje procesy trawienia, odpoczynek, zapewnia regenerację organizmu.

Leki działające na autonomiczny układ nerwowy mogą działać pobudzająco lub hamująco. Dzieli się je na cztery grupy farmakologiczne:

- środki lecznicze pobudzające układ sympatyczny (współczulny),
- środki lecznicze hamujące układ sympatyczny (współczulny),
- środki lecznicze pobudzające układ parasympatyczny (przywspółczulny),
- środki lecznicze hamujące układ parasympatyczny (przywspółczulny).

6.1 Środki lecznicze pobudzające układ sympatyczny – adrenomimetyki (sympatykomimetyki)

W układzie sympatycznym wyróżnia się dwa typy receptorów adrenergicznych α (α_1, α_2) i β (β_1, β_2, β_3). Receptory α_1 znajdują się głównie w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, α_2 głównie w części presynaptycznej, spełniają rolę autoreceptorów. Pobudzenie receptora α_1 powoduje skurcz naczyń krwionośnych i wzrost ciśnienia krwi, rozszerzenie źrenicy, skurcz zwieraczy. Receptory β_1 znajdują się głównie w mięśniu sercowym. Pobudzenie tych receptorów powoduje przyspieszenie pracy serca (działanie chronotropowe dodatnie), zwiększenie siły skurczu (działanie inotropowe dodatnie), nasilenie przewodnictwa w węzłach: zatokowo-przedsionkowym i przedsionkowo-komorowym (działanie chronotropowe dodatnie), zwiększenie pobudliwości (działanie batmotropowe dodatnie), aktywację lipazy i zwiększenie uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych. Receptory β_2 rozmieszczone są przede wszystkim w mięśniach gładkich oskrzeli, naczyń krwionośnych, przewodu pokarmowego, a pobudzenie ich powoduje rozkurcz tych mięśni oraz nasilenie glikogenolizy. Receptory β_3 występują w komórkach tkanki tłuszczowej, ich pobudzenie nasila lipolizę.

Leki działające pobudzająco na układ sympatyczny można podzielić na:

- leki sympatykomimetyczne działające bezpośrednio na receptory
  - agoniści α-adrenoreceptorów (α-adrenomimetyki)
  - agoniści β-adrenoreceptorów (β-adrenomimetyki)
  - agoniści α i β -adrenoreceptorów
- leki sympatykomimetyczne działające pośrednio poprzez uwalnianie zmagazynowanej noradrenaliny (np. efedryna) i/lub kompetycyjne hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny (np. kokaina).

Leki adrenergiczne w zależności od rodzaju i położenia podstawników mogą być selektywne w stosunku do jednego receptora lub nieselektywne, czyli działać zarówno na receptory α, jak i na β.

Związki, będące pochodnymi fenyloaminoetanolu, nieposiadające podstawnika przy grupie aminowej (np. noradrenalina), działają na receptory α, wprowadzenie podstawnika izopropylowego zwiększa działanie na receptory β (np. izoprenalina, salbutamol), natomiast wprowadzenie małego podstawnika alkilowego (-CH_3) kieruje działanie na receptory zarówno α, jak i β (np. adrenalina). Obecność grup fenolowych w pozycji 3 i 4 pierścienia aromatycznego powoduje dużą aktywność w stosunku do receptorów α, a w pozycji 3 i 5 do receptorów β (np. orcyprenalina). Zmniejszenie liczby grup hydroksylowych lub ich brak przy pierścieniu aromatycznym nasila ośrodkowe działanie związku (np. amfetamina).

Do leków adrenergicznych należą również pochodne 2-imidazoliny. Leki te są agonistami receptorów α_1 i α_2 [37,39,80].

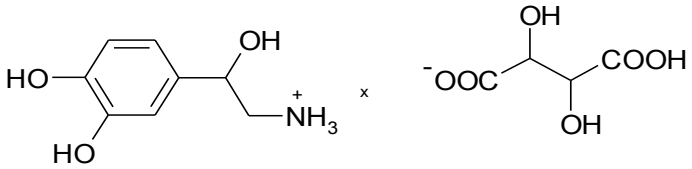
Środki lecznicze z grupy fenyloaminoetanolu mają właściwości amfoteryczne, ponieważ posiadają w swej budowie grupy I- lub II-rzędowe aminowe alifatyczne oraz grupy fenolowe. Dzięki właściwościom amfoterycznym można je oznaczyć acydymetrycznie i alkalimetrycznie. Wyjątek stanowi chlorowodorek efedryny, który nie posiada grup fenolowych i ma właściwości tylko zasadowe. Można go oznaczać acydymetrycznie bezpośrednio lub po ekstrakcji wolnej zasady ze środowiska alkalicznego (acydymetrycznie lub wagowo).

Leki pochodne 2-imidazoliny mają właściwości zasadowe i można je oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

Leki α-adrenergiczne (α-sympatykomimetyki bezpośrednie)

NORADRENALINI TARTRAS

Noradrenaliny winian, Norepinefryny winian (Levonor)



$C_8H_{11}NO_3$ m.cz. 319,3

Wodorowinian 4-(2-amino-1-hydroksyetylo)-benzeno-1,2-diolu

Noradrenalina jest związkiem amfoterycznym. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grup fenolowych, a zasadowe z obecności I-rzędowej grupy aminowej alifatycznej. Związek oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol wodorowinianu noradrenaliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji, rozpuścić, ogrzewając w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na niebieskozielone. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03193 g wodorowinianu noradrenaliny.

Wodorowinian noradrenaliny można oznaczać także metodą spektrofotometryczną.

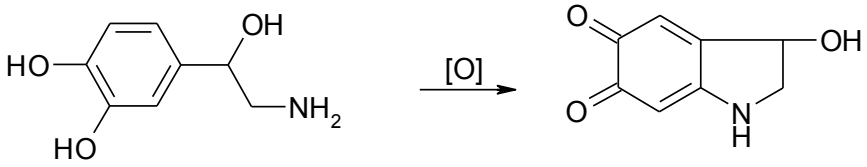
● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną.

Wykonanie oznaczenia: [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL HCl (0,01 mol/L) w kolbie miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić HCl (0,01 mol/L). Pobrać 5,0 mL roztworu do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić HCl (0,01 mol/L).

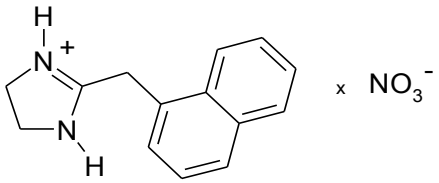
Zmierzyć absorbancję przy długości fali 279 nm, stosując jako odnośnik HCl (0,01 mol/L). $A_{1\,cm}^{1\%}$ wynosi 85,0.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym po utlenieniu do noradrenochromu z zastosowaniem $K_3[Fe(CN)_6]$ [29].



NAPHAZOLINI NITRAS

Nafazoliny azotan (Rhinazin)



$C_{14}H_{15}N_3O_3$ m.cz. 273,3

Azotan 2-(naftalen-1-ylometylo)-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu

Azotan nafazoliny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe azotu w poz. 3 imidazolu. Ze względu na obecność anionu można oznaczyć metodą alkalimetryczną.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol azotanu nafazoliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02733 g azotanu nafazoliny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

1 mol azotanu nafazoliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie około 0,20 g substancji, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego . Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego (5 kropli) do zmiany barwy z fioletowej na turkusową lub wobec roztworu zieleni malachitowej (4 krople) do zmiany barwy z ciemnoniebieskiej na turkusowo-zieloną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0.02733 g azotanu nafazoliny

Oznaczenie metodą alkalimetryczną [metoda opracowana w Zakladzie Chemii Leków WUM]

1 mol azotanu nafazoliny reaguje z 1 molem NaOH

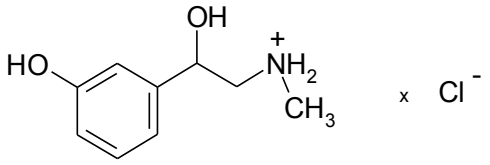
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie około 0,20 g substancji, rozpuścić w 30 mL metanolu uprzednio zobojętnionego wobec roztworu tymoloftaleiny (8 kropli). Miareczkować roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM do barwy niebieskiej.

1 mL wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0.02733 g azotanu nafazoliny

PHENYLEPHRINI HYDROCHLORIDUM

Fenylefryny chlorowodorek



$C_9H_{14}ClNO_2$ m.cz. 203,7

Chlorowodorek 3-[1-hydroksy-2-(metyloamino)-etylo]-fenolu

Chlorowodorek fenylefryny jest składnikiem preparatów złożonych, np. Coldrex, Gripex.

Fenylefryna jest związkiem amfoterycznym. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grupy fenolowej, a zasadowe z obecności II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej i można oznaczyć związek metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

1 mol azotanu chlorowodorku fenylefryny reaguje z 1 molem $HClO_4$

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na turkusowe. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02037 g chlorowodorku fenylefryny.

Chlorowodorek fenylefryny można oznaczyć metodą alkalimetryczną z potencjometrycznym wyznaczeniem PK. W oznaczeniu wykorzystuje się reakcję wypierania wolnej zasady z chlorowodorku.

Chlorowodorek fenylefryny można oznaczyć metodą alkalimetryczną z potencjometrycznym wyznaczeniem PK. W oznaczeniu wykorzystuje się reakcję wypierania wolnej zasady z chlorowodorku.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku fenylefryny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 0,5 mL HCl (0,1 mol/L) RM i 80 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować etanolowym roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL etanolowego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02037 g chlorowodorku fenylefryny.

Chlorowodorek fenylefryny, ze względu na obecność grupy fenolowej, można oznaczyć metodą bromianometryczną. Podstawienie atomami bromu zachodzi w pozycje orto i para względem tej grupy.

- Oznaczenie metodą bromianometryczną [21].

1 mol chlorowodorku fenylefryny reaguje z 6 molami bromu atomowego.

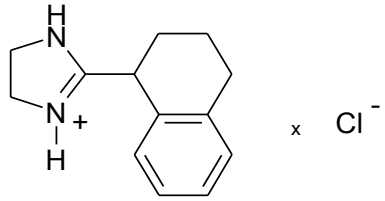
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL wody, dodać 50,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM, 1 g KBr, 10 mL HCl (220 g/L) i pozostawić 15 min w ciemnym miejscu. Następnie dodać 10 mL roztworu KI (100 g/L) i po 5 min miareczkować wydzielony I_2 roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 mL roztworu skrobi. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,03395 g bezwodnego chlorowodorku fenylefryny.

TETRYZOLINI HYDROCHLORIDUM

Tetryzoliny chlorowodorek (Starazolin)



$C_{13}H_{17}ClN_2$ m.cz. 236,7

Chlorowodorek 2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ylo)-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu

Chlorowodorek tetryzoliny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe azotu w poz. 3 imidazolu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku tetryzoliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

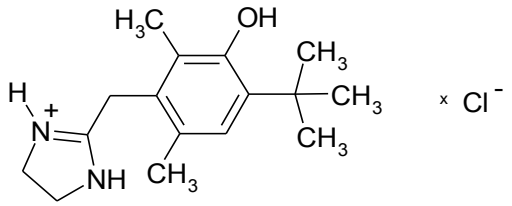
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 100 mL mieszaniny 3 obj. CH_3COOH (1,05 kg/L) i 7 obj. bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02367 g chlorowodorku tetryzoliny.

OXYMETAZOLINI HYDROCHLORIDUM

Oksymetazoliny chlorowodorek (Acatar, Afrin, Nasivin)



$C_{16}H_{25}ClN_2O$ m.cz. 296,8

Chlorowodorek 6-*tert*-butylo-3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ilo-2-metylo)-2,4-dimetylofenolu

Chlorowodorek oksymetazoliny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe azotu w pozycji 3 imidazolu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku oksymetazoliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

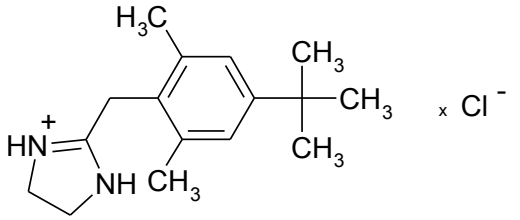
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej i rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 20 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02968 g chlorowodorku oksymetazoliny.

XYLOMETAZOLINI HYDROCHLORIDUM

Ksylometazoliny chlorowodorek (Otrivin, Sudafed, Xylospray)



$C_{16}H_{25}ClN_2$ m.cz. 280,8

Chlorowodorek 2-[(4-*tert*-butylo-2,6-dimetylofenylo)-metylo]-4,5-dihydro-1*H*-imidazolu

Chlorowodorek ksylometazoliny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe azotu w pozycji 3 imidazolu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku ksylometazoliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

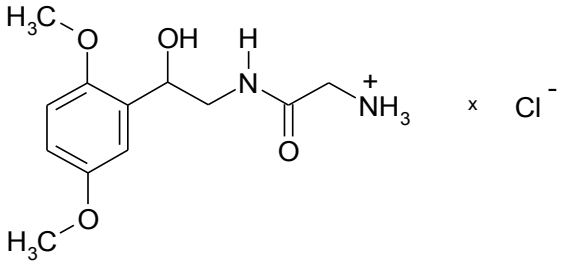
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02808 g chlorowodorku ksylometazoliny.

Oznaczenie można wykonać wobec roztworu fioletu krystalicznego, stosując roztwór octanu rtęci(II) [19].

MIDODRINI HYDROCHLORIDUM

Midodryny chlorowodorek (Gutron)



$C_{12}H_{19}ClN_2O_4$ m.cz. 290,7

Chlorowodorek 2-amino-N-[2-(2,5-dimetoksyfenylo)-2-hydroksyetylo]-acetamidu

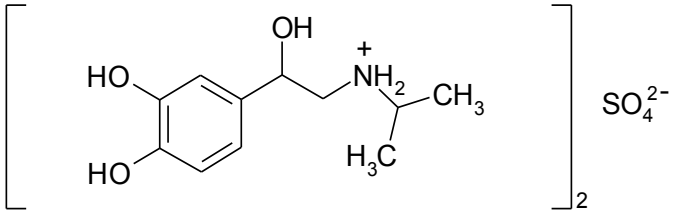
Chlorowodorek midodryny ma charakter zasadowy ze względu na obecność alifatycznej grupy aminowej I-rzędowej.

- Chlorowodorek midodryny oznacza się metodą chromatografii cieczowej [73].

Leki β-adrenergiczne (β-adrenomimetyki, β-sympatykomimetyki bezpośrednie)

ISOPRENALINI SULFAS

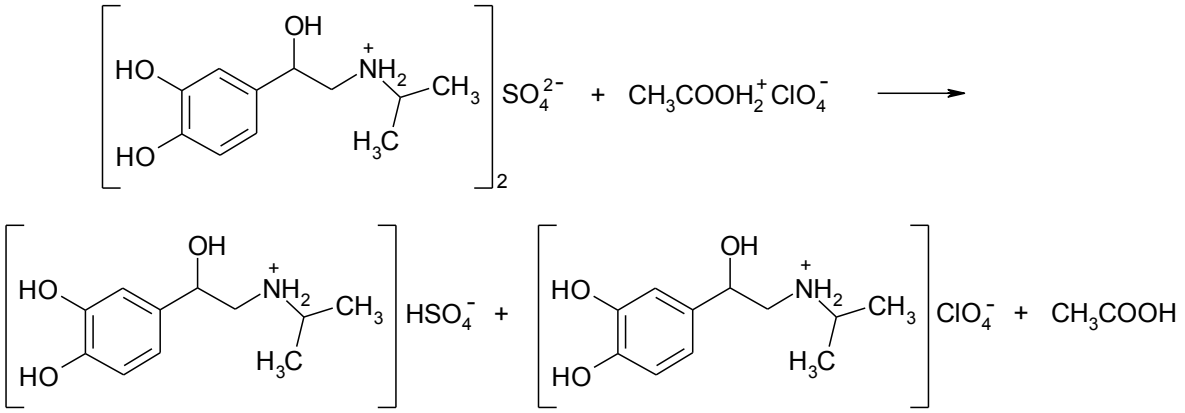
Izoprenaliny siarczan



$C_{22}H_{36}N_2O_{10}S$ m.cz. 520,6

Siarczan 4-[1-hydroksy-2-(propan-2-yloamino)-etylo]-benzeno-1,2-diolu

Izoprenalina jest związkiem amfoterycznym. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grup fenolowych, a zasadowe z obecności II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej. Związek oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe.



● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol siarczanu izoprenaliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), łagodnie ogrzewając, jeżeli to konieczne, dodać 20 mL metyloizobutyloketonu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05206 g siarczanu izoprenaliny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków].

1 mol siarczanu izoprenaliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), łagodnie ogrzewając do rozpuszczenia, Po ochłodzeniu miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wobec fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na turkusowe.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05206 g siarczanu izoprenaliny.

Siarczan izoprenaliny oznacza się także metodą Kjeldahla.

● Oznaczenie azotu całkowitego [19].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, przenieść do kolby Kjeldahla, zmineralizować i oznaczyć procentową zawartość azotu (wg przepisu zawartego w FP IV).

1 mL kwasu siarkowego (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,02603 g siarczanu izoprenaliny.

Siarczan izoprenaliny można oznaczać także metodą spektrofotometryczną.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną.

Wykonanie oznaczenia: [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków]
Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL HCl (0,01 mol/L) w kolbie miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić HCl (0,01 mol/L). Pobrać 5,0 mL roztworu do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić HCl (0,01 mol/L).
Zmierzyć absorbancję przy długości fali 279 nm, stosując jako odnośnik HCl (0,01 mol/L). $A_{1\,cm}^{1\%}$ wynosi 96,0.

FENOTEROLI HYDROBROMIDUM

Fenoterolu bromowodorek – preparat omówiony w rozdziale 9 „Leki układu oddechowego"

FORMOTEROLI FUMARAS

Formoterolu fumaran – preparat omówiony w rozdziale 9 „Leki układu oddechowego"

SALBUTAMOLI SULFAS

Salbutamolu siarczan – preparat omówiony w rozdziale 9 „Leki układu oddechowego"

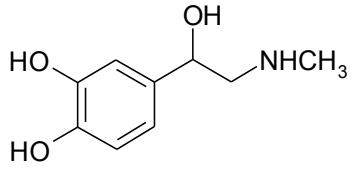
SALMETEROLI XINAFOAS

Salmeterolu ksynafonian – preparat omówiony w rozdziale 9 „Leki układu oddechowe

Leki α-,β-adrenergiczne (α-,β-adrenomimetyki, α-, β-sympatykomimetyki bezpośrednie)

ADRENALINUM

Adrenalina, Epinefryna



$C_9H_{13}NO_3$ m.cz. 183,2

4-[(1-hydroksy-2-(metyloamino)-etylo]-benzeno-1,2-diol

Adrenalina jest związkiem amfoterycznym. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grup fenolowych, a zasadowe z obecności II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej. Związek oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol adrenaliny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01832 g adrenaliny.

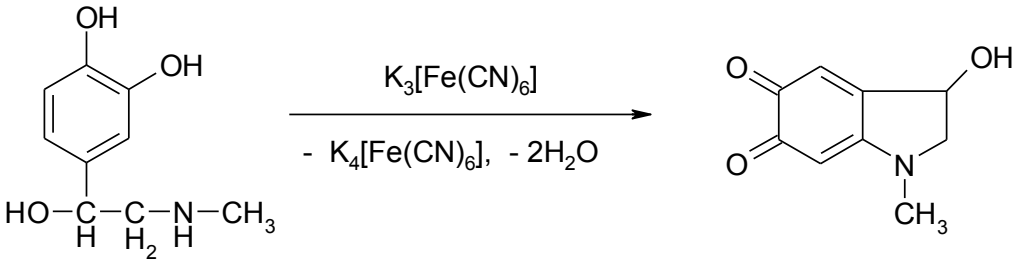
● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną.

Wykonanie oznaczenia: [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL HCl (0,01 mol/L) w kolbie miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić HCl (0,01 mol/L). Pobrać 5,0 mL roztworu do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić HCl (0,01 mol/L).

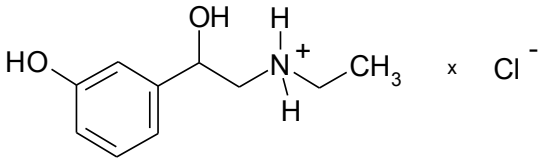
Zmierzyć absorbancję przy długości fali 280 nm, stosując jako odnośnik HCl (0,01 mol/L). Obliczyć zawartość przyjmując absorbowalność $A_{1cm}^{1\%}$ wynosi 150,0.

Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym po utlenieniu do adrenochromu [29].



ETILEFRINI HYDROCHLORIDUM

Etylefryny chlorowodorek (Effortil)



$C_{10}H_{16}ClNO_2$ m.cz. 217,7

Chlorowodorek 3-[2-(etyloamino)-1-hydroksyetylo]-fenolu

Etylefryna jest związkiem amfoterycznym. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grupy fenolowej, a zasadowe z obecności II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej. Związek oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku etylefryny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

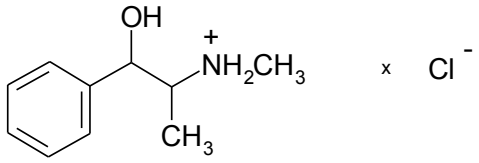
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02177 g chlorowodorku etylefryny.

- leki sympatykomimetyczne o dzialaniu pośrednim (adrenergiczne, sympatykomimetyki pośrednie)

EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM

Efedryny chlorowodorek



$C_{10}H_{16}ClNO$ m.cz. 201,7

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

Efedryny chlorowodorek można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol chlorowodorku efedryny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL roztworu octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02017 g chlorowodorku efedryny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol chlorowodorku efedryny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL kwasu mrówkowego, nastepnie dodać 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego (w bezwodniku octowym) do żółtego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02017 g chlorowodorku efedryny.

Związek można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, po rozpuszczeniu w octanie rtęci(II) i acetonie. Miareczkowanie prowadzone jest kwasem nadchlorowym wobec roztworu oranżu metylowego w acetonie [9].

Chlorowodorek efedryny można oznaczyć metodą alkalimetryczną, wyznaczając PK potencjometrycznie. W oznaczeniu wykorzystuje się reakcję wypierania wolnej zasady z chlorowodorku.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną [23].

1 mol chlorowodorku efedryny reaguje z 1 molem NaOH.

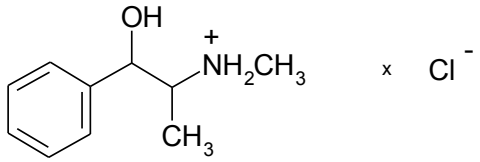
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L), dodać 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02017 g chlorowodorku efedryny.

PSEUDOEPHEDRINI HYDROCHLORIDUM

Pseudoefedryny chlorowodorek (Sudafed)



$C_{10}H_{16}ClNO$ m.cz. 201,7

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

Pseudoefedryna jest diastereoizomerem efedryny, otrzymywanym głównie na drodze syntezy.

Chlorowodorek pseudoefedryny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku pseudoefedryny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL roztworu octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

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

Chlorowodorek pseudoefedryny można oznaczyć metodą alkalimetryczną, wyznaczając PK potencjometrycznie. W oznaczeniu wykorzystuje się reakcję wypierania wolnej zasady z chlorowodorku.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną [23].

1 mol chlorowodorku pseudoefedryny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,170 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL etanolu (760 g/L), dodać 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

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

6.2 Środki lecznicze hamujące układ współczulny-adrenolityki (sympatykolityki)

Leki te hamują układ współczulny przez blokowanie receptorów α i β-adrenergicznych (sympatykolityki bezpośrednie) lub przez znoszenie przewodnictwa w strukturach presynaptycznych, poprzez hamowanie uwalniania noradrenaliny (sympatykolityki pośrednie).

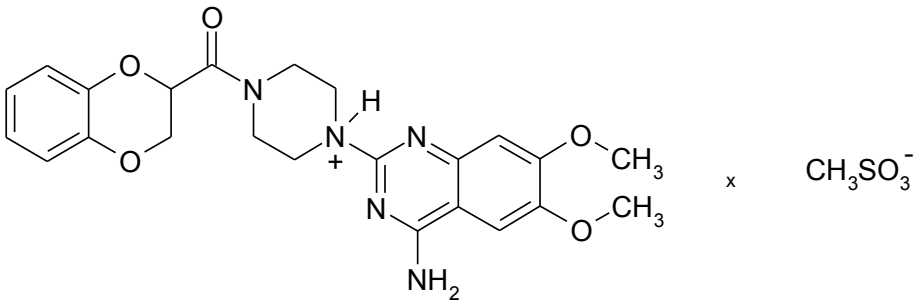
Leki blokujące receptory α_1 powodują rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych i spadek ciśnienia krwi. Pierwsze leki z tej grupy działały hamująco nieselektywnie na receptory α_1 i α_2 – np. tolazolina. Obecnie stosowane leki są selektywne w stosunku do receptorów α_1 – np. tamsulozyna, doksazosyna.

Leki blokujące receptory β_1 działają na mięsień sercowy, powodując zwolnienie pracy serca, zmniejszając zapotrzebowanie serca na tlen, obniżają ciśnienie krwi, hamują przewodnictwo w sercu. Część β-blokerów działa nieselektywnie zarówno na receptory β_1, jak i β_2 (np. propranolol, oksprenolol), nowsze leki z tej grupy są kardioselektywne (np. atenolol, bisoprolol), działają tylko na receptory β_1. β – blokery w większości są pochodnymi aryloksyaminopropanolu, wykazują właściwości zasadowe, wynikające z obecności II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej [37]

α-adrenolityki (α-sympatykolityki bezpośrednie)

DOXAZOSINI MESILAS

Doksazosyny mezylan (Cardura, Doxar)



$C_{24}H_{29}N_5O_8S$ m.cz. 547,6

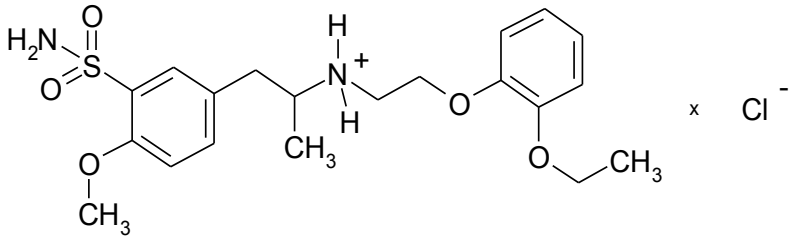
Metanosulfonian [4-(4-amino-6,7-dimetoksychinazolin-2-ylo)-piperazyn-1-ylo]-(2,3-dihydro-1,4-benzodioksyn-2-ylo)-metanon

Doksazosyna ma charakter zasadowy dzięki obecności atomu azotu w poz. 4 piperazyny.

Mezylan doksazosyny oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

TAMSULOSINI HYDROCHLORIDUM

Tamsulozyny chlorowodorek (Omnic)



$C_{20}H_{29}ClN_2O_5S$ m.cz. 445,0

Chlorowodorek 5-[2-[2-(2-etoksyfenoksy)-etyloamino]-propylo]-2-metoksybenzeno-sulfonamidu

Chlorowodorek tamsulozyny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując atom azotu o właściwościach zasadowych w łańcuchu alifatycznym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

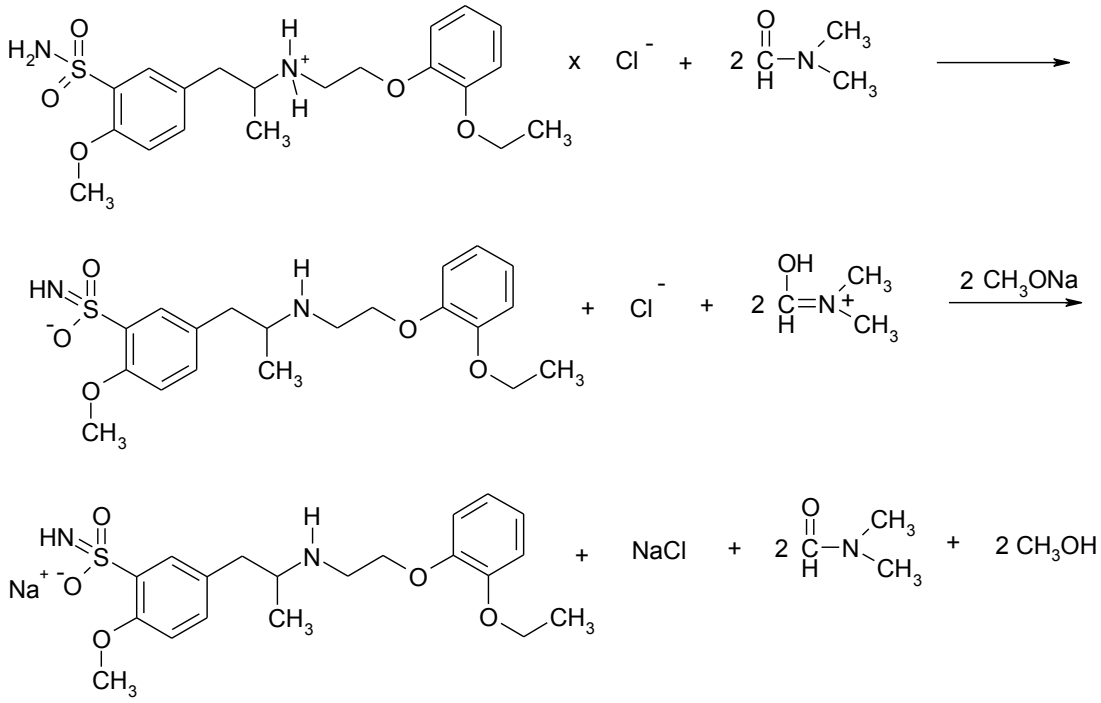
1 mol chlorowodorku tamsulozyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji badanej, rozpuścić w 5,0 mL HCOOH (1,22 kg/L), dodać 75 mL mieszaniny 2 obj. bezwodnika kwasu octowego i 3 obj. CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować natychmiast $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04450 g chlorowodorku tamsulozyny.

Chlorowodorek tamsulozyny ze względu na grupę sulfonamidową o właściwościach kwasowych i anion chlorowca można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym, 1 mol związku reaguje z 2 molami metanolanu sodu.

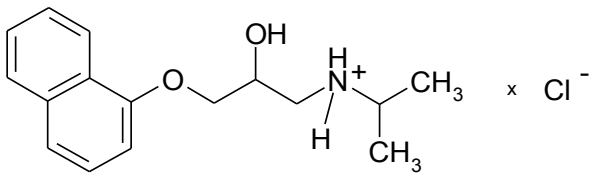


Leki β-adrenolityczne(β-sympatykolityki bezpośrednie, β-blokery)

- **leki blokujące receptory β_1 , β_2 – nieselektywne β-adrenolityki**

PROPRANOLOLI HYDROCHLORIDUM

Propranololu chlorowodorek



$C_{16}H_{22}ClNO_2$ m.cz. 295,8

Chlorowodorek 1-(naftalen-1-yloksy)-3-(propan-2-yloamino)-propan-2-olu

Chlorowodorek propranololu można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując właściwości zasadowe II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej. Oznacza się również metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym, wyznaczając PK potencjometrycznie. W oznaczeniu wykorzystuje się reakcję wypierania wolnej zasady z chlorowodorku.

Chlorowodorek propranololu oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując zasadowe właściwości II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol chlorowodorku propranololu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, dodać 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i ogrzewać do rozpuszczenia. Ochłodzić, dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego, 10 mL roztworu octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02958 g chlorowodorku propranololu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol chlorowodorku propranololu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić 25 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), ogrzewać na łaźni wodnej przez 5 minut. Po ochłodzeniu dodać 5 mL octanu rtęci (II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec zieleni malachitowej w 100% kwasie octowym (3 krople) do zmiany barwy z turkusowej na zieloną. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02985 g chlorowodorku propranololu

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku propranololu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL etanolu (760 g/L) i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02958 g chlorowodorku propranololu.

Chlorowodorek propranololu oznacza się także metodą spektrofotometryczną.

● Oznaczanie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej.

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w HCl (0,1 mol/L) (roztwór podstawowy). Pobrać 2,0 mL tego roztworu i dopełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Tak przygotowany roztwór posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczanie. Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 1,5 mL; 2,0 mL; 2,5 mL; 3,0 mL; 3,5 mL i dopełnić HCl (0,1 mol/L) do 100,0 mL. Wykreślić krzywą wzorcową.

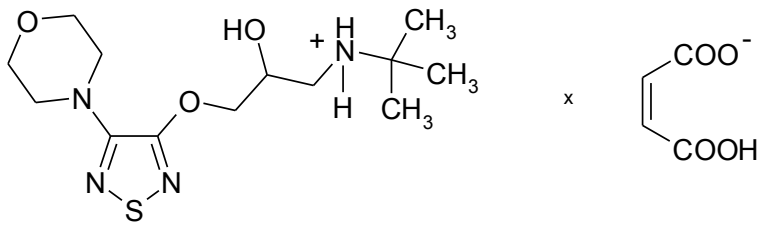
Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości chlorowodorku propranololu.

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej i uzupełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Pobrać z tego roztworu 3,0 mL i uzupełnić do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej. Na podstawie uzyskanej wartości stężenia, obliczyć zawartość procentową substancji czynnej w preparacie.

Chlorowodorek propranololu oznacza się metodą chromatografii cieczowej [71].

TIMOLOLI MALEAS

Tymololu maleinian (Cusimilol, Timohexal)



$C_{17}H_{28}N_4O_7S$ m.cz. 432,5

Wodoromaleinian 1-[(1,1-dimetyloetylo)-amino]-3-[[4-(morfolin-4-ylo)-1,2,5-tiadiazol-3-ilo]-oksy]-propan-2-olu

Maleinian tymololu można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol maleinianu tymololu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) odpowiada 0,04325 g maleinianu tymololu.

Maleinian tymololu oznacza się metodą spektrofotometryczną.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków].

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w HCl (0,1 mol/L) (roztwór podstawowy). Pobrać 2,0 mL tego roztworu i dopełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Tak przygotowany roztwór posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczanie. Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 1,0 mL; 2,0 mL; 3,0 mL; 4,0 mL; 5,0 mL i dopełnić HCl (0,1 mol/L) do 100,0 mL. Wykreślić krzywą wzorcową.

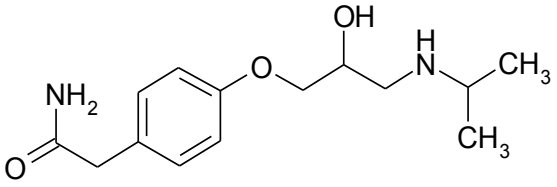
Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości wodoromaleininanu tymololu.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej i uzupełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Pobrać z tego roztworu 3,0 mL i uzupełnić do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej.

-**leki blokujące receptory β_1 – selektywne β-adrenolityki**

ATENOLOLUM

Atenolol



$C_{14}H_{22}N_2O_3$ m.cz. 266,3

2-[4-[2-Hydroksy-3-(propan-2-yloamino)-propoksy]-fenylo]-acetamid

Atenolol można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol atenololu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 80 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02663 g atenololu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol atenololu reaguje z 1 molem $HClO_4$

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). ogrzewać na łaźni wodnej do temperatury ok. 60^o C (ok. 2 minuty). Po ochłodzeniu dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego (3 krople) do zmiany zabarwienia na niebieskie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02663 g atenololu.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej.

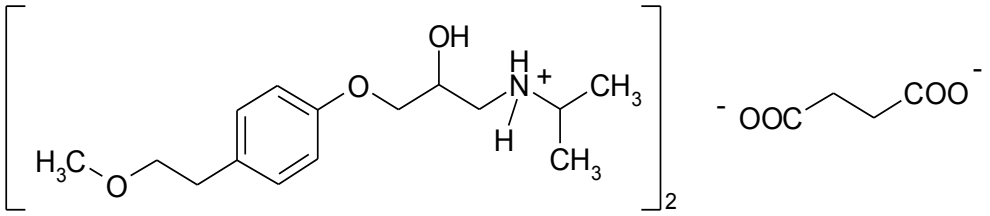
Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w HCl (0,1 mol/L) (roztwór podstawowy). Z roztworu podstawowego pobrać 2,0 mL i dopełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Tak przygotowany roztwór posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczanie. Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 1,0 mL; 2,0 mL; 3,0 mL; 4,0 mL; 5,0 mL dopełnić HCl (0,1 mol/L) do 100,0 mL. Wykreślić krzywą wzorcową.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości atenololu.

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej i uzupełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Pobrać z tego roztworu 3,0 mL i uzupełnić do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej.

METOPROLOLI SUCCINAS

Metoprololu bursztynian (Betaloc)



$C_{34}H_{56}N_2O_{10}$ m.cz. 653,0

Bursztynian 1-[4-(2-metoksyetylo)-fenoksy]-3-(propan-2-yloamino)-propan-2-olu

Metoprolol występuje także w postaci winianu – Metocard.

Bursztynian lub winian metoprololu można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol bursztynianu lub winianu metoprololu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03265 g bursztynianu metoprololu lub 0,03425 g winianu metoprololu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol winianu metoprololu reaguje z 2 molami $HClO_4$

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i ogrzewać na łaźni wodnej do temperatury ok. 60° C (ok. 2 minuty). Po ochłodzeniu dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego (3 krople) do zmiany zabarwienia na granatowe. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03424 g winianu metoprololu.

Bursztynian lub winian metoprololu oznacza się metodą spektrofotometryczną.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej.

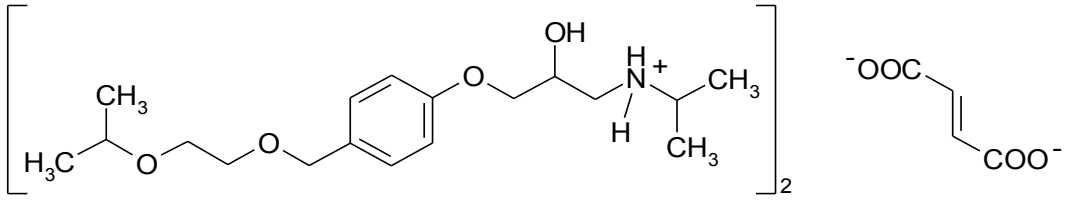
Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w HCl (0,1 mol/L) (roztwór podstawowy). Z roztworu podstawowego pobrać 2,0 mL i dopełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Tak przygotowany roztwór posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczanie. Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 1,0 mL; 2,0 mL; 3,0 mL; 4,0 mL; 5,0 mL i dopełnić HCl (0,1 mol/L) do 100,0 mL. Wykreślić krzywą wzorcową.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości bursztynianu lub winianu metoprololu.

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej i uzupełnić do 100,0 mL HCl (0,1 mol/L). Pobrać z tego roztworu 3,0 mL i uzupełnić do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej.

BISOPROLOLI FUMARAS

Bisoprololu fumaran (Bisocor, Concor)



$C_{40}H_{66}N_2O_{12}$ m.cz. 767,0

Fumaran 1-(propan-2-yloamino)-3-[4-[2-(propan-2-yloksy)-etoksymetylo]-fenoksy]-propan-2-olu

Fumaran bisoprololu można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol fumaranu bisoprololu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

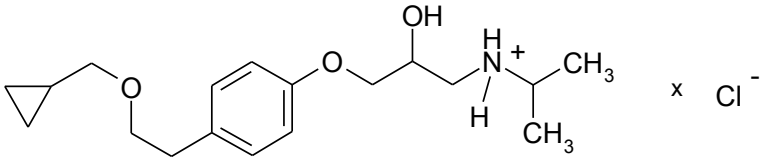
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03835 g fumaranu bisoprololu

BETAXOLOLI HYDROCHLORIDUM

Betaksololu chlorowodorek (Betoptic)



$C_{18}H_{30}ClNO_3$ m.cz. 343,9

Chlorowodorek 1-[4-[2-(cyklopropylometoksy)-etylo]-fenoksy]-3-(propan-2-yloamino)-propan-2-olu

Chlorowodorek betaksololu można oznaczyć alkalimetrycznie, wyznaczając PK potencjometrycznie. W oznaczeniu wykorzystuje się reakcję wypierania wolnej zasady z chlorowodorku.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku betaksololu reaguje z 1 molem NaOH.

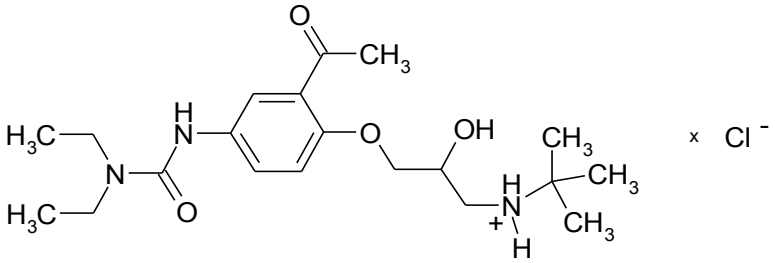
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 10,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L)). Wykonać miareczkowanie roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03439 g chlorowodorku betaksololu.

CELIPROLOLI HYDROCHLORIDUM

Celiprololu chlorowodorek (Celipres)



$C_{20}H_{34}ClN_3O_4$ m.cz. 416,0

Chlorowodorek 3-[3-acetylo-4-(3-*tert*-butyloamino)-2-hydroksypropoksy]-fenylo]-1,1-dietylomocznika

Chlorowodorek celiprololu oznacza się metodą alkalimetryczną, wyznaczając PK potencjometrycznie. W oznaczeniu wykorzystuje się reakcję wypierania wolnej zasady z chlorowodorku.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku celiprololu reaguje z 1 molem NaOH.

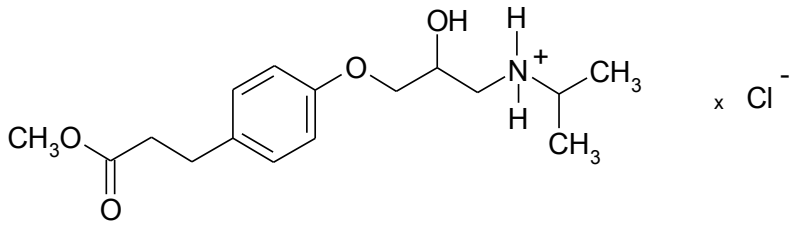
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji badanej, rozpuścić w atmosferze azotu, w 50 mL etanolu (760 g/L) i dodać 1,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04160 g chlorowodorku celiprololu.

ESMOLOLI HYDROCHLORIDUM

Esmololu chlorowodorek (Brevibloc)



$C_{16}H_{26}ClNO_4$ m.cz. 331,8

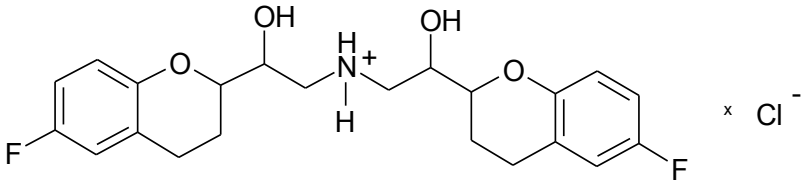
Chlorowodorek 3-[4-[2-hydroksy-3-(propan-2-yloamino)-propoksy]-fenylo]-propanian metylu

Chlorowodorek esmololu posiada właściwości zasadowe dzięki obecności II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.

- Chlorowodorek esmololu oznacza się metodą chromatografii cieczowej [61].

NEBIVOLOLI HYDROCHLORIDUM

Nebiwololu chlorowodorek (Nedal, Nebivor)



$C_{22}H_{25}F_2NO_4$ m.cz. 405,4

Chlorowodorek 1-(6-fluoro-3,4-dihydrochromen-2-ylo)-2-[[2-(6-fluoro-3,4-dihydrochromen-2-ylo)-2-hydroksyetylo]-amino]-etanolu

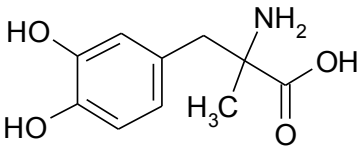
Chlorowodorek nebiwololu posiada właściwości zasadowe dzięki obecności II-rzędowej grupy aminowej alifatycznej.
Chlorowodorek nebiwololu oznacza się metodą chromatografii cieczowej [56].

- sympatykolityki pośrednie

Jest to grupa leków, które wywierają hamujący wpływ na układ sympatyczny o różnych mechanizmach działania (np. poprzez zaburzanie procesu syntezy noradrenaliny, utrudnianie jej magazynowania i hamowanie jej wydalania).

METHYLDOPUM

Metylodopa (Dopegyt)



$C_{10}H_{13}NO_4$ m.cz. 211,2

Kwas 2-amino-3-(3,4-dihydroksyfenylo)-2-metylopropanowy

Metylodopa jest związkiem amfoterycznym. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grup fenolowych, a zasadowe z obecności I-rzędowej grupy aminowej alifatycznej. Związek oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol metylodopy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,18 g substancji badanej, rozpuścić ogrzewając, jeżeli to konieczne, w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02112 g bezwodnej metylodopy.

6.3 Środki lecznicze pobudzające układ przywspółczulny-leki cholinergiczne (parasympatykomimetyki)

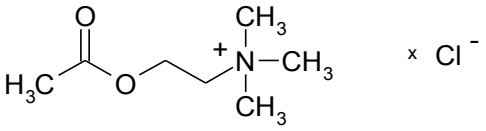
W układzie parasympatycznym wyróżnia się dwa typy receptorów – receptor cholinergiczny N (nikotynowy) i cholinergiczny M (muskarynowy). Receptory M znajdują się w pozazwojowej części układu, a receptory N w zwojach i płytce ruchowej. Rozróżniamy 3 typy receptorów M: M_1 – w gruczołach wydzielniczych, M_2 – w mięśniu sercowym i mięśniach gładkich i M_3 – w mięśniach gładkich i zwojach.

Leki pobudzające układ przywspółczulny dzieli się na pobudzające bezpośrednio receptory M (estry choliny, pilokarpina) lub inhibitory acetylocholinoesterazy – IAchE (fizostygmina, neostygmina). Efektem pobudzenia układu przywspółczulnego jest zwiększenie wydzielania i perystaltyki przewodu pokarmowego, zmniejszenie napięcia zwieraczy, zwolnienie pracy serca, spadek ciśnienia krwi, zwężenie mięśni oskrzeli, wzrost wydzielania śliny, zwężenie źrenicy [37,39].

- leki bezpośrednio pobudzające receptory cholinergiczne:

ACETYLCHOLINI CHLORIDUM

Acetylocholiny chlorek

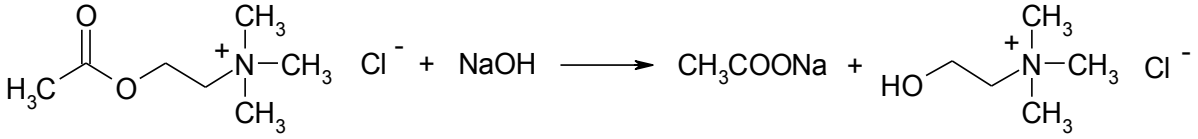


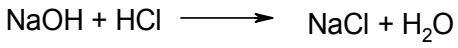
$C_7H_{16}ClNO_2$ m.cz. 181,7

Chlorek 2-acetyloksy-N,N,N-trimetyloetanoamoniowy

Chlorek (2-scetoksyetlo)-trimetyloamoniowy

Chlorek acetylocholiny, jako IV-rzędowa sól amoniowa jest mocną zasadą, dlatego nie jest możliwe wyparcie jej z soli roztworem NaOH. Oznaczenie polega na hydrolizie wiązania estrowego nadmiarem mianowanego roztworu NaOH i odmiareczkowaniu tego nadmiaru HCl.





● Oznaczenie metodą alkacymetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorku acetylocholiny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla. Zobojętnić roztworem NaOH (0,01 mol/L) RM, używając jako wskaźnika 0,15 mL roztworu fenoloftaleiny. Do zobojętnionego roztworu substancji dodać 20,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM i pozostawić 30 min. Nadmiar roztworu NaOH odmiareczkować HCl (0,1 mol/L) RM.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01817 g chlorku acetylocholiny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków].

1 mol chlorku acetylocholiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

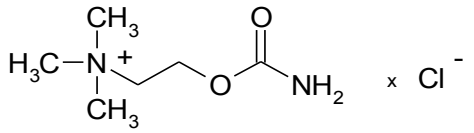
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g chlorku acetylocholiny, dodać mieszaniny 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) z 10 mL roztworu octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) z potencjometrycznym wyznaczeniem PK .

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01817 g chlorku acetylocholiny.

CARBACHOLI CHLORIDUM

Karbaminocholiny chlorek (Miostat)



$C_{10}H_{15}ClN_2O_2$ m.cz. 182,6

Chlorek N-(2-karbamoiloksyetylo)-N,N,N-trimetyloamoniowy

Chlorek karbaminocholiny jest IV-rzędową solą amoniową, można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe IV-rzędowej soli amoniowej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [17].

1 mol chlorku karbaminocholiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) z 10 mL roztworu octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

Oznaczenie można wykonać metodą z potencjometrycznym wyznaczeniem PK.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01826 g chlorku karbaminocholiny.

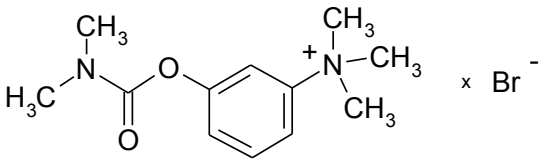
- leki będące inhibitorami acetylocholinoesterazy

DONEPEZILI HYDROCHLORIDUM

Donepezilu chlorowodorek – preparat omówiony w rozdziale 2 „Leki ośrodkowego układu nerwowego”.

NEOSTIGMINI BROMIDUM

Neostygminy bromek



$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ m.cz. 303,2

Bromek 3-(dimetyloaminokarbonyloksy)-N,N,N-trimetylobenzenoamoniowy

Bromek 3-(dimetylokarbamoiloksy)-N,N,N-trimetylobenzenoamoniowy

Bromek neostygminy jest IV-rzędową solą amoniową, można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe IV-rzędowej soli amoniowej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol bromku neostygminy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

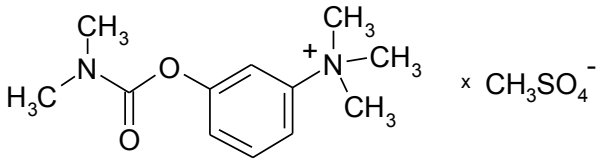
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,225 g substancji badanej, rozpuścić w 2 mL HCOOH (1,22 kg/L). Dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03032 g bromku neostygminy.

NEOSTIGMINI METILSULFAS

Neostygminy metylosiarczan (Polstygmina)



$C_{13}H_{22}N_2O_6S$ m.cz. 334,4

Metylosiarczan 3-(dimetyloaminokarbonyloksy)-N,N,N-trimetylobenzenoamoniowy

Metylosiarczan 3-(dimetylokarbamoiloksy)-N,N,N-trimetylobenzenoamoniowy

Metylosiarczan neostygminy jako IV-rzędowa zasada amoniowa jest bardzo mocną zasadą, można ją oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [4].

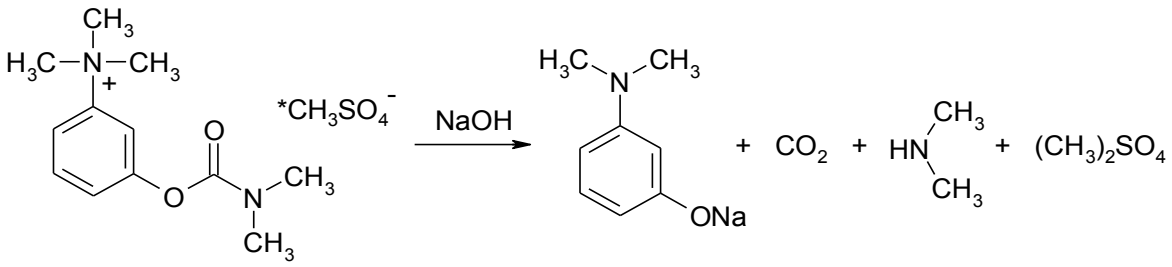
1 mol metylosiarczanu neostygminy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,225 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 10 mL benzenu. Dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu zieleni malachitowej. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03344 g metylosiarczanu neostygminy.

Metylosiarczan neostygminy można oznaczyć również metodą alkacymetryczną, polegającą na oznaczeniu dimetyloaminy uwolnionej w wyniku hydrolizy zasadowej związku.



● Oznaczenie metylosiarczanu neostygminy metodą alkacymetryczną [23].

1 mol metylosiarczanu neostygminy reaguje z 1 molem HCl.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 150 mL wody i dodać 100 mL roztworu NaOH (110 g/L). Destylować, zbierając destylat w 40 mL roztworu H_3BO_3 (40 g/L)

do całkowitej objętości ok. 250 mL w naczyniu zbiorczym. Roztwór w naczyniu zbiorczym miareczkować HCl (0,1 mol/L) RM, używając 0,25 mL mieszanego roztworu czerwieni metylowej jako wskaźnika (mieszanina czerwieni metylowej z błękitem metylenowym 2:1). Wykonać próbę kontrolną.
1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03344 g metylosiarczanu neostygminy.

$2\ NH(CH_3)_2 + 4H_3BO_3 \rightarrow [HN^+H(CH_3)_2]_2B_4O_7 + 5H_2O$
$[HN^+H(CH_3)_2]_2B_4O_7 + 5H_2O + 2\ HCl \rightarrow 2[HN^+H(CH_3)_2]Cl + 4H_3BO_3$

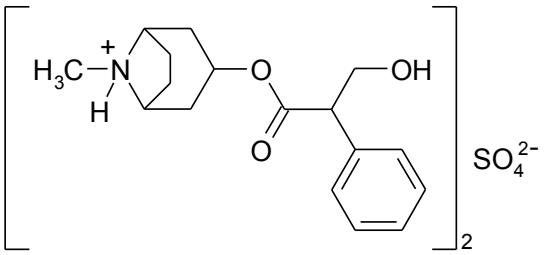
6.4 Środki lecznicze hamujące układ przywspółczulny – leki cholinolityczne (parasympatykolityki)

Leki z tej grupy są antagonistami receptorów muskarynowych. Stosowane są w okulistyce (rozszerzenie źrenicy, porażenie akomodacji), w anestezjologii w celu zahamowania odruchowego zatrzymania czynności serca, do leczenia rzadkoskurczu, jako leki spazmolityczne, w chorobie wrzodowej w celu zahamowania wydzielania soku żołądkowego (np. pirenzepina – duże powinowactwo do receptora M_1, obecnie rzadko stosowana).

Do leków blokujących receptory muskarynowe zalicza się pochodne tropanu i skopiny, estry aminoalkoholi.

ATROPINI SULFAS

Atropiny siarczan



$C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$ m.cz. 676,8

Siarczan 2-fenylo-3-hydroksyproanianu 8-metylo-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ylu

Siarczan atropiny oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe związku, wynikające z obecności w cząsteczce atomu azotu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol siarczanu atropiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,50 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), ogrzewając jeżeli to konieczne. Roztwór ochłodzić i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,06768 g siarczanu atropiny.

Atropinę w postaci wolnej zasady można oznaczyć po ekstrakcji chloroformem ze środowiska zasadowego i przeliczyć wynik na siarczan atropiny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wolnej atropiny [19].

1 mol atropiny (wolnej zasady) reaguje z 1 molem $HClO_4$.

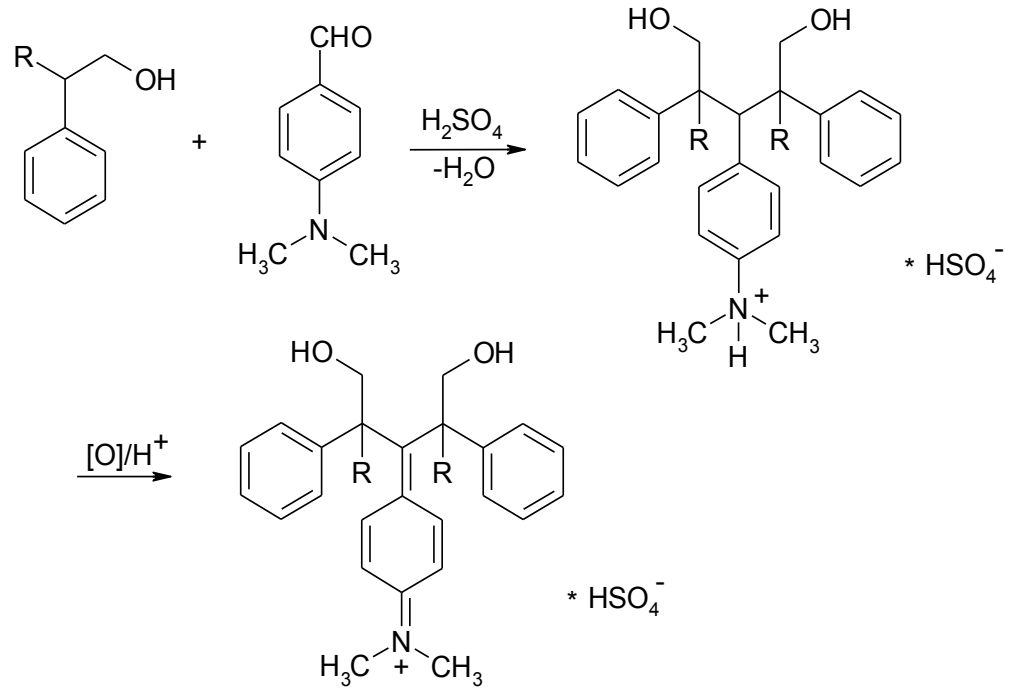
1 mol siarczanu atropiny reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL wody, dodać 4 mL roztworu Na_2CO_3 (100 g/L) i wytrząsać czterokrotnie chloroformem po 15 mL. Zebrane wyciągi przemyć 20 mL wody i odparować w łaźni wodnej. Pozostałość rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

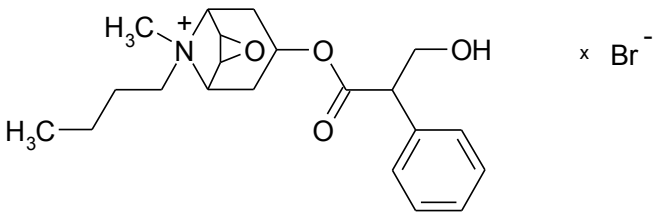
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03384 g siarczanu atropiny.

● Atropinę można oznaczyć także metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym po kondensacji z dimetyloaminobenzaldehydem [34].



HYOSCINI BUTYLBROMIDUM

Hioscyny butylobromek (Buscopan, Scopolan)



$C_{21}H_{30}BrNO_4$ m.cz. 440,4

Bromek 2-fenylo-3-hydroksypropanianu 9-butylo-9-metylo-3-oksa-9-azoniatricyklo [3.3.1.$0^{2,4}$]nonan-7-ylu

Butylobromek hioscyny wykazuje właściwości zasadowe wynikające z obecności IV-rzędowego atomu azotu.

- Oznaczanie metodą argentometryczną [23].

1 mol butylobromku hioscyny reaguje z 1 molem $AgNO_3$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,400 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL wody. Miareczkować roztworem $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, stosując srebrową elektrodę wskaźnikową i chlorosrebrową elektrodę odniesienia.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04404 g butylobromku hioscyny.

IPRATROPII BROMIDUM

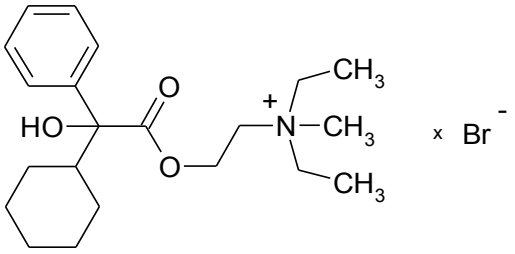
Ipratropiowy bromek (Atrovent) – preparat omówiony w rozdziale 9 „Leki układu oddechowego"

TIOTROPII BROMIDUM

Tiotropiowy bromek (Spiriva) – preparat omówiony w rozdziale 9 „Leki układu oddechowego"

OXYPHENONII BROMIDUM

Oksyfenoniowy bromek (Spasmophen)



$C_{21}H_{34}NO_3Br$ m.cz. 428,4

Bromek 2-[(2-cykloheksylo-2-fenylo-2-hydroksy)-acetylooksy]-N,N-dietylo-N-metylo-etanoamoniowy

Bromek oksyfenoniowy jest IV-rzędową solą amoniową, można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe IV-rzędowej soli amoniowej.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].[metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków]

1 mol bromku oksyfenoniowego reaguje z 1 molem $HClO_4$.

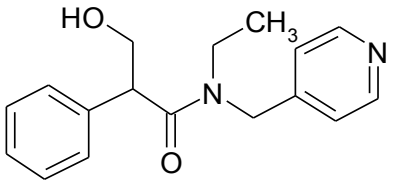
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej, rozpuścić w 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego (0,1 mL) do turkusowego zabarwienia.. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04284 g bromku oksyfenoniowego

TROPICAMIDUM

Tropikamid



$C_{17}H_{20}N_2O_2$ m.cz. 284,4

N-Etylo-2-fenylo-3-hydroksy-N-(pirydyn-4-ylometylo)-propanamid

Tropikamid można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe związku związane z obecnością azotu w pierścieniu pirydyny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol tropikamidu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,2 mL roztworu naftolobenzeiny do zmiany zabarwienia na zielone.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02844 g tropikamidu.

7. LEKI DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD KRĄŻENIA

W farmakoterapii chorób układu krążenia stosuje się środki lecznicze działające bezpośrednio na układ sercowo-naczyniowy (antagoniści wapnia, digoksyna, dihydralazyna) oraz leki ingerujące w mechanizmy regulujące pracę serca i funkcję naczyń krwionośnych, np. funkcję śródbłonka, tj. działające na autonomiczny układ nerwowy i działające na systemy hormonalne (układ renina-angiotensyna-aldosteron). Istotne znaczenie w terapii kardiologicznej mają również leki wpływające na niekorzystne procesy metaboliczne i zaburzenia w funkcjonowaniu niektórych krwinek i składników osocza (leki: hipolipemiczne, fibrynolityczne, przeciwpłytkowe). W leczeniu chorób krążenia duże zastosowanie mają leki układu moczowego działające diuretycznie, wpływające na gospodarkę wodno-elektrolitową, a przez to na objętość krwi. W rozdziale zamieszczono leki kardiologiczne stosowane w zaburzeniach rytmu serca, chorobie wieńcowej, niewydolności serca, zaburzeniach krążenia obwodowego oraz w stanach podwyższonego lub obniżonego ciśnienia krwi.

7.1 Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym

Leki hipotensyjne stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego działają depresyjnie na podwyższone parametry hemodynamiczne wpływające na wysokość ciśnienia tętniczego krwi: naczyniowy opór obwodowy, pojemność minutową serca i objętość krwi. Naczyniowy opór obwodowy obniżają środki lecznicze rozszerzające naczynia krwionośne (działanie wazodilatacyjne) zaliczane do tzw. wazodilatatorów, np. inhibitory konwertazy angiotensyny, α_1-adrenolityki. Pojemność minutową serca redukują β-blokery. Diuretyki przez zmniejszenie objętości krwi napływającej do serca przyczyniają się do obniżenia pojemności minutowej. Mechanizm działania większości leków hipotensyjnych, zarówno działających wazodilatacyjnie, jak i zmniejszających pracę serca polega na hamowaniu systemów regulujących ciśnienie krwi, tj. części współczulnej układu nerwowego (β-blokery, α_1-blokery) i układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, inhibitory reniny, antagoniści aldosteronu). Niektóre leki hipotensyjne mogą rozkurczać naczynia i zmniejszać pracę serca przez wpływ na błonowy transport jonów w kardiomiocytach i miocytach mięśniówki gładkiej tętnic (blokery kanałów wapniowych, aktywatory kanałów potasowych), oraz obniżać objętość krwi przez wpływ na transport jonowy w kanalikach nerkowych (leki moczopędne).
Klasyfikacja leków hipotensyjnych ze względu na mechanizm działania:

- diuretyki
- β-adrenolityki (β-blokery)
- α_1-adrenolityki (α_1-blokery)
- inhibitory konwertazy angiotensyny
- antagoniści receptora angiotensyny II
- inhibitory reniny
- blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia)
- leki bezpośrednio rozszerzające tętniczki

- agoniści receptora imidazolowego
- inne (np. aktywatory kanałów potasowych).

Leki hamujące aktywność układu współczulnego działające obwodowo (β-blokery, α_1-blokery) i ośrodkowo (metylodopa) zostały opisane w rozdziale 6.

7.1.1 Diuretyki

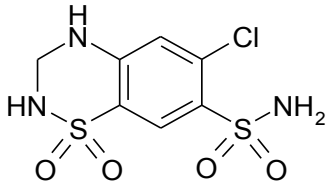
Leki moczopędne wywołują diurezę hamując wchłanianie zwrotne jonów sodu w kanalikach nerek. Zwiększone wydalanie jonów sodu i wody prowadzi do obniżenia objętości krwi, a tym samym pojemności minutowej serca, co skutkuje obniżeniem ciśnienia krwi. Mechanizm działania hipotensyjnego niektórych diuretyków jest złożony. Indapamid oprócz obniżenia wolemii działa bezpośrednio rozszerzająco na tętnice. Środki moczopędne ze wskazań kardiologicznych są stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca, dodatkowo likwidując obrzęki. Inne wskazania dla tych leków to stany przebiegające z obrzękami różnego pochodzenia, np. nerkowego, neurologicznego, hormonalnego oraz zatrucia (wymuszona diureza). W stanach doraźnych zagrażających życiu, np. przełomie nadciśnieniowym czy obrzęku płuc w przebiegu ostrej niewydolności lewokomorowej stosuje się diuretyki najsilniej działające, tzw. diuretyki pętlowe (furosemid podawany dożylnie). W terapii nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca najczęściej stosuje się diuretyki z następujących grup:

- tiazydy – pochodne benzotiadiazyny (hydrochlorotiazyd),
- diuretyki tiazydopodobne (indapamid),
- diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid),
- diuretyki oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, eplerenon).

Spironolakton i eplerenon należą do antagonistów aldosteronu, działają na receptor mineralokortykosteroidowy, posiadają budowę steroidową. Pod względem budowy chemicznej większość wymienionych leków jest sulfonamidami (hydrochlorotiazyd, indapamid, furosemid, torasemid).

HYDROCHLOROTHIAZIDUM

Hydrochlorotiazyd



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ m.cz. 297,7

6-Chloro-1,1-diokso-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazyno-7-sulfonamid

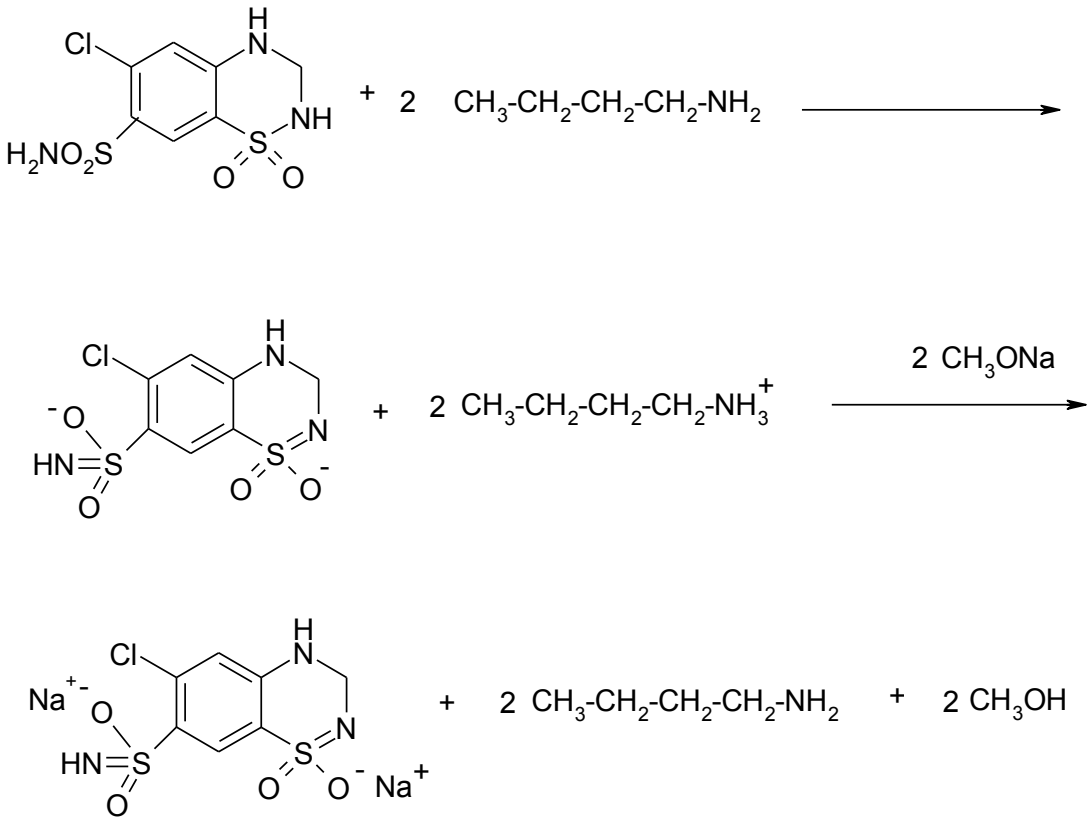
Hydrochlorotiazyd wykazuje właściwości kwasowe ze względu na obecność dwóch grup sulfonamidowych: wolnej i wbudowanej w pierścień tiadiazyny, wykazującej bardziej kwasowy charakter. Hydrochlorotiazyd można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym – zobojętnieniu ulegają atomy wodoru

obu grup sulfonamidowych. Związek można także oznaczać bromianometrycznie. Bromowaniu ulega pierścień aromatyczny w poz. 5. Hydrochlorotiazyd w środowisku kwasowym hydrolizuje do 2-aminobenzeno-4-chloro-1,5-disulfonamidu i aldehydu mrówkowego. Powstała I-rzędowa amina aromatyczna daje pozytywną reakcję diazowania, którą można wykorzystać do oznaczenia azotynometrycznego. [literatura skrypt jakościowy]

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol hydrochlorotiazydu reaguje z 2 molami wodorotlenku tetrabutyloamoniowego.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,12 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL dimetylosulfotlenku. Miareczkować roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) w 2-propanolu RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, przy drugim punkcie przegięcia. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) odpowiada 0,01488 g hydrochlorotiazydu.

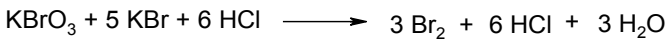
Oznaczenie można przeprowadzić miareczkując roztworem metanolanu sodu wobec fioletu azowego w środowisku 1-butyloaminy do niebieskiego zabarwienia [20,21].

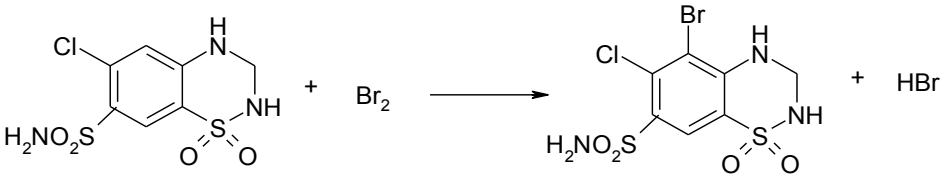


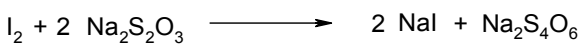
- Oznaczenie metodą bromianometryczną [6].

1 mol hydrochlorotiazydu reaguje z 2 molami bromu atomowego.
Wykonanie oznaczenia: [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej i przenieść ilościowo do kolby z doszlifowanym korkiem, rozpuścić w 5 mL świeżo przygotowanego roztworu NaOH (1 mol/L), dodać 0,5 g KBr rozpuszczonego w 5 mL wody i 20,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM. Dokładnie wymieszać, dodać 8 mL HCl (424,4 g/L) i odstawić w ciemne miejsce. Po 5 min. dodać 5 mL roztworu KI (10 g/100 mL), po 1 min. miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu skrobi. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,01489 g hydrochlorotiazydu.







E = 1/2 M

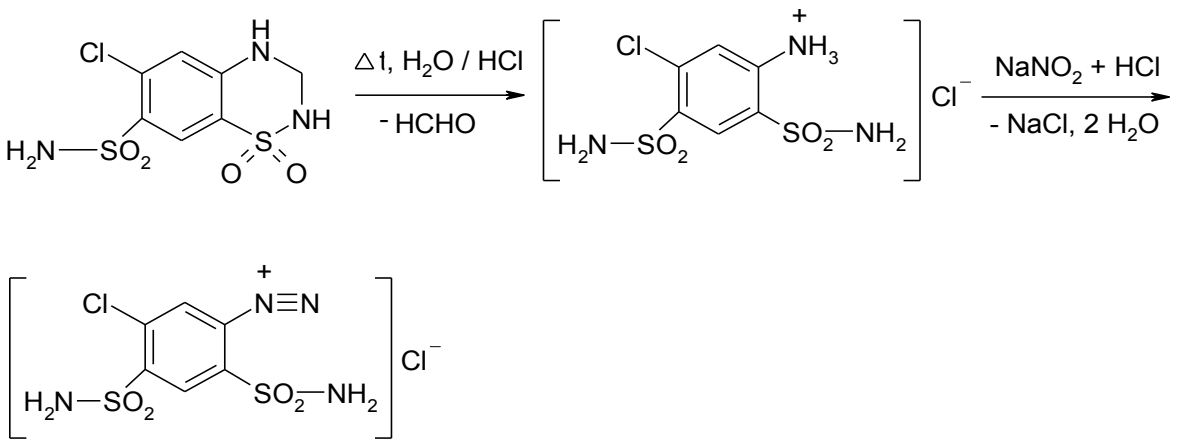
● Oznaczanie metodą azotynometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol hydrochlorotiazydu reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, następnie dodać 40 - 50 mL HCl (161 g/L) i ogrzewać pod chłodnicą zwrotną (przez 5 minut) w płomieniu palnika, oziębić i miareczkować powoli roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

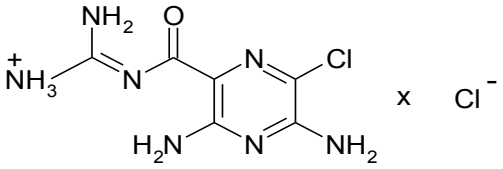
1 mL roztworu azotynu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada0.02977 g hydrochlorotiazydu



Hydrochlorotiazyd oznacza się również metodą chromatografii cieczowej [23] oraz metodą spektrofotometryczną.

AMILORIDI HYDROCHLORIDUM

Amilorydu chlorowodorek



$C_6H_9Cl_2N_7O$ m.cz. 266,1

Chlorowodorek 3,5-diamino-N-diaminometylideno-6-chloropirazyno-2-karboksamidu

Amiloryd jest pochodną pirazynoiloguanidyny, gdzie najbardziej zasadowym miejscem cząsteczki jest fragment guanidyny, której atom azotu ulega protonowaniu tworząc sole z kwasami, np. chlorowodorki. Chlorowodorek amilorydu można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku amilorydu reaguje z 1 molem NaOH.

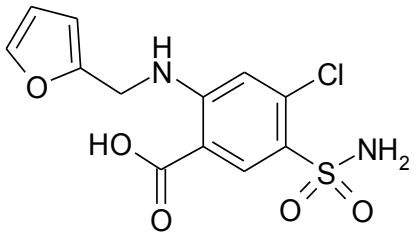
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02661 g chlorowodorku amilorydu.

FUROSEMIDUM

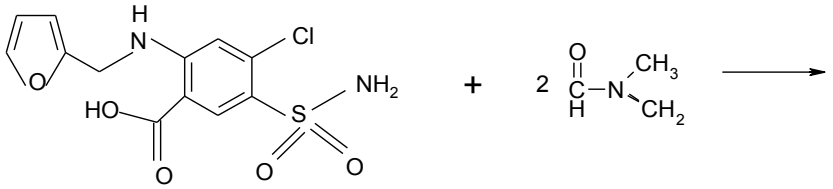
Furosemid

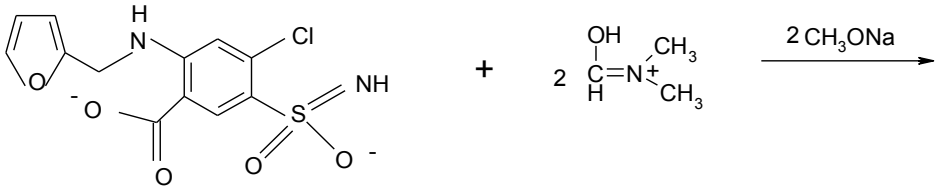


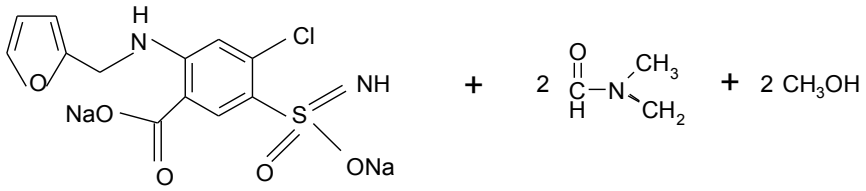
$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ m.cz. 330,7

Kwas 4-chloro-2-(furan-2-ylometyloamino)-5-sulfamoilobenzoesowy

Obecność wolnej grupy karboksylowej w cząsteczce furosemidu nadaje mu wyraźnie kwasowy charakter, dzięki czemu można go oznaczać alkalimetrycznie w środowisku wodnym. Grupa sulfonamidowa ma w tych warunkach bardzo słabe właściwości kwasowe i nie ma wpływu na przebieg oznaczenia. Obecność grupy karboksylowej i sulfonamidowej można wykorzystać do oznaczenia alkalimetrycznego w środowisku bezwodnym i wówczas 1 mol furosemidu reaguje z 2 molami CH_3 ONa.







E = 1/2 M

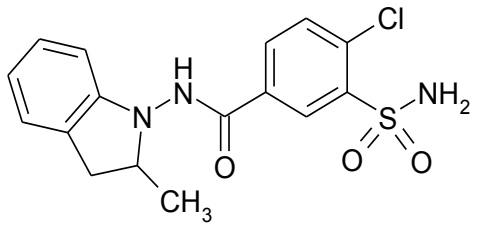
● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol furosemidu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,20g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL DMF. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, używając 0,2 mL roztworu błękitu bromotymolowego jako wskaźnika, do niebieskiego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03307 g furosemidu.
Do rozpuszczenia substancji można użyć uprzednio zobojętniony dimetyloformamid wobec błękitu bromotymolowego [19,20].

INDAPAMIDUM

Indapamid (Diuresin, Ipres long, Tertensif)



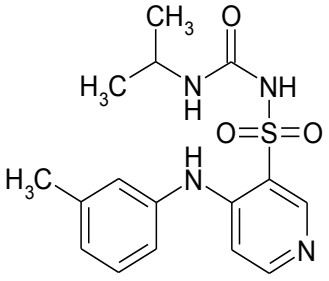
$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ m.cz. 365,8
4-Chloro-N-(2-metylo-2,3-dihydroindol-1-ilo)-3-sulfamoilobenzamid

Słaby charakter kwasowy indapamidu wynika z obecności grupy sulfonamidowej, co można wykorzystać do oznaczenia alkalimetrycznego środowisku bezwodnym, 1 mol indapamidu reaguje z 1 molem CH_3ONa.

- Indapamid oznacza się metodą spektrofotometryczną [23].

TORASEMIDUM

Torasemid (Diuver, Toramide, Trifas)



$C_{16}H_{20}N_4O_3S$ m.cz. 348,4
1-Izopropylo-3-[[4-[(3-metylofenylo)-amino]-pirydyn-3-ylo]-sulfonylo]-mocznik
1-[4-(3-Metyloanilino)-pirydyn-3-ylo]-sulfonylo-3-propan-2-ylo-mocznik

Torasemid można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując obecność zasadowego atomu azotu w pierścieniu pirydyny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol torasemidu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

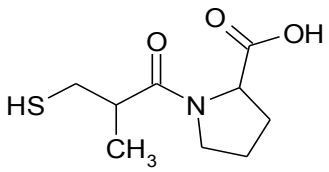
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03484 g torasemidu.

7.1.2 Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny – ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*) działają hipotensyjnie przez obniżenie naczyniowego oporu obwodowego w wyniku rozszerzenia naczyń. Mechanizm działania ACEI polega na zahamowaniu powstawania angiotensyny II – peptydu powodującego silny skurcz tętnic i stymulującego uwalnianie aldosteronu i adrenaliny. Dodatkowy mechanizm działania ACEI to zapobieganie rozkładowi przez konwertazę wazodilatacyjnego peptydu bradykininy. Inhibitory konwertazy nowszej generacji: ramipryl, perindopryl, chinapryl stosowane jako proleki, oprócz działania na osoczowy układ renina-angiotensyna działają hamująco również na tkankową formę tego układu, zlokalizowaną m.in. w śródbłonku naczyń. Główne zastosowanie ACEI w kardiologii to farmakoterapia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i choroby niedokrwiennej serca. Pod względem budowy chemicznej są w większości N-acylopochodnymi proliny.

CAPTOPRILUM

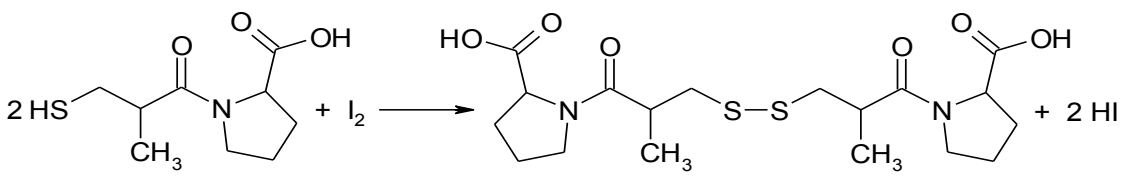
Kaptopryl



$C_9H_{15}NO_3S$ m.cz. 217,3

Kwas 1-(2-metylo-3-sulfanylopropanoilo)-pirolidyno-2-karboksylowy

Kaptopryl można oznaczyć metodą jodometryczną ze względu na obecność w cząsteczce grupy SH o właściwościach redukujących. Produktem reakcji utlenienia jest disulfid.



- Oznaczenie metodą jodometryczną [23].

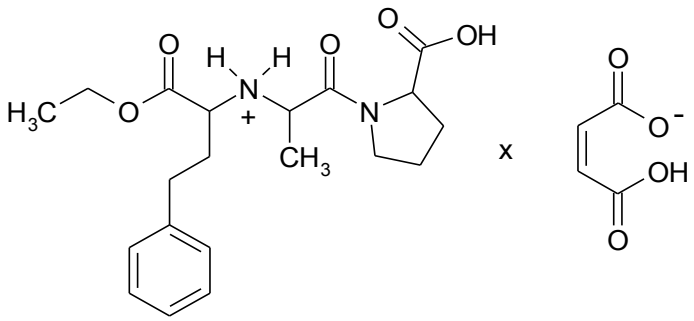
2 mole kaptoprylu reagują z 2 molami jodu atomowego.

Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL wody. Miareczkować roztworem jodu (0,05 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Użyć kombinowanej elektrody platynowej.
1 mL roztworu jodu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,02173 g kaptoprylu.

Obecność grupy karboksylowej można wykorzystać do oznaczenia alkalimetrycznego w środowisku wodnym, 1 mol związku reaguje z 1 molem NaOH.

ENALAPRILI MALEAS

Enalaprylu maleinian (Benalapril, Enarenal, Mapryl)

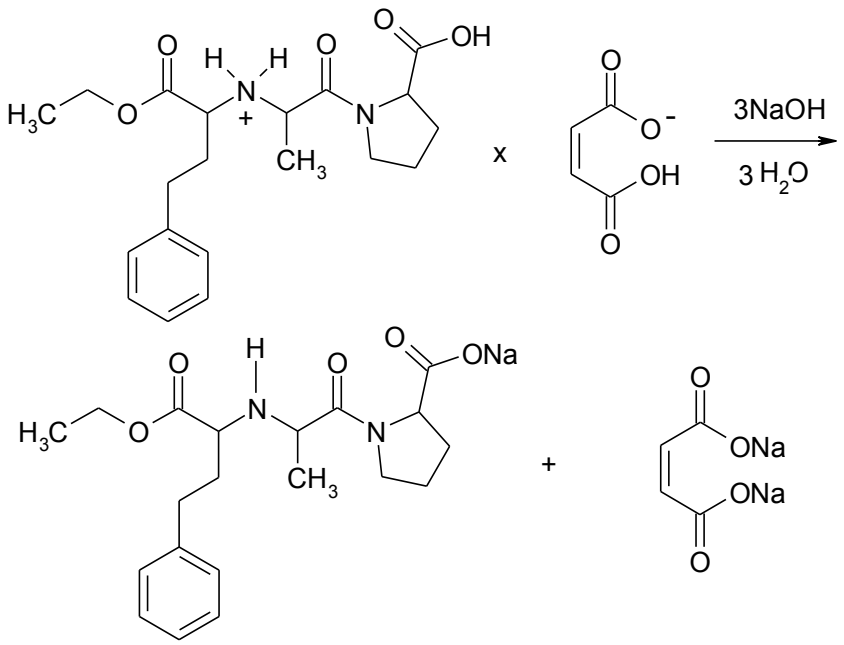


$C_{24}H_{32}N_2O_9$ m.cz. 492,5
Wodoromaleinian kwasu 1-[2-(1-etoksykarbonylo-3-fenyloprop-1-ylo)-amino-propanoilo]-pirolidyno-2-karboksylowego

Enalapryl wykazuje właściwości amfoteryczne. W lecznictwie stosowany jest w postaci wodoromaleinianu, który można oznaczyć alkalimetrycznie w środowisku wodnym.

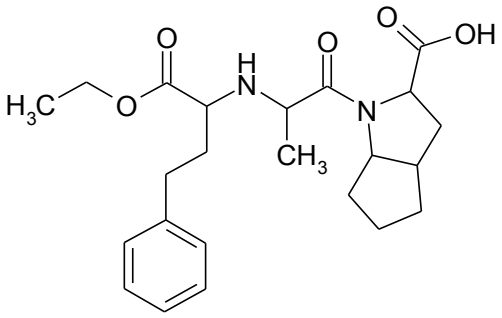
- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol wodoromaleinianu enalaprylu reaguje z 3 molami NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w wodzie pozbawionej dwutlenku węgla i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 30 mL. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Miareczkować do drugiego punktu przegięcia.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01642 g wodoromaleinianu enalaprylu.



RAMIPRILUM

Ramipryl (Axtil, Polpril, Tritace)



$C_{23}H_{32}N_2O_5$ m.cz. 416,5

Kwas 1-[2-[[1-(etoksykarbonylo)-3-fenylopropylo]-amino]-propanoilo]-2,3,3a,4,5,6a-heksahydro-1*H*,6*H*-cyklopenta[b]pirolo-2-karboksylowy

Ramipryl wykazuje właściwości amfoteryczne. Można go oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol ramiprylu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL metanolu i dodać 25 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

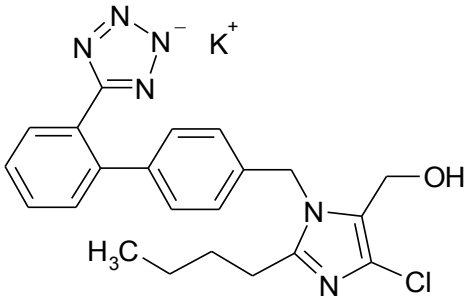
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04165 g ramiprylu.

7.1.3 Antagoniści receptora angiotensyny

Antagoniści receptora angiotensyny – ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*) tzw. sartany (losartan, walsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan) obniżają ciśnienie tętnicze przez blokadę receptora AT_1 pobudzanego przez angiotensynę II. W wyniku tego działania następuje rozszerzenie naczyń. Wskazania dla tej grupy leków są podobne jak dla inhibitorów konwertazy. Cząsteczki blokerów receptora AT_1 zawierają najczęściej fragment bifenylotetrazolu, a niektóre z nich, jak cząsteczka losartanu, zawierają pierścień imidazolu.

LOSARTANUM KALICUM

Losartan potasu (Cozaar, Lozap, Xartan)



$C_{22}H_{22}ClKN_3O$ m.cz. 461,0

5-[4'-[(2-Butylo-4-chloro-5-hydroksymetylo-1*H*-imidazol-1-ilo)-metylo]-bifenyl-2-ilo]-2*H*-tetrazol-2-id potasu

Sól potasowa 2-butylo-5-chloro-3-(4-(2-(2*H*-tetrazol-5-ilo)-fenylo)-benzylo)-imidazol-4-ilo)-metanolu

Losartan wykazuje właściwości amfoteryczne. Tworzy sole z kwasami i metalami alkalicznymi. W lecznictwie jest stosowany w postaci soli potasu. Atom azotu w poz. 1 pierścienia tetrazolu ze względu na ruchliwość wolnej pary elektronów może przyjąć ładunek dodatni i oddysocjować proton. Zasadowość cząsteczki wynika z obecności heterocyklicznych atomów azotu zdolnych do przyjęcia protonu. Losartan potasu można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol losartanu potasu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

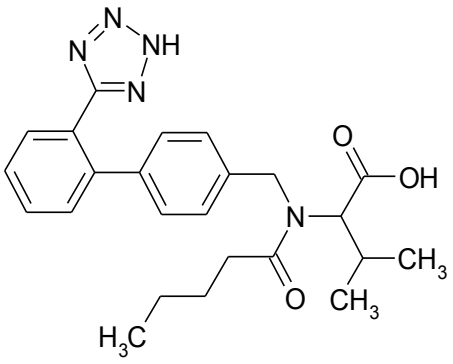
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 75 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i poddawać działaniu ultradźwięków przez 10 min. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02305 g losartanu potasu.

VALSARTANUM

Walsartan (Diovan, Tensart, Valsacor)



$C_{24}H_{29}N_5O_3$ m.cz. 435,5

Kwas 3-metylo-2-[N-pentanoilo-N-[[2'-(2*H*-tetrazol-5-ilo)-bifenyl-4-ilo]-metylo]-amino]-butanowy

Kwas 3-metylo-2-[pentanoilo-[[4-[2-(2*H*-tetrazoli-5-ilo)-fenylo]-metylo]-aminobutanowy

Walsartan wykazuje właściwości amfoteryczne. Kwasowość wynika z obecności grupy karboksylowej i atomu azotu w układzie heterocyklicznym, który oddaje swoją wolną parę elektronową do aromatycznego sekstetu elektronów, zasadowość cząsteczki wynika z obecności heterocyklicznego atomu azotu zdolnego do przyjęcia protonu. Związek można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym i wodnym oraz metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [82]

1 mol walsartanu reaguje z 2 molami wodorotlenku sodu

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0.22 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL DMF(w razie potrzeby podgrzać) i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM wobec tymoloftaleiny (10 kropli) do barwy ciemnoniebieskiej (barwa powinna się utrzymywać przez ok. 2 minuty).

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02178 g walsartanu

● Oznaczenie metodą alkacymetryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

1 mol walsartanu reaguje z 2 molami wodorotlenku sodu

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0.10 g substancji badanej, rozpuścić w 10.0 mL roztworu NaOH (0.1 mol/L)RM (w razie potrzeby ogrzać). Po ochłodzeniu miareczkować roztworem HCl (0,1 mol/L) RM wobec fenoloftaleiny do odbarwienia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02178 g walsartanu

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol walsartanu reaguje z 2 molami wodorotlenku tetrabutyloamoniowego.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,17 g substancji badanej, rozpuścić w 70 mL 2-propanolu. Miareczkować roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego w 2-propanolu (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wszystkie czynności prowadzić w atmosferze azotu.

1 mL roztworu metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02178 g walsartanu.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [82]

1 mol walsartanu reaguje z 2 molami metanolanu sodu

Wykonanie oznaczenia :

Odważyć dokładnie ok. 0.22 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL DMF (zobojętniony wobec błękitu tymolowego 6 kropli)- w razie potrzeby podgrzać. Po ostudzeniu miareczkować CH_3ONa (0,1 mol/L) RM do barwy zielonej.

1 mL roztworu metanolanu sodu (0,1mol/L) RM odpowiada 0,02178 g walsartanu.

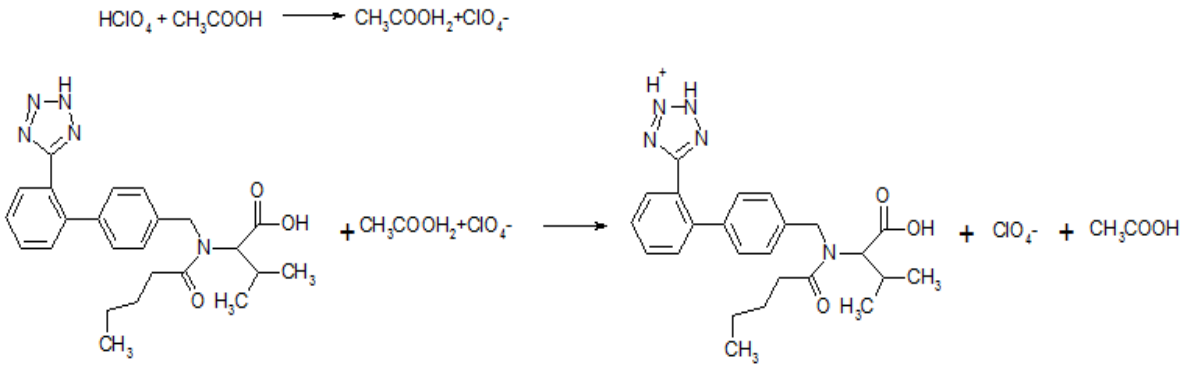
- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [82]

1 mol walsartanu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL bezwodnika kwasu octowego (ogrzewając). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wobec fioletu krystalicznego do zmiany barwy na żółtą.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04355 g walsartanu.

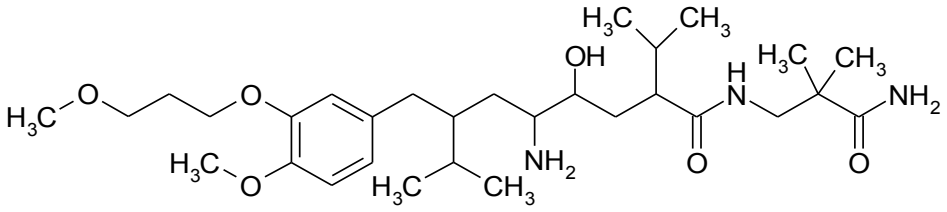


7.1.4 Inhibitory reniny

Pod wpływem enzymu proteolitycznego reniny, z jej białkowego substratu angiotensynogenu, uwalniany jest nieczynny wazopresyjnie dekapeptyd angiotensyna I. Następnie angiotensyna I jest przekształcana przez konwertazę w biologicznie aktywny oktapeptyd angiotensynę II, powodującą wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Inhibitory reniny hamują powstawanie angiotensyny I, przez co pośrednio blokują biosyntezę angiotensyny II. Działają hipotensyjnie rozkurczając naczynia.

ALISKIRENUM

Aliskiren (Rasilez, Tekturna)



$C_{30}H_{53}N_3O_6$ m.cz. 551,8

5-Amino-4-hydroksy-2-izopropylo-N-(2-karbamoilo-2-metylopropylo)-7-[4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)-benzylo]-8-metylononanamid

5-Amino-N-(3-amino-2,2-dimetylo-3-oksopropylo)-4-hydroksy-7-[[4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)-fenylo]-metylo]-8-metylo-2-propan-2-ylononanamid

Związek jest amidem o właściwościach zasadowych, które nadaje grupa aminowa alifatyczna I-rzędowa w poz. 5. Aliskiren może być stosowany w medycynie w postaci fumaranu.

- Aliskiren oznacza się metodą chromatografii cieczowej [75].

7.1.5 Blokery kanałów wapniowych

Blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia) hamują przepływ jonów wapnia przez wolne kanały typu L do wnętrza komórek mięśni gładkich naczyń tętniczych i kardiomiocytów. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia powoduje rozkurcz tętnic oraz zmniejszenie siły i częstotliwości skurczów serca, co prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi.

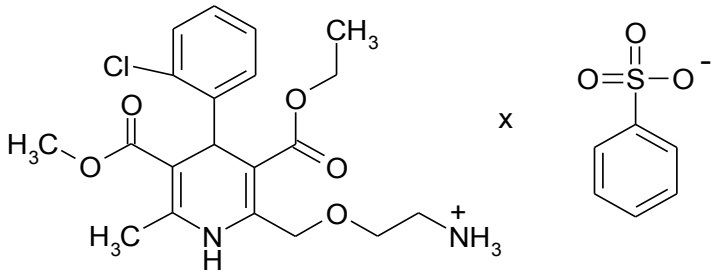
Klasyfikacja blokerów kanałów wapniowych pod względem budowy chemicznej:

- pochodne 1, 4-dihydropirydyny (nifedypina, felodypina, nimodypina, amlodypina),
- pochodne benzotiazepiny (diltiazem),
- pochodne fenyloalkiloaminy (werapamil).

Pochodne dihydropirydyny nie wykazują wpływu na czynność bioelektryczną serca. Z tego powodu nie mogą być stosowane w leczeniu arytmii. Diltiazem i werapamil działając depresyjnie na węzeł przedsionkowo-komorowy zmniejszają szybkość przewodzenia impulsów w układzie bodźcoprzewodzącym serca. Podstawowe zastosowanie blokerów kanałów wapniowych w kardiologii obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego (szczególnie pochodne dihydropirydyny), leczenie zaburzeń rytmu serca (werapamil i diltiazem), leczenie stabilnej choroby wieńcowej (oprócz krótkodziałających pochodnych dihydropirydyny). Niektóre pochodne dihydropirydyny działają korzystnie na krążenie mózgowe. Nimodypina jest stosowana w nagłych stanach neurologicznych jak udary mózgu, krwawienie podpajęczynówkowe.

AMLODIPINI BESILAS

Amlodypiny bezylan (Amlozek, Cardilopin, Norvasc)



$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ m.cz. 567,1

Benzenosulfonian 2-[(2-aminoetoksy)-metylo]-4-(2-chlorofenylo)-6-metylo-1,4-dihydropirydyno-3,5-dikarboksylanu 3-etylu-5-metylu

Amlodypina jest pochodną 1,4-dihydropirydyny. Wykazuje charakter zasadowy ze względu na obecność atomu azotu w alifatycznej grupie aminowej.

- Acydymetria w środowisku bezwodnym [88]

1 mol bezylanu amlodypiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g bezylanu amlodypiny. Rozpuścić w 20 mL 100% kwasu octowego. Dodać 0,5 mL 0,02% roztworu Sudanu III w 100% kwasie octowym. Miareczkować mianowanym kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) do zmiany barwy z malinowej na granatową. Wykonać próbę kontrolną.

1,0 mL $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05671 g bezylanu amlodypiny.

- Alkalimetria w środowisku wodnym [88]

1 mol bezylanu amlodypiny reaguje z 1 molem NaOH

Wykonanie oznaczenia

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g bezylanu amlodypiny. Rozpuścić w 20 mL metanolu, uprzednio zobojętnionego wobec wskaźnika. Dodać 0,5 mL 0,1% roztworu zieleni malachitowej w wodzie. Miareczkować mianowanym roztworem NaOH (0,1 mol/L) do zaniku niebieskiego zabarwienia.

1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05671 g bezylanu amlodypiny.

- Alkalimetria w środowisku wodnym [88]

Wykonanie oznaczenia

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji badanej do zlewki o pojemności 150 mL. Dodać 40 mL metanolu i 0,5 mL mianowanego kwasu solnego (0,1 mol/L) oraz dokładnie rozpuścić związek. Naczynie postawić na mieszadle magnetycznym i umieścić w nim elektrodę szklaną zespoloną, tak by była zanurzona w roztworze. Miareczkować mianowanym roztworem NaOH (0,1 mol/L), w ilości po 0,1 mL, dokładnie obserwując wskaźnik potencjometru (pierwszy skok potencjału wskazuje na zobojętnienie dodanego kwasu solnego). Kontynuować analizę, dodając małymi porcjami zasadę do roztworu badanego, notując przy

tym zmiany potencjału elektrody i wyznaczając PK. Odczytać objętość titranta pomiędzy dwoma skokami potencjału.
1,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05671 g bezylanu amlodypiny.

- Alkalimetrie w środowisku bezwodnym [88]

1 mol bezylanu amlodypiny reaguje z 1 molem metanolanu sodu

Wykonanie oznaczenia

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g bezylanu amlodypiny. Rozpuścić w 20 mL DMF, uprzednio zobojętnionego wobec wskaźnika. Dodać 0,5 mL 0,3% roztworu błękitu tymolowego w metanolu. Miareczkować mianowanym roztworem metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM do pojawienia się niebieskiego zabarwienia, utrzymującego się kilka sekund.
1,0 mL CH_3ONa (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05671 g bezylanu amlodypiny.

- Metoda spektrofotometryczna w świetle UV [88]

Wyznaczenie analitycznej długości fali

Odważyć dokładnie 0,1 g bezylanu amlodypiny, a następnie substancję przenieść ilościowo do kolby miarowej o pojemności 100,0 mL i rozpuścić w metanolu **(roztwór podstawowy)**. Z tak przygotowanego roztworu pobrać 1,0 mL, przenieść do kolby miarowej o pojemności 50,0 mL i uzupełnić metanolem. Wykreślić widmo w zakresie 200-400 nm, oraz wyznaczyć analityczną długości fali.

Wykreślenie krzywej wzorcowej

Z **roztworu podstawowego** pobrać:

1. 0,1 mL
2. 0,25 mL
3. 0,50 mL
4. 0,75 mL
5. 1,00 mL

przenieść do kolb miarowych o pojemności 50,0 mL, uzupełnić metanolem i poddać analizie spektrofotometrycznej przy wyznaczonej długości fali.

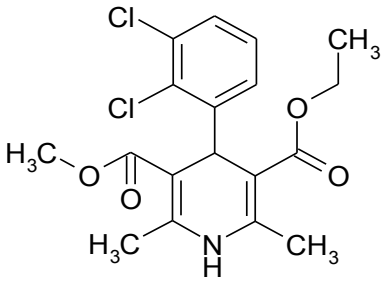
Oznaczenie substancji o nieznanej zawartości bezylanu amlodypiny.

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej i rozpuścić w kolbie miarowej poj. 100,0 mL w metanolu. Z tego roztworu pobrać 0,5 ml i uzupełnić metanolem do 50,0 mL. Zmierzyć absorpcję i odczytać stężenie z krzywej wzorcowej.

- Bezylan amlodypiny oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

FELODIPINUM

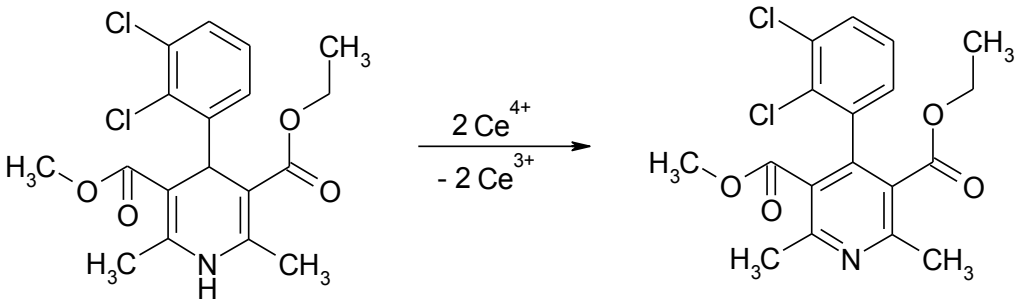
Felodypina (Plendil)



$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ m.cz. 384,3

4-(2,3-Dichlorofenylo)-2,6-dimetylo-1,4-dihydropirydyno-3,5-dikarboksylan 3-etylu-5-metylu

Felodypina jest pochodną 1,4-dihydropirydyny. Pierścień dihydropirydynowy łatwo ulega utlenieniu do pirydynowego, dlatego felodypinę można oznaczyć cerometrycznie, stosując jako utleniacz siarczan ceru(IV) w środowisku kwasowym.



- Oznaczenie metodą cerometryczną [23].

1 mol felodypiny reaguje z 2 molami $Ce(SO_4)_2$.

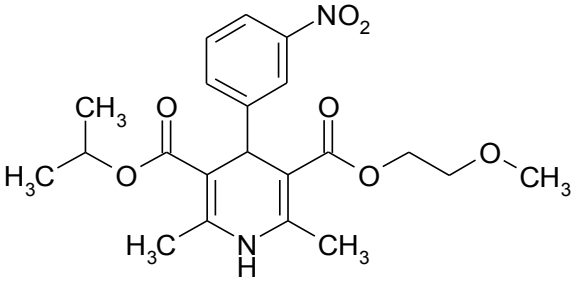
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,16 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 25 mL 2-metylo-2-propanolu i w 25 mL $HClO_4$ (100,46 g/L). Dodać 0,05 mL roztworu ferroiny i miareczkować roztworem $Ce(SO_4)_2$ (0,1 mol/L) RM do zaniku różowego zabarwienia. Pod koniec miareczkowania roztwór titranta do dawać powoli.

1 mL roztworu siarczanu ceru(IV) (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01921 g felodypiny.

NIMODIPINUM

Nimodypina (Nimotop)



$C_{21}H_{26}N_2O_7$ m.cz. 418,4

2,6-Dimetylo-4-(3-nitrofenylo)-1,4-dihydropirydyno-3,5-dikarboksylan 3-(2-metoksy-etylu)-5-propan-2-ylu

Nimodypina jest pochodną 1,4-dihydropirydyny. Pierścień dihydropirydynowy łatwo ulega utlenieniu do pirydynowego, pod wpływem siarczanu ceru(IV) w środowisku kwasowym.

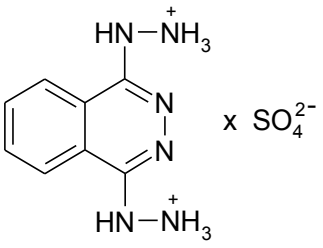
● Oznaczenie metodą cerometryczną [23].
1 mol nimodypiny reaguje z 2 molami $Ce(SO_4)_2$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,18 g substancji badanej, rozpuścić łagodnie ogrzewając w mieszaninie 25 mL 2-metylo-2-propanolu i w 25 mL $HClO_4$ (100,46 g/L). Dodać 0,1 mL roztworu ferroiny i miareczkować roztworem $Ce(SO_4)_2$ (0,1 mol/L) RM do zaniku różowego zabarwienia. Pod koniec miareczkowania roztwór titranta dodawać powoli. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu siarczanu ceru(IV) (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02092 g nimodypiny.

7.1.6 Leki bezpośrednio rozszerzające tętniczki

Pochodne hydrazynoftalazyny (hydralazyna, dihydralazyna, todralazyna (binazin)) działają hipotensyjnie przez obniżenie naczyniowego oporu obwodowego. Hydralazyna i dihydralazyna mają również zastosowanie w niewydolności serca.

DIHYDRALAZINI SULFAS

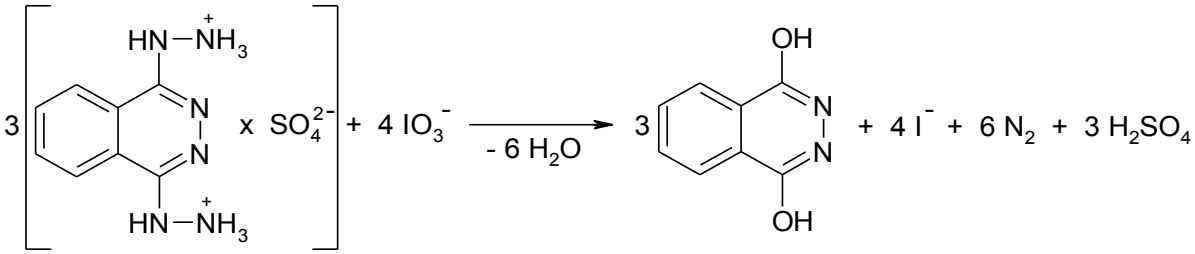
Dihydralazyny siarczan



$C_8H_{12}N_6O_4S$ m.cz. 288,3
Siarczan (ftalazyn-1,4-diylo)-dihydrazyny
Siarczan (4-hydrazynoftalazyn[-1-ylo)-hydrazyny

Obecność dwóch grup hydrazynowych nadaje cząsteczce dihydralazyny charakter zasadowy. Grupy hydrazynowe łatwo ulegają utlenieniu do wolnego azotu oraz pod wpływem kwasu azotowego(III) tworzą azydki. Te właściwości zostały wykorzystane do oznaczania siarczanu dihydralazyny metodami redoksymetrycznymi oraz azotynometryczną.

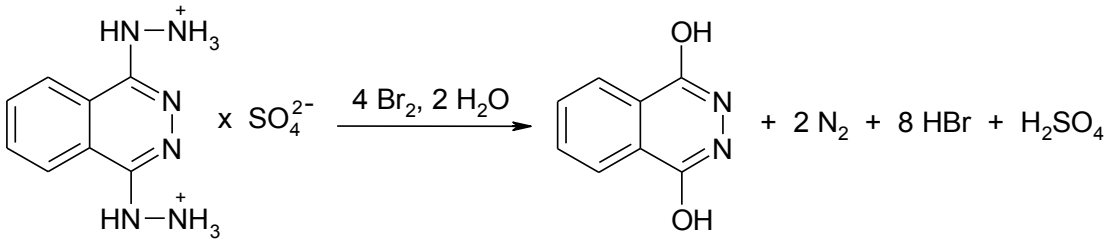
● Oznaczenie metodą redoksymetryczą [23].
1 mol siarczanu dihydralazyny reaguje z 4 molami KIO_3.



Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,06 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL wody. Dodać 35 mL HCl (425 g/L) i miareczkować powoli roztworem KIO_3 (0,05 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie, używając kalomelowej elektrody odniesienia i platynowej elektrody wskaźnikowej.
1 mL roztworu jodanu(V) potasu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,007208 g siarczanu dihydralazyny.

- Oznaczenie metodą bromianometryczną [21].

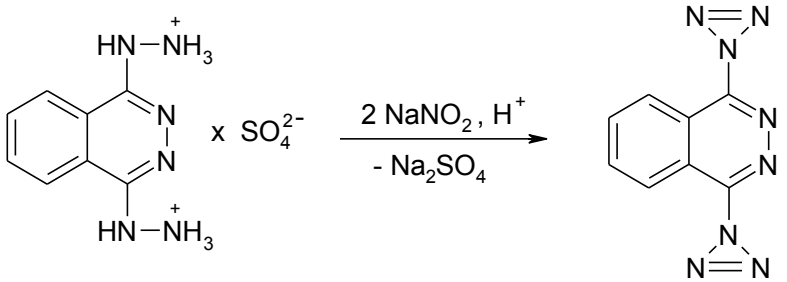
1 mol siarczanu dihydralazyny reaguje z 8 molami bromu atomowego.



Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji badanej do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem, rozpuścić ogrzewając do temp. 50-60°C w 20 mL HCl (105 g/L), ochłodzić, dodać 5 g KBr i mieszać do rozpuszczenia. Dodać 20,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM i pozostawić 15 min. chroniąc od światła. Dodać 10 mL roztworu KI (100 g/L) i po 5 min. uwolniony jod odmiareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 mL roztworu skrobi. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,003604 g siarczanu dihydralazyny.

- Oznaczenie metodą azotynometryczną [27].

1 mol siarczanu dihydralazyny reaguje z 2 molami $NaNO_2$.



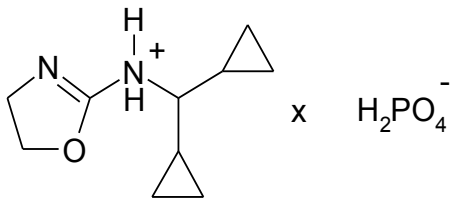
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej do kolby stożkowej, rozpuścić w 100 mL wody, dodać 20 mL HCl (105 g/L) i miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM do chwili, gdy kropla titranta zabarwi papierek jodoskrobiowy na niebiesko.
1 mL roztworu azotynu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0, 01442 g siarczanu dihydralazyny.

7.1.7 Agoniści receptora imidazolowego

Leki hamujące aktywność układu współczulnego działające ośrodkowo, przez pobudzenie receptorów imidazolowych I_1 oraz receptorów α_2 w mózgu. Rylmenidyna i moksonidyna działają hipotensyjnie przez rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwolnienie pracy serca.

RILMENIDINI DIHYDROGENOPHOSPHAS

Rylmenidyny diwodorofosforan (Tenaxum)



$C_{10}H_{19}N_2O_5P$ m.cz. 278,2
Diwodorofosforan N-(dicyklopropylometylo)-4,5-dihydro-1,3-oksazolo-2-aminy

Rylmenidyna ma charakter zasadowy ze względu na obecność II-rzędowej grupy aminowej. Stosowana jest w postaci diwodorofosforanu. Rylmenidynę można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol diwodorofosforanu rylmenidyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02782 g diwodorofosforanu rylmenidyny.

7.2 Leki stosowane w stanach obniżonego ciśnienia

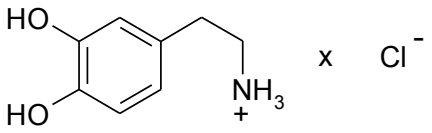
Leki hipertoniczne (podwyższające ciśnienie krwi) stosowane są najczęściej we wlewach dożylnych w stanach niedociśnienia często zagrażających życiu, jak: wstrząs, zapaść w następstwie zaburzeń naczynioruchowych, hipotonia ortostatyczna, stany niedociśnienia po zabiegach chirurgicznych i urazach, ciężka niewydolność serca prowadząca do wstrząsu kardiogennego. Najczęściej w tych

przypadkach stosuje się leki pobudzające układ współczulny: α_1-adrenomimetyki i β_1-adrenomimetyki, które podwyższają ciśnienie tętnicze krwi przez powodowanie skurczu naczyń i pobudzenie pracy serca (wzrost pojemności minutowej). Adrenalina, noradrenalina i midodryna zostały opisane w rozdziale 6.

Dobutamina działa pobudzająco na receptor β_1 serca, podobnie dopamina, która w większych dawkach pobudza również receptor α. Zaletą dopaminy jest działanie rozszerzające naczynia nerkowe i zwiększenie przepływu krwi przez nerki w wyniku pobudzenia receptora dopaminowego, co jest szczególnie korzystne w leczeniu wstrząsu.

DOPAMINI HYDROCHLORIDUM

Dopaminy chlorowodorek



$C_8H_{12}ClNO_2$ m.cz. 189,6

Chlorowodorek 4-(2-aminoetylo)-benzeno-1,2-diolu

Dopamina jest katecholoaminą (pochodna 2-fenyloetyloaminy). Ze względu na właściwości amfoteryczne może być oznaczana acydymetrycznie. Stosowana jest w postaci soli.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

  1 mol chlorowodorku dopaminy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

  Wykonanie oznaczenia:

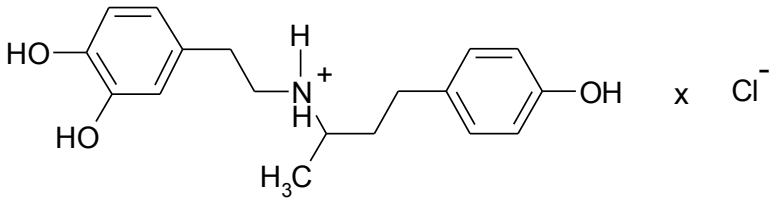
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej rozpuścić w 10 mL HCOOH (1,22 kg/L). Dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. W celu uniknięcia przegrzania środowiska reakcji, mieszać dokładnie przez cały czas i zakończyć miareczkowanie natychmiast po osiągnięciu PK.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01896 g chlorowodorku dopaminy.

Oznaczenie można też wykonać po dodaniu 5 mL roztworu octanu rtęci(II) [21].

DOBUTAMINI HYDROCHLORIDUM

Dobutaminy chlorowodorek (Dobutrex)



$C_{18}H_{24}ClNO_3$ m.cz. 337,9

Chlorowodorek 4-[2-[[3-(4-hydroksyfenylo)-1-metylopropylo]-amino]-etylo]-benzeno-1,2-diolu

Chlorowodorek 4-[2-[4-(4-hydroksyfenylo)-butan-2-yloamino]-etylo]-benzeno-1,2-diolu

Dobutamina jest związkiem amfoterycznym, pochodną dopaminy. Zawiera w cząsteczce II-rzędową grupę aminową i grupy fenolowe. Jest stosowana w postaci rozpuszczalnego w wodzie chlorowodorku. Można ją oznaczyć acydymetrycznie w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku dobutaminy reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL HCOOH (1,22 kg/L). Dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. W celu uniknięcia przegrzania środowiska reakcji, mieszać dokładnie przez cały czas i zakończyć miareczkowanie natychmiast po osiągnięciu PK.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03379 g chlorowodorku dobutaminy.

7.3 Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca

Leki przeciwniedokrwienne stosowane w chorobie niedokrwiennej serca (choroba wieńcowa) zmniejszają zużycie tlenu przez mięsień sercowy (zwalniając czynność serca lub zmniejszając jego kurczliwość), bądź zwiększają ukrwienie mięśnia sercowego wywołując rozkurcz tętnic wieńcowych. W kardiologii stosowane są cztery podstawowe grupy leków przeciwniedokrwiennych:

- azotany organiczne,
- β-blokery (opisane w rozdz. 6),
- blokery kanałów wapniowych (opisane na str. 186),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (opisane na str. 180).

Mechanizm działania β-blokerów w chorobie wieńcowej polega na zmniejszeniu pracy serca i obniżeniu zużycia tlenu wskutek blokady receptora β_1. Blokery kanałów wapniowych powodują rozszerzenie tętnic wieńcowych i zwiększenie przepływu krwi. Jednocześnie obniżają zapotrzebowanie mięśnia serca na tlen przez zmniejszenie oporu obwodowego w tętnicach. Inhibitory konwertazy zmniejszają opór obwodowy w krążeniu tętniczym i żylnym, przez co odciążają serce.

W farmakoterapii choroby wieńcowej oprócz podstawowych leków przeciwniedokrwiennych stosuje się:

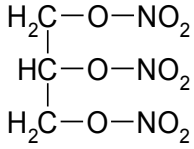
- leki hipolipemiczne
  - statyny (symwastatyna, rozuwastatyna),
  - inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib),
  - fibraty (klofibrat, gemfibrozil),
- leki przeciwzakrzepowe (rywaroksaban, dabigatran)
  - leki antytrombinowe (enoksaparyna, fondaparynuks),
  - leki przeciwpłytkowe (klopidogrel),
  - leki fibrynolityczne (alteplaza),
- leki cytoprotekcyjne (trimetazydyna),
- blokery kanału I_f (iwabradyna).

7.3.1 Azotany organiczne

Azotany organiczne (nitraty): triazotan glicerolu (nitrogliceryna), mono- i diazotan izosorbidu są donorami NO (tlenku azotu). Wskutek rozszerzenia naczyń żylnych powodują zmniejszenie napływu krwi do serca i w konsekwencji zmniejszają zapotrzebowanie serca na tlen. Ponadto rozszerzają tętnice wieńcowe.

GLYCEROLI TRINITRATIS

Glicerolu triazotan (Nitrocard, Nitromint, Sustonit)



$C_3H_5N_3O_9$ m.cz. 227,1

Triazotan propano-1,2,3-triylu

Azotan 1,3-dinitrooksypropan-2-ylu

Triazotan glicerolu (nitrogliceryna) jest estrem o charakterze obojętnym.

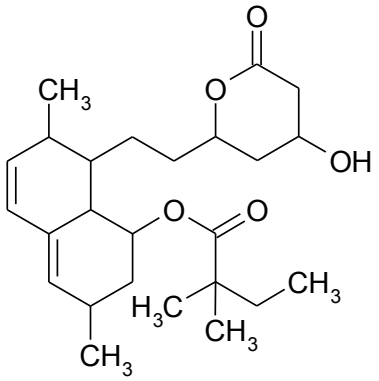
- Oznaczany jest metodą spektrofotometryczną [23].

7.3.2 Leki hipolipemiczne

Statyny działają przeciwmiażdżycowo, są stosowne w hiperlipidemiach. Zmniejszają biosyntezę cholesterolu wskutek inhibicji reduktazy HMG-CoA (3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A). Symwastatyna jest stosowna w postaci proleku i po hydrolizie pierścienia laktonowego jest przekształcana w kwasową formę aktywną.

SIMVASTATINUM

Symwastatyna (Simvacor, Simvasterol, Zocor)



$C_{25}H_{38}O_5$ m.cz. 418,6

2,2-Dimetylobutanian 8-[2-(4-hydroksy-6-okso-2,3,4,5-tetrahydro-2*H*-piran-2-ylo)-etylo]-3,7-dimetylo-1,2,3,7,8,8a-heksahydronaftalen-1-ylu

2,2-Dimetylobutanian 8-[2-(4-hydroksy-6-oksooksan-2-ylo)-etylo]-3,7-dimetylo-1,2,3,7,8,8a-heksahydronaftalen-1-ylu
Związek jest estrem, pochodnym butanianu naftylu zawierającym pierścień laktonowy.

- Symwastatyna jest oznaczana metodą chromatografii cieczowej [23].
- Oznaczanie metodą alkacymetryczną [89]

1 mol symwastatyny reaguje z 1 molem NaOH.

Odważyć dokładnie około 0,25 g symwastatyny. Rozpuścić w 15 mL metanolu, dodać 20 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM. Ogrzewać 10 minut na łaźni wodnej. Ochłodzić. Miareczkować kwasem solnym (0,1 mol/L) RM wobec błękitu tymolowego do amiany zabarwienia na żółte. Miareczkowanie można prowadzić również wobec roztworu kurkuminy.

1 mL NaOH (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,0418 g symwastatyny.

- Oznaczanie metodą bromianometryczną [89]

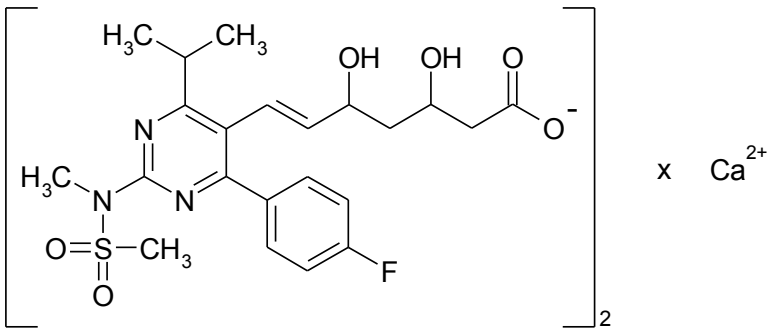
1 mol symwastatyny reaguje z 4 molami bromu atomowego.

Odważyć dokładnie około 0,3 g symwastatyny do kolby z doszlifowanym korkiem. Rozpuścić w 10 mL metanolu. Dodać 8 ml HCl (281 g/L), 1 g KBr i 1 mL roztworu oranżu metylowego OD. Miareczkować roztworem bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na jasnożółte. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,01046 g symwastatyny.

ROSUVASTATINUM CALCICUM

Rozuwastatyna wapnia (Crestor, Roswera, Zahron)



$C_{44}H_{54}F_2N_6O_{12}S_2Ca$ m.cz. 1001
7-[4-(4-Fluorofenylo)-2-(N-metylometylosulfonamido)-6-izopropylopirymidyn-5-ylo]-3,5-dihydroksyhept-6-enian wapnia

Rozuwastatyna ma właściwości amfoteryczne. W cząsteczce występują grupa karboksylowa i zasadowe atomy azotu w pierścieniu pirymidyny. Rozuwastatyna jest stosowana w lecznictwie w postaci soli wapnia.

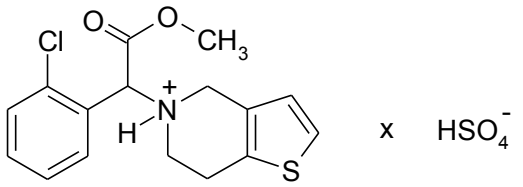
● Rozuwastatynę wapnia oznacza się metodą chromatografii cieczowej [47].

7.3.3 Leki przeciwpłytkowe (antyagregacyjne)

Leki przeciwpłytkowe hamują agregację trombocytów i zapobiegają powstawaniu zakrzepów. Leki antyagregacyjne wykazują różne mechanizmy działania. Kwas acetylosalicylowy (ASA) (opisany w rozdz. 3) hamuje powstawanie tromboksanu (TXA_2), substancji silnie aktywującej płytki krwi. Inną grupę inhibitorów agregacji trombocytów stanowią blokery receptora glikoproteinowego GPIIb/IIIa (abciksimab, eptifibatyd, tirofiban). Odrębny mechanizm działania przeciwpłytkowego wykazują klopidogrel i tiklopidyna. Leki te są antagonistami receptora adenozynodifosforanu (ADP) rozmieszczonego na trombocytach. Klopidogrel jest najczęściej stosowany w ostrym zespole wieńcowym oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej po zawałach serca i po wszczepieniu stentów naczyniowych.

CLOPIDOGRELI HYDROGENOSULFAS

Klopidogrelu wodorosiarczan (Areplex, Plavix, Zyllt)



$C_{16}H_{18}Cl\,NO_6S_2$ m.cz. 419,9

Wodorosiarczan 2-(2-chlorofenylo)-2-(6,7-dihydro-4*H*-tieno[3,2-c]pirydyn-5-ylo)-octanu metylu

Klopidogrel jest pochodną tienopirydyny. Wykazuje charakter zasadowy ze względu na obecność zasadowego atomu azotu w pierścieniu piperydyny. W lecznictwie jest stosowany w postaci wodorosiarczanu. Wodorosiarczan klopidogrelu może być oznaczany alkalimetrycznie.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol wodorosiarczanu klopidogrelu reaguje z 2 molami NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,16 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 10 mL acetonu, 10 mL metanolu i 30 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Podczas miareczkowania może tworzyć się osad.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02099 g wodorosiarczanu klopidogrelu.

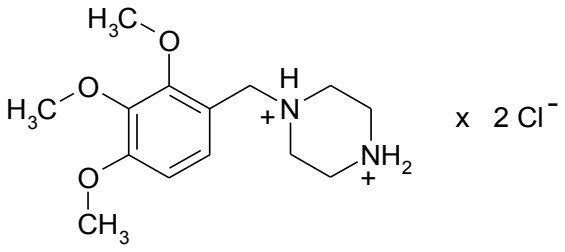
7.3.4 Leki cytoprotekcyjne

Trimetazydyna działa na energetyczne procesy metaboliczne wewnątrz kardiomiocytów. Jest inhibitorem tiolazy 3-ketoacylokoenzymu A, przez co częściowo hamuje β-oksydację kwasów tłuszczowych oraz pośrednio stymuluje oksydację

glukozy w sercu. Przemiany te prowadzą do oszczędniejszego zużywania tlenu i zmniejszenia wewnątrzkomórkowej kwasicy metabolicznej.

TRIMETAZIDINI DIHYDROCHLORIDUM

Trimetazydyny dichlorowodorek (Preductal)



$C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$ m.cz. 339,3

Dichlorowodorek 1-(2,3,4-trimetoksybenzylo)-piperazyny

Trimetazydyna jest pochodną piperazyny. Dwa zasadowe atomy azotu w pierścieniu piperazyny łatwo ulegają protonowaniu w reakcji z kwasem solnym, tworząc dichlorowodorek. Trimetazydyna jest stosowana w postaci dichlorowodorku, który można oznaczać acydymetrycznie środowisku bezwodnym i argentometrycznie.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii leków].

1 mol dichlorowodorku trimetazydyny reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec zieleni malachitowej do zmiany zabarwienia na zielone.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,016965 g dichlorowodorku trimetazydyny.

● Oznaczenie metodą argentometryczną [23].

1 mol dichlorowodorku trimetazydyny reaguje z 2 molami $AgNO_3$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,12 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL wody. Dodać 1 mL HNO_3 (904 g/L) i miareczkować roztworem $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01696 g dichlorowodorku trimetazydyny.

7.4 Leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca

Leki antyarytmiczne modyfikują zaburzenia bioelektryczne dotyczące powstawania impulsów w mięśniu serca lub ich przewodzenia w układzie bodźcoprzewodzącym. Stabilizują pod względem bioelektrycznym błony kardiomiocytów przez wpływ na transport Na^+, K^+, Ca^{2+} w celu przywrócenia równowagi jonowej i fizjologicznego czasu trwania potencjału czynnościowego w ogniskach patologicznych. Punktem uchwytu działania farmakologicznego tych leków

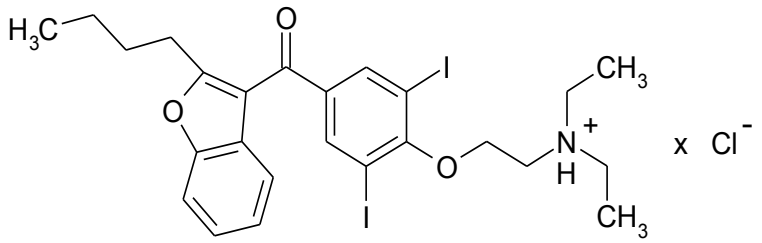
są odpowiednie kanały jonowe lub w przypadku leków działających na autonomiczny układ nerwowy receptory β_1-adrenergiczne lub M_2-cholinergiczne w węźle zatokowym. Najczęściej stosowanym kryterium podziału leków antyarytmicznych jest ich mechanizm działania.

Klasyfikacja leków antyarytmicznych:

- β-adrenomimetyki (izoprenalina) (opisane w rozdz. 6) stosowane w bradykardii i blokach przedsionkowo-komorowych.
- cholinolityki (atropina, bromek ipratropium) (opisane w rozdz. 6 i 9) stosowane w bradykardii i blokach przedsionkowo-komorowych.
- β-adrenolityki (opisane w rozdz. 6) stosowane w tachykardii i innych najczęściej nadkomorowych arytmiach, np. migotaniu przedsionków.
- blokery kanałów wapnia (werapamil, diltiazem) skuteczne w częstoskurczach nadkomorowych.
- blokery kanałów sodowych (chinidyna, lidokaina (opisana w rozdz. 4), propafenon, flekainid, meksyletyna).
- blokery kanałów potasowych (amiodaron, dronedaron, ibutylid).
- inne: digoksyna, adenozyna, siarczan magnezu.

AMIODARONI HYDROCHLORIDUM

Amiodaronu chlorowodorek (Cordarone, Opacorden)



$C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$ m.cz. 682,0

Chlorowodorek (2-butylo-1-benzofuran-3-ylo)-[4-[2-(dietyloamino)-etoksy]-3,5-dijodo-fenylo]-metanonu

Amiodaron jest związkiem jodoorganicznym zawierającym III-rzędową grupę aminową alifatyczną. Chlorowodorek amiodaronu można oznaczać metodą alkalimetryczną.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku amiodaronu reaguje z 1 molem NaOH.

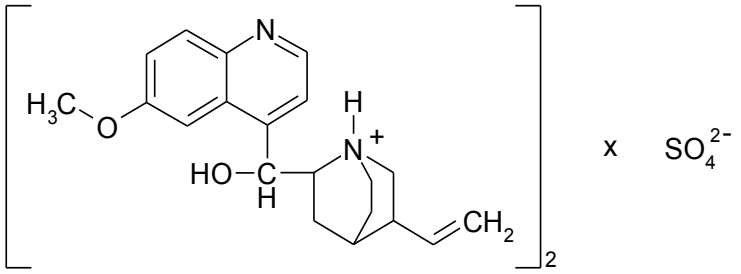
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,60 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 75 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,06818 g chlorowodorku amiodaronu.

CHINIDINI SULFAS

Chinidyny siarczan (Quinidin durules)



$C_{40}H_{50}N_4O_8S$ m.cz. 747,0

Siarczan (5-etenylo-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-ylo)-(6-metoksychinolin-4-ylo)-metanolu

Chinidyna zbudowana jest z dwóch pierścieni heterocyklicznych chinoliny i chinuklidyny (1-azabicyklo[2.2.2]oktan) połączonych mostkiem hydroksyl-metylenowym. Ma właściwości zasadowe. Atom azotu pierścienia chinuklidyny jest bardziej zasadowy od azotu pierścienia chinolinowego. Siarczan chinidyny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Ze względu na obecność podstawnika winylowego w poz. 5 pierścienia chinuklidyny związek można oznaczać bromianometrycznie.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol siarczanu chinidyny reaguje z 3 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu naftolobenzeiny (0,15 mL) do zielonego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02490 g siarczanu chinidyny.

Oznaczenie można wykonać rozpuszczając substancję w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), miareczkując wobec roztworu zieleni brylantowej (0,15 mL) do żółtego zabarwienia [21].

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym .

[metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

1 mol siarczanu chinidyny reaguje z 3 molami $HClO_4$.

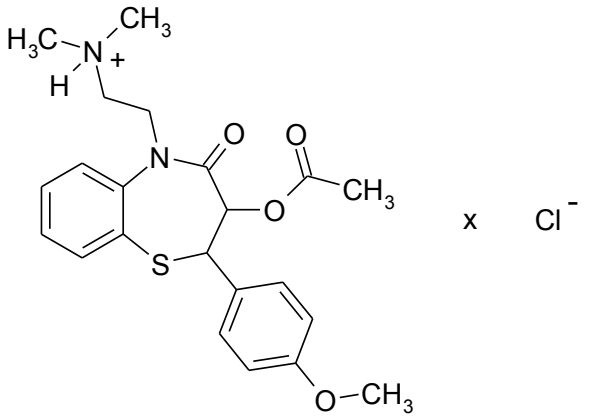
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, dodać 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 5 mL bezwodnika kwasu octowego (dobrze wymieszać i ogrzewać na łaźni wodnej przez 2-3 minuty). Po ostudzeniu miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec zieleni malachitowej (5 kropli) do zmiany barwy z turkusowej na zieloną. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02490 g siarczanu chinidyny.

DILTIAZEMI HYDROCHLORIDUM

Diltiazemu chlorowodorek (Dilzem, Oxycardil)



$C_{22}H_{27}ClN_2O_4S$ m.cz. 451,0

Chlorowodorek octanu 5-(2-dimetyloaminoetylo)-2-(4-metoksyfenylo)-4-okso-2,3-dihydro-1,5-benzotiazepin-3-ylu

Ze względu na obecność III-rzędowej alifatycznej grupy aminowej chlorowodorek diltiazemu można oznaczać metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku diltiazemu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

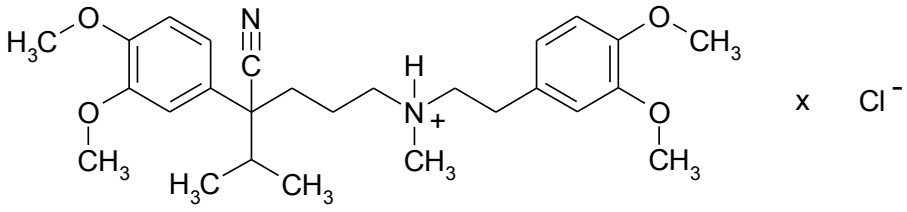
Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 2 mL HCOOH (1,22 kg/L) i 60 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04510 g chlorowodorku diltiazemu.

Oznaczenie można też wykonać po dodaniu 10 mL roztworu octanu rtęci(II) [21].

VERAPAMILI HYDROCHLORIDUM

Werapamilu chlorowodorek (Isoptin, Staveran)



$C_{27}H_{39}ClN_2O_4$ m.cz. 491,1

Chlorowodorek 2-(3,4-dimetoksyfenylo)-5-[N-metylo-N-[2-(3,4-dimetoksyfenylo)-etylo]-amino]-2-izopropylopentanonitrylu

Chlorowodorek 2-(3,4-dimetoksyfenylo)-5-[2-(3,4-dimetoksyfenylo)-etylo]-metylo-amino]-2-propan-2-ylopentanonitrylu

Werapamil ma właściwości zasadowe ze względu na obecność III-rzędowej grupy aminowej i dlatego można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku

bezwodnym. Werapamil jest stosowany w postaci chlorowodorku. Chlorowodorek werapamilu można również oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku werapamilu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L) i dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Zmierzyć objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04911 g chlorowodorku werapamilu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [71].

1 mol chlorowodorku werapamilu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

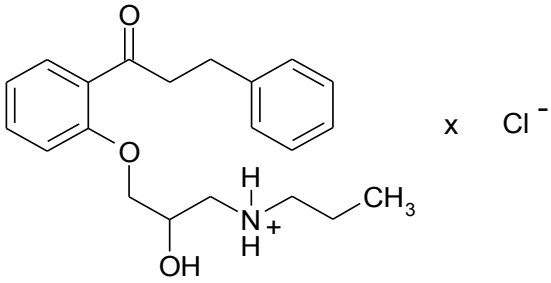
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II), 5 mL bezwodnika kwasu octowego, dodać 0,1 mL roztworu naftolobenzeiny i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zielonego zabarwienia lub PK wyznaczyć potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04911 g chlorowodorku werapamilu.

PROPAFENONI HYDROCHLORIDUM

Propafenonu chlorowodorek (Polfenon, Rytmonorm)



$C_{21}H_{28}ClNO_3$ m.cz. 377,9

Chlorowodorek 1-[2-[2-hydroksy-3-(propyloamino)-propoksy]-fenylo]-3-fenylopropan-1-onu

Chlorowodorek propafenonu ze względu na obecność II-rzędowej grupy aminowej można oznaczać acydymetrycznie w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol chlorowodorku propafenonu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 2 mL HCOOH (1,22 kg/L). Dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną. W celu uniknięcia przegrzania podczas miareczkowania, mieszać dokładnie przez cały czas i zakończyć miareczkowanie natychmiast po osiągnięciu PK.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03779 g chlorowodorku propafenonu.

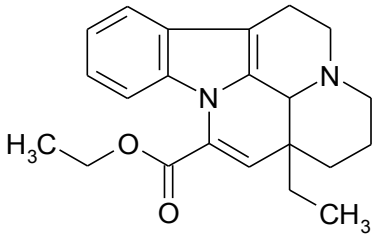
7.5 Leki stosowane w zaburzeniach krążenia obwodowego

Podstawowymi lekami stosowanymi w zaburzeniach obwodowego przepływu krwi są środki rozszerzające naczynia krwionośne. W czynnościowych zaburzeniach mikrokrążenia, np. chorobie i zespole Raynauda są stosowane α_1-blokery (prazosyna) i antagoniści wapnia, szczególnie pochodne dihydropirydyny (nifedypina, amlodypina, felodypina – opisane na str. 186). Skutecznym mechanizmem bezpośredniego działania wazodilatacyjnego jest hamowanie fosfodiesterazy. Winpocetyna jest inhibitorem fosfodiesterazy typu 1 (PDE1). W rezultacie zahamowania rozkładu cAMP przez blokadę PDE1 dochodzi do rozszerzenia naczyń i zwiększenia mózgowego przepływu krwi. Winpocetynę stosuje się w stanach niedokrwienia mózgu na skutek miażdżycy lub udaru, w zaburzeniach pamięci oraz w celu poprawy mikrokrążenia w siatkówce i uchu wewnętrznym.

Syldenafil, zaliczany do inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), hamuje rozkład cGMP, powodując silne rozszerzenie naczyń. Syldenafil ma zastosowanie w nadciśnieniu płucnym i zaburzeniach erekcji. W leczeniu obwodowych tętniczych zaburzeń ukrwienia w zależności od przyczyny (miażdżyca, zakrzep, zator) oprócz leków naczyniorozkurczających (wazodilatatorów) podaje się leki przeciwmiażdżycowe, antyagregacyjne lub fibrynolityczne.

VINPOCETINUM

Winpocetyna (Cavinton, Vicebrol, Vinpoton)



$C_{22}H_{26}N_2O_2$ m.cz. 350,3

(15S, 19S)-15-etylo-1,11-diazapentacyklo[9.6.$0^{2,7}$.$0^{8,18}$.$0^{15,19}$]nonadeka-2,4,6,8(18),16-pentaeno-17-karboksylan etylu.

Winpocetyna jest związkiem zawierającym wielopierścieniowy układ skondensowany, estrową pochodną indolopirydonaftyrydyny. Wykorzystując obecność w cząsteczce zasadowego atomu azotu w poz. 4 można ją oznaczyć acydymetrycznie.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol winpocetyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL mieszaniny równych objętości bezwodnika kwasu octowego i CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03505 g winpocetyny.

Miareczkowanie można przeprowadzić wobec α-naftolobenzeiny lub zieleni brylantowej [90].

- Oznaczenie metodą bromianometryczną [90].

1 mol winpocetyny reaguje z 4 molami bromu atomowego

Odważyć dokładnie około 0,1 g winpocetyny. Dodać 20 ml H_2O, 5,0 ml 95% H_2SO_4 . Ochłodzić. Dodać 1,5 g KBr i 30,0 ml 80% CH_3COOH. Miareczkowano $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM wobec roztworu 2 mL oranżu metylenowego OD do zmiany zabarwienia z ciemnopomarańczowego na żółty. Wykonano próbę ślepą.

1 mL bromianu potasu (0,0167 mol/L) odpowiada 0,00876 g winpocetyny.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [90].

Wyznaczanie analitycznej długości fali.

Odważyć dokładnie około 0,1 g winpocetyny, przenieść do kolby miarowej 100,0 ml. Dopełnić HCl (0,1 mol/L) (roztwór podstawowy). Pobrać 1,0 ml roztworu podstawowego i przenieść do kolby miarowej poj. 100,0 ml i dopełnić HCl (0,1 mol/L) (roztwór roboczy). Wyznaczyć analityczną długości fali.

Wykreślenie krzywej wzorcowej

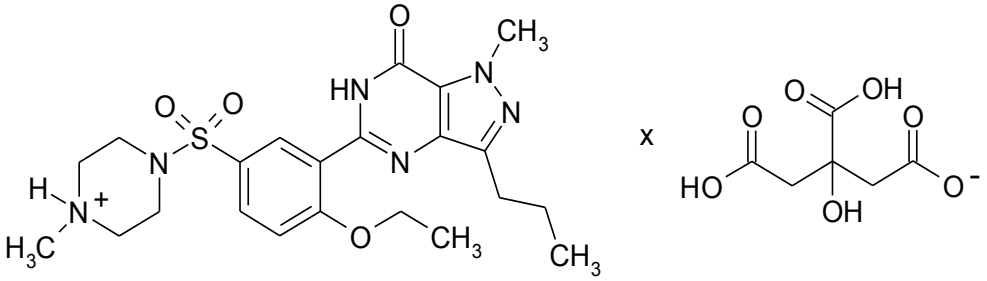
Z roztworu roboczego pobrać kolejno 0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL, 3,0 mL, 4,0 mL i uzupełnić do 20,0 mL HCl (0,1 mol/L). Zmierzyć absorbancję i wykreślić krzywą wzorcową.

Oznaczenie nieznanej zawartości winpocetyny.

Odważyć dokładnie około 0,1 d substancji o nieznanej zawartości winpocetyny. Rozpuścić w kolbie miarowej poj. 100,0 mL i dopełnić HCl (0,1 mol/L). Pobrać 1,0 mL do kolby miarowej na 100,0 mL i uzupełnić HCl (0,1 mol/L). Pobrać 2,0 mL tego roztworu i dopełnić HCl (0,1 mol/l) do 20,0 mL. Oznaczyć absorbancję i odczytać stężenie z krzywej wzorcowej. Określić zawartość procentową.

SILDENAFILI CITRAS

Syldenafilu cytrynian (Viagra)



$C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$ m.cz. 667,0

Diwodoro-2-hydroksypropano-1,2,3-trikarboksylan 5-[2-etoksy-5-[(4-metylo-piperazyno)-sulfonylo]-fenylo]-1-metylo-3-propylo-4-pirazolo[4,3-d]pirymidyn-7-onu

Związek ma charakter zasadowy, wynikający z obecności atomów azotu w pierścieniach: piperazyny w poz. 4 i pirazolopirymidyny w poz. 2 i w poz. 4.

- Cytrynian syldenafilu oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

7.6 Leki stosowane w niewydolności serca

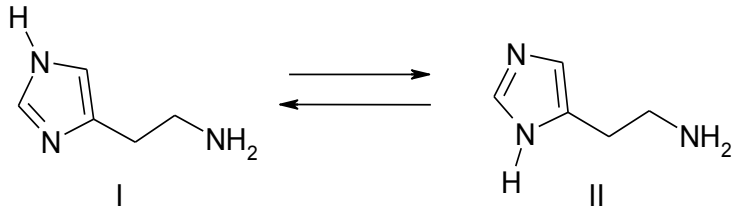
Niewydolność serca to patologiczne osłabienie siły skurczu mięśnia sercowego powodujące obniżenie pojemności minutowej i zmniejszenie przepływu krwi przez narządy: mózg, nerki, wątrobę, płuca i inne. Charakteryzuje się wystąpieniem neurohormonalnych mechanizmów kompensacyjnych wtórnie obciążających serce, jak: zwiększenie aktywności układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron. Farmakoterapia ma na celu poprawę siły skurczowej i odciążenie serca przez zmniejszenie obciążeń w krążeniu żylnym (obciążenie wstępne) i krążeniu tętniczym (obciążenie następcze) oraz zahamowanie mechanizmów wtórnie obciążających serce. Redukcja obciążenia wstępnego następuje w wyniku zmniejszenia napływu żylnego krwi do komór serca w efekcie rozszerzenia naczyń żylnych lub zmniejszenia objętości krwi. Redukcja obciążenia następczego zachodzi w wyniku rozszerzenia tętnic i zmniejszenia oporu obwodowego.

Klasyfikacja leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca (niektóre grupy leków zostały opisane w poprzednich rozdziałach):

- inodylatatory – działają inotropowo dodatnio,
  - inhibitory fosfodiesterazy (milrynon, enoksymon),
  - glikozydy nasercowe (digoksyna),
- diuretyki (opis na str. 174),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (opis na str. 180),
- antagoniści receptora angiotensyny II (opis na str. 183),
- antagoniści aldosteronu (eplerenon),
- β-blokery (metoprolol, bisoprolol, karwedilol, nebiwolol) (opis w rozdz. 6),
- hydrazynoftalazyny (hydralazyna, dihydralazyna) (opis na str. 189),
- azotany organiczne (diazotan izosorbidu, triazotan glicerolu) (opis na str. 194)..

8. LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

Histamina to amina biogenna powstająca z L-histydyny, z udziałem enzymu dekarboksylazy histydynowej. Największe stężenie histaminy w organizmie człowieka występuje w skórze, płucach, błonie śluzowej przewodu pokarmowego i w OUN. Pełni ona rolę neuroprzekaźnika, a także hormonu tkankowego, zarówno w stanach fizjologicznych, jak i w patologicznych (uszkodzenie tkanek, stan zapalny, stres).
Występuje w postaci dwóch form tautomerycznych:



I II

Histamina działa na cztery rodzaje receptorów (H_1-H_4). Forma wydłużona, w której odległość między atomem azotu w łańcuchu a atomem azotu w pozycji N_3 w pierścieniu imidazolu jest największa, odpowiada za pobudzenie receptorów H_1. Pobudzenie ich nasila uwalnianie mediatorów prozapalnych, odpowiedzialnych za skurcz mięśni gładkich oskrzeli, jelit, tętnic i rozszerzenie małych naczyń krwionośnych, zwiększenie przepuszczalności naczyń włosowatych (obrzęki spojówek, błony śluzowej nosa). Forma „zwinięta" histaminy, w której atom azotu w łańcuchu jest maksymalnie zbliżony do atomu azotu w pierścieniu, w pozycji N_3 ma większe powinowactwo do receptorów H_2 znajdujących się głównie w błonie śluzowej żołądka. Pobudzenie ich powoduje zwiększenie wydzielania kwasu solnego w komórkach okładzinowych żołądka. Rola receptorów H_3 i H_4 nie została do końca jeszcze wyjaśniona. Receptory H_3 znajdują się w części presynaptycznej i pełnią rolę autoreceptorów. Ligandy tych receptorów były badane pod kątem zastosowania w chorobach neurodegradacyjnych. Receptory H_4 badane są pod kątem ich roli w regulacji procesów zapalnych i układu odpornościowego.

W lecznictwie znalazły zastosowanie dwie grupy leków:

- antagoniści receptora H_1,
- antagoniści receptora H_2.

Związki te wykazują działanie konkurencyjne w stosunku do histaminy. Leki przeciwhistaminowe, działające poprzez receptor H_1, są w większości lipofilnymi zasadami azotowymi, posiadającymi łańcuch boczny alifatyczny zbliżony do histaminy. W grupie tej możemy wyróżnić dwie podgrupy (I i II generacja związków). Leki I generacji charakteryzuje duża lipofilność, dzięki której związki te łatwo pokonują barierę krew-mózg wywołując liczne działania niepożądane (senność, sedacja, zaburzenia koncentracji). Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H_1 działają również na receptory cholinergiczne, serotoninergiczne, adrenergiczne i dopaminergiczne, co zasadniczo zwiększa liczbę działań niepożądanych i ograniczenie zastosowania przy współistniejących schorzeniach.

Poprawa selektywności w stosunku do receptora i zwiększenie powinowactwa ograniczyło wpływ na OUN. Związki te w niewielkim stopniu przenikają przez barierę krew-mózg i nie wpływają na inne receptory (II generacja). Antagoniści receptora H_1 są głównie stosowani w zwalczaniu objawów alergii (katar sienny, obrzęk spojówek, pokrzywka alergiczna).

I-generacja antagonistów H_1

- Clemastini fumaras
- Pheniramini maleas
- Chlorphenamini maleas

II-generacja antagonistów H_1

- Azelastini hydrochloridum
- Cetirizini dihydrochloridum
- Levocetirizini dihydrochloridum
- Fexofenadini hydrochloridum
- Loratadinum
- Desloratadinum

Leki działające antagonistycznie w stosunku do receptora H_2 są stosowane głównie jako preparaty hamujące nadmierne wydzielanie kwasu solnego. Przykładami preparatów z tej grupy są:

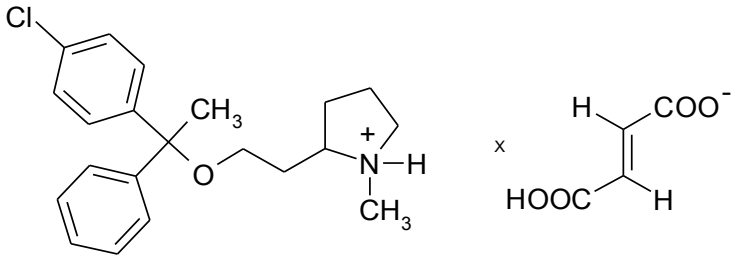
- Ranitidini hydrochloridum,
- Famotidinum.

Ta grupa leków została omówiona w części dotyczącej leków stosowanych w schorzeniach przewodu pokarmowego (rozdział 10) [37,39,63,78].

8.1 Leki pierwszej generacji

CLEMASTINI FUMARAS

Klemastyny fumaran



$C_{25}H_{30}ClNO_5$ m.cz. 460,0

Wodorofumaran 2-[2-[1-(4-chlorofenylo)-1-fenyloetoksy]-etylo]-1-metylopirolidyny

Klemastyna wykazuje charakter zasadowy dzięki obecności w strukturze centrum zasadowego, znajdującego się w pierścieniu pirolidyny. Umożliwia to oznaczenie związku metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wyznaczając PK potencjometrycznie lub wobec wskaźników.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol wodorofumaranu klemastyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04600 g wodorofumaranu klemastyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol fumaranu klemastyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec zieleni brylantowej do barwy żółtej lub wobec fioletu krystalicznego do barwy zielonej.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04600 g fumaranu klemastyny.

Klemastyna występuje w postaci soli i do oznaczenia można wykorzystać metodę alkalimetryczną. Podczas reakcji ulega wyparciu wolna zasada, a z NaOH reagują grupy karboksylowe fumaranu.

● Oznaczanie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol wodorofumaranu klemastyny reaguje z 2 molami NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

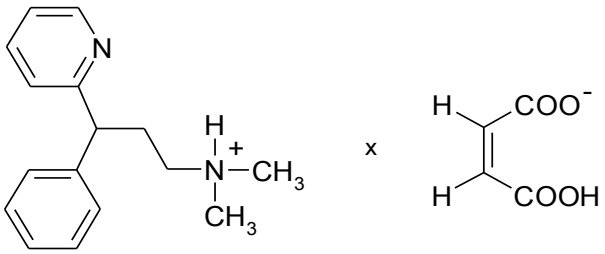
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL DMF, dodać 1,5 mL roztworu żółcieni alizarynowej. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na purpurową.

Jako wskaźnika można użyć tymoloftaleiny (1,5 mL) i miareczkować do barwy niebieskiej

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02300 g wodorofumaranu klemastyny.

PHENIRAMINI MALEAS

Feniraminy maleinian



$C_{20}H_{24}N_2O_4$ m.cz. 356,4

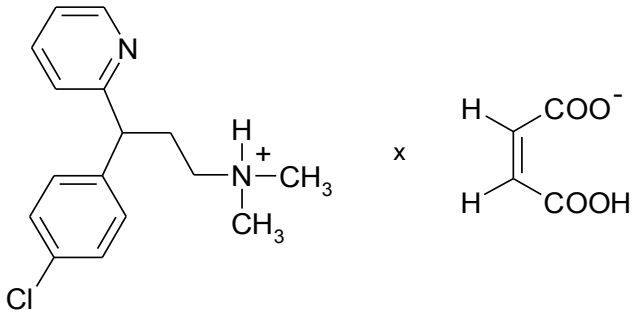
Wodoromaleinian 3-fenylo-N,N-dimetylo-3-(pirydyn-2-ylo)-propan-1-aminy

Wodoromaleinian feniraminy posiada w swojej strukturze dwa centra zasadowe. Jedno znajduje się w łańcuchu alifatycznym i drugie w pierścieniu pirydyny. Umożliwia to oznaczenie substancji metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [22,23,71].
1 mol wodoromaleinianu feniraminy reaguje z 2 molami $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia: [23]
Odważyć dokładnie ok. 0,26 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 g/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01782 g wodoromaleinianu feniraminy.
Oznaczenie można wykonać także wobec wskaźnika – roztworu fioletu krystalicznego [71].

CHLORPHENAMINI MALEAS

Chlorofenaminy maleinian



$C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ m.cz. 390,9
Wodoromaleinian 3-(4-chlorofenylo)-N,N-dimetylo-3-(pirydyn-2-ylo)-propan-1-aminy

Struktura chlorofenaminy w niewielkim stopniu różni się od feniraminy (pierścień benzenowy jest podstawiony chlorem). Związek posiada dwa centra zasadowe, analogicznie do wyżej opisanego związku.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [22,23,71].
1 mol wodoromaleinianu chlorofenaminy reaguje z 2 molami $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia: [23]
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL CH_3COOH (1,05 g/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01955 g wodoromaleinianu chlorofenaminy.
Oznaczenie można przeprowadzić także wobec wskaźnika – roztworu fioletu krystalicznego [71].

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w zakładzie Chemii Leków WUM][87].
1 mol maleinianu chlorofenaminy reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji , rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 5 mL bezwodnika octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL wskaźnika. Wykonać próbę kontrolną. Jako wskaźnik można zastosować :

- zieleń malachitową – zmiana zabarwienia na żółte
- fiolet krystaliczny – zmiana zabarwienia na turkusowe
- α-naftolobenzeinę – zmiana zabarwienia na zielone

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01955 g maleinianu chlorfenaminy

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w nadfiolecie [87]

Wykreślenie krzywej wzorcowej

Odważyć dokładnie ok. 0,050 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w (0,1 mol/L) HCl. Pobrać 10,0 mL roztworu do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić (0,1 mol/L HCL).

Przygotować roztwory:

1. 0,2 mL roztworu podstawowego + 9,8 mL (0,1 mol/L) HCl
2. 1,0 mL roztworu podstawowego + 9,0 mL (0,1 mol/L) HCl
3. 2,0 mL roztworu podstawowego + 8,0 mL (0,1 mol/L) HCl
4. 4,0 mL roztworu podstawowego + 6,0 mL (0,1 mol/L) HCl
5. 8,0 mL roztworu podstawowego + 2,0 mL (0,1 mol/L) HCl

Dokonać pomiaru absorbancji przy 264 nm stosując jako odnośnik (0,1 mol/L) HCl.

Wykreślić krzywą wzorcową.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości maleinianu chlorofenaminy.

Odważyć dokładnie ok. 0,050 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w (0,1 mol/L) HCl. Pobrać 10,0 mL roztworu do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić (0,1 mol/L HCL). Z roztworu pobrać 4,0 mL i uzupełnić do 10,0 mL (0,1 mol/L) HCl. Dokonać pomiaru absorbancji przy 264 nm stosując jako odnośnik (0,1 mol/L) HCl. Odczytać stężenie z krzywej wzorcowej i obliczyć zawartość procentową.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [87].

1 mol wodoromaleinianu chlorofenaminy reaguje z 2 molami NaOH

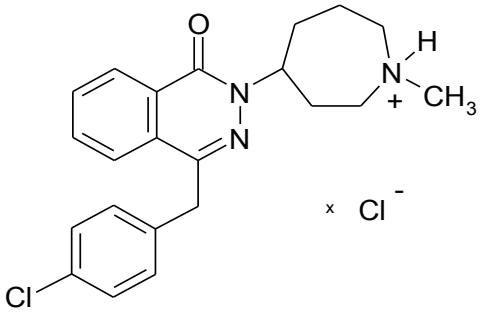
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g maleinianu chlorofenaminy. Rozpuścić w 40 mL wody OD. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM wyznaczając punkt końcowy potencjometrycznie. Punkt końcowy można wyznaczyć wobec tymoloftaleiny miareczkując do niebieskiego zabarwienia.

1,0 mL NaOH (0,1 mol/L) odpowiada 0,01954 g maleinianu chlorofenaminy.

8.2 Leki drugiej generacji

AZELASTINI HYDROCHLORIDUM

Azelastyny chlorowodorek (Allergodil)



$C_{22}H_{25}Cl_3N_3O$ m.cz. 418,4

Chlorowodorek 4-[(4-chlorofenylo)-metylo]-2-(1-metyloazepan-4-ylo)-ftalazyn-1-onu

Azelastyna posiada jedno centrum zasadowe w pierścieniu azepanu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [22,23].

1 mol chlorowodorku azelastyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

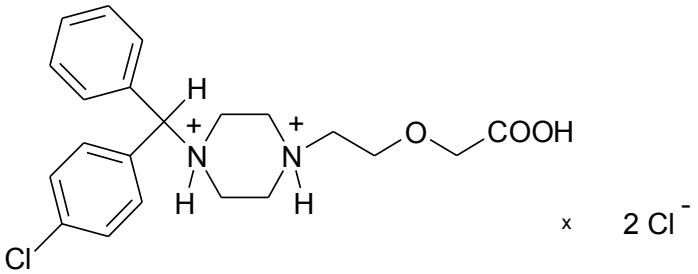
Wykonanie oznaczenia: [23]

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 5 mL HCOOH (1,22 kg/L), dodać 30 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04184 g chlorowodorku azelastyny.

CETIRIZINI DIHYDROCHLORIDUM

Cetyryzyny dichlorowodorek (Allertec, Cetalergin, Zyrtec)



$C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ m.cz. 461,8

Dichlorowodorek kwasu 2-[2-[4-[(4-chlorofenylo)-fenylometylo]-piperazyn-1-ylo]-etoksy]-octowego

Cetyryzyna jest mieszaniną enancjomerów o właściwościach amfoterycznych. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grupy karboksylowej, a właściwości zasadowe z obecności wolnych par elektronowych na atomach azotu w pierścieniu piperazyny. Cetyryzyna jest aktywnym metabolitem hydroksyzyny. W warunkach fizjologicznych występuje w postaci jonu obojnaczego stąd jej zmniejszona

przenikalność do OUN. Z receptorem wiąże się wyłącznie enancjomer R – lewocetyryzyna.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol dichlorowodorku cetyryzyny lub dichlorowodorku lewocetyryzyny reaguje z 3 molami NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 70 mL mieszaniny 30 objętości wody i 70 objętości acetonu. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie do drugiego przegięcia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01539 g dichlorowodorku cetyryzyny i dichlorowodorku lewocetyryzyny.

Wykorzystując właściwości zasadowe cetyryzyny, można ją oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie około 0,25 g substancji, rozpuścić w 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) (podgrzewając na łaźni wodnej). Po ochłodzeniu dodać 15 mL bezwodnika kwasu octowego i 5 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować kwasem nadchlorowym (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego (5 kropli) do zmiany barwy z fioletowej na turkusową

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0.02303 g dichlorowodorku cetyryzyny

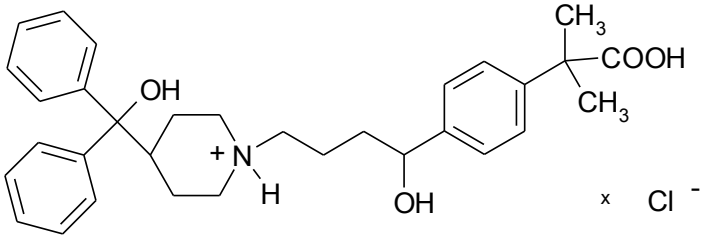
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDUM

Lewocetyryzyny dichlorowodorek (Xyzal)

Dichlorowodorek kwasu (R)-2-[2-[4-[(4-chlorofenylo)-fenylometylo]-piperazyn-1-ylo]-etoksy]-octowego

FEXOFENADINI HYDROCHLORIDUM

Feksofenadyny chlorowodorek (Telfast, Telfexo)



$C_{32}H_{40}ClN_2O_4$ m.cz. 538,1

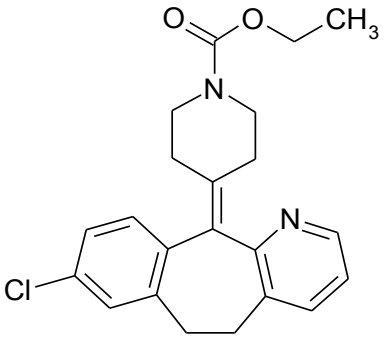
Chlorowodorek kwasu 2-[4-[(1-hydroksy-4-[4-(hydroksydifenylometylo)-piperydyn-1-ylo]-butylo]-fenylo]-2-metylopropanowego

Feksofenadyna ma właściwości amfoteryczne. Właściwości kwasowe wynikają z obecności grupy karboksylowej, a właściwości zasadowe z obecności wolnej pary elektronowej na atomie azotu w pierścieniu piperydyny.

● Chlorowodorek feksofenadyny oznacza się metodą chromatografii cieczowej [22,23].

LORATADINUM

Loratadyna (Claritina, Flonidan, Loratan)



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ m.cz. 382,9

4-(8-Chloro-5,6-dihydrobenzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pirydyn-11-ylideno)-piperydyno-1-karboksylan etylu

Związek ma charakter zasadowy wynikający z obecności wolnej pary elektronowej na atomie azotu w pierścieniu pirydyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21,22,23].

1 mol loratadyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

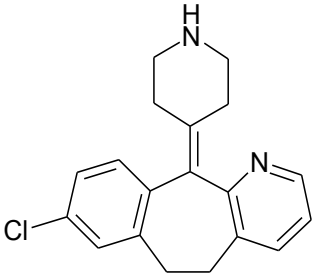
Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 g/L), dodać 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03829 g loratadyny.

Oznaczenie można wykonać wyznaczając PK potencjometrycznie [23].

DESLORATADINUM

Desloratadyna (Aerius, Azomyr)



$C_{19}H_{19}ClN_2$ m.cz. 310,8

8-Chloro-11-(piperydyn-4-ylideno)-5,6-dihydrobenzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pirydyna

Jest to aktywny metabolit loratadyny. Desloratadynę charakteryzuje większa specyficzność w stosunku do receptora (100-krotnie większe powinowactwo do receptora) i mniejsza zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, dlatego

wykazuje mniejsze objawy sedacji i mniejsze zaburzenia psychomotoryczne. Stabilizuje również komórki tuczne zapobiegając uwalnianiu histaminy.
Związek ma charakter zasadowy wynikający z obecności wolnych par elektronowych na atomach azotu w pierścieniu pirydyny i piperydyny.

- Desloratadynę oznacza się metodą chromatografii cieczowej [81].

9. LEKI STOSOWANE W CHOROBACH UKŁADU ODDECHOWEGO

9.1 Leki przeciwkaszlowe

Kaszel jest fizjologicznym odruchem obronnym, umożliwiającym usunięcie zalegającej wydzieliny lub ciała obcego z dróg oddechowych. Tłumienie tego fizjologicznego odruchu jest usprawiedliwione tylko wówczas, gdy jest on niebezpieczny (po niektórych zranieniach lub zabiegach chirurgicznych, w przypadku bardzo męczącego suchego kaszlu, w zapaleniu gardła, oskrzeli, krtani i kaszlu opłucnowym oraz u osób z ciężką niewydolnością krążenia).

Leki przeciwkaszlowe można, pod względem mechanizmu działania, podzielić na dwie grupy – działające ośrodkowo i działające obwodowo [80].

9.1.1 Leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym

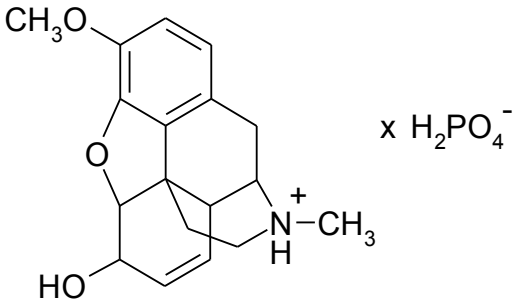
Leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym działają w wyniku depresyjnego wpływu na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. W różnym stopniu wywierają wpływ hamujący na ośrodek oddechowy oraz na inne struktury o.u.n., co może powodować wiele objawów niepożądanych (zaburzenia oddychania, senność, nudności, drgawki) [80].

9.1.1.1 Narkotyczne leki przeciwkaszlowe

Działanie przeciwkaszlowe wykazują alkaloidy fenantrenowe opium oraz inne narkotyczne leki przeciwbólowe. Stosowane są pochodne morfiny, takie jak: kodeina, dihydrokodeina, oraz pochodne morfinanu, np. dekstrometorfan. Są one agonistami receptorów opioidowych wykazującymi preferencje dla podtypu μ receptora. Działające na ośrodkowy układ nerwowy opioidowe leki przeciwkaszlowe różnią się od morfiny brakiem wolnej grupy fenolowej, są natomiast eterami fenolowymi. Modyfikacja ta powoduje znaczne osłabienie działania przeciwbólowego morfiny oraz właściwości euforyzujących i wpływu na ośrodek oddechowy. Najstarszym, najczęściej stosowanym lekiem przeciwkaszlowym, od którego rozpoczął się rozwój tej grupy leków, jest alkaloid opium – kodeina. Dekstrometorfan, w przeciwieństwie do pochodnych morfiny, wykazuje znacznie mniejsze powinowactwo do receptora μ [63]. Ze względu na efekt narkotyczny i możliwość uzależnienia, ich zastosowanie jako leków przeciwkaszlowych jest ograniczone [10]. Kodeina wchodzi w skład wielu leków złożonych – najczęściej z kwasem acetylosalicylowym, paracetamolem, ibuprofenem, sulfogwajakolem i kofeiną.

CODEINI PHOSPHAS

Kodeiny fosforan



$C_{18}H_{24}NO_7P$ m.cz. 397,4

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

Kodeina ma charakter zasadowy spowodowany obecnością III-rzędowego. atomu azotu (pK_B=6,05). Stosuje się ją w postaci diwodorofosforanu i oznacza się acydymetrycznie w środowisku bezwodnym [23]. Fosforany można oznaczać bezpośrednio.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20,35].

1 mol diwodorofosforanu kodeiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji, rozpuścić ogrzewając w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), ochłodzić i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego do barwy jasnozielonej. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03974 g diwodorofosforanu kodeiny.

Diwodorofosforan kodeiny można oznaczyć metodą alkacymetryczną po ekstrakcji chloroformem ze środowiska amoniakalnego. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w etanolu, dodaje nadmiar mianowanego kwasu solnego i miareczkuje roztworem wodorotlenku sodu wobec czerwieni metylowej [18].

1 mol kodeiny (w przeliczeniu na diwodorofosforan kodeiny) reaguje z 1 molem HCl.

W analizie ilościowej diwodorofosforanu kodeiny wykorzystuje się również spektrofotometrię.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczenia:

<u>Wykreślenie krzywej wzorcowej</u>.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj.100,0 mL i rozpuścić w 0,1 mol/L HCl (roztwór podstawowy). Pobrać 10,0 mL tego roztworu i dopełnić do 100,0 mL 0,1 mol/L HCl. Tak przygotowany roztwór posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której będzie prowadzone dalsze oznaczenie.

<u>Wykonanie krzywej wzorcowej</u>

Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia:

2,5 mL; 5,0 mL; 7,5 mL; 10,0 mL i dopełnić 0,1 mol/L HCl do 100,0 mL.

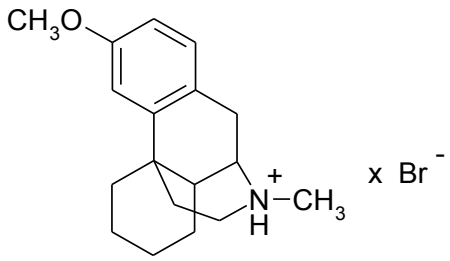
Obliczyć stężenie w g/mL związku w poszczególnych próbkach do krzywej wzorcowej, uwzględniając kolejność rozcieńczeń.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości diwodorofosforanu kodeiny.

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej i uzupełnić do 100,0 mL HCl (3,6 g/mL). Pobrać z tego roztworu 7,5 mL i uzupełnić do 100,0 mL HCl (3,6 g/mL). Obliczyć stężenie w g/mL roztworu badanego. Na podstawie uzyskanej wartości stężenia obliczyć zawartość procentową substancji czynnej w preparacie.

DEXTROMETHORPHANI HYDROBROMIDUM

Dekstrometorfanu bromowodorek (Acodin, Tussidex)



$C_{18}H_{26}BrNO$ m.cz. 352,3

Bromowodorek 3-metoksy-17-metylomorfinanu

Dekstrometorfan ma charakter zasadowy spowodowany obecnością III-rzędowego atomu azotu. Można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Bromowodorek dekstrometorfanu, ze względu na anion, można oznaczyć alkalimetrycznie.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol bromowodoru dekstrometorfanu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 20 mL etanolu. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

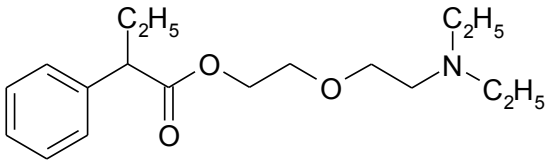
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03523 g bromowodoru dekstrometorfanu.

9.1.1.2 Nienarkotyczne leki przeciwkaszlowe

Nienarkotyczne leki przeciwkaszlowe hamują wybiórczo ośrodek kaszlu i zasadniczo nie wpływają depresyjnie na ośrodek oddechowy. Nie działają przeciwbólowo, nie powodują euforii ani uzależnienia. Przedstawicielem tej grupy leków jest optycznie czynny butamirat, stosowany w lecznictwie w postaci racematu [80].

BUTAMIRATUM

Butamirat (Sinecod, Panatus)



$C_{18}H_{29}NO_3$ m.cz. 307,4

2-Fenylobutanian 2-[2-(dietyloamino)etoksy]-etylu

Butamirat ma charakter zasadowy spowodowany obecnością III-rzędowego atomu azotu, wystepuje w postaci wolnej i jako cytrynian.
Oznacza się go metodą chromatografii cieczowej [49] , można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. 1 mol związku reaguje z 1 molem kwasu nadchlorowego.

9.1.2 Leki przeciwkaszlowe o działaniu obwodowym

Leki przeciwkaszlowe o działaniu obwodowym znieczulają zakończenia nerwów czuciowych, m.in. w płucach, oskrzelach lub działają osłaniająco na błonę śluzową dróg oddechowych hamując odruch kaszlu. Stosowane są wyłącznie w anestezjologii, w premedykacji, np. przed bronchoskopią, bronchografią. Zastosowanie terapeutyczne znalazły benzonatat i prenoksadiazyna [39].

9.2 Leki wykrztuśne i sekretolityczne

Leki te zwiększają sekrekcję i upłynniają wydzielinę oskrzeli oraz wzmagają odruch kaszlowy, przez co ułatwiają usunięcie śluzu i wydzieliny zapalnej z dróg oddechowych. Stosowane są w schorzeniach dróg oddechowych oraz oskrzelowo-płucnych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem gęstego śluzu i słabych odruchów kaszlowych [80].

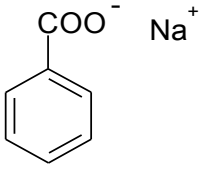
9.2.1 Leki wykrztuśne

Do związków nieorganicznych działających wykrztuśnie należą stosowane doustnie lub w postaci inhalacji sole nieorganiczne np. jodek potasu, chlorek amonu, wodorowęglan amonu, węglan amonu, chlorek sodu i wodorowęglan sodu. Z soli organicznych stosowany jest benzoesan sodu (podawany doustnie drażni błonę śluzową żołądka, powodując odruchowe wydzielanie śluzu w oskrzelach) [80] oraz pochodne 2-metoksyfenolu (gwajakolu). Wprowadzenie do cząsteczki fenolu ugrupowań eterowych lub kwasowych prowadzi do uzyskania pochodnych o słabszym działaniu drażniącym na śluzówkę przewodu pokarmowego, co umożliwia ich podanie doustne [10]. Sulfogwajakol należy do leków wykrztuśnych działających bezpośrednio na gruczoły oskrzelowe, tzn. po podaniu doustnym wydziela się przez gruczoły oskrzelowe, drażniąc ich błonę śluzową, pobudzając je

do zwiększenia wydzielania płynnego śluzu. Sulfogwajakol ulega w organizmie przekształceniu do gwajakolu (2-metoksyfenolu), który jest formą czynną leku [80].

NATRII BENZOAS

Sodu benzoesan



$C_7H_5NaO_2$ m.cz. 144,1

Najlepsze wyniki daje metoda oznaczania w środowisku bezwodnym polegająca na miareczkowaniu anionu soli (stanowiącego zasadę) mianowanym kwasem nadchlorowym. Wskaźnikiem jest α-naftolobenzeina [23] lub fiolet krystaliczny [20].

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [20].

1 mol benzoesanu sodu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,17 g substancji, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego (0.1 mL) do barwy turkusowej. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01441 g benzoesanu sodu.

Preparat ten można również oznaczyć w środowisku wodnym. Oznaczenie polega na wyparciu kwasu benzoesowego z jego soli podczas miareczkowania mianowanym kwasem solnym. Wypierany kwas benzoesowy nie rozpuszcza się w wodzie, ale rozpuszcza się w eterze etylowym. Należy pamiętać, że część kwasu, zgodnie z prawem podziału międzyfazowego, zostaje w warstwie wodnej i zakwasza ją. Dlatego stosuje się wskaźnik wykazujący zmianę barwy przy pH odpowiednio niższym, np. błękit bromofenolowy, który wykazuje zmianę zabarwienia przy pH 3,0–4,6.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku wodnym [18].

1 mol benzoesanu sodu reaguje z 1 molem HCl.

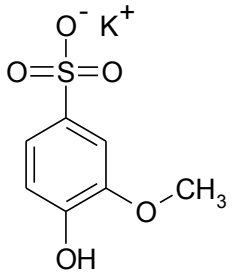
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 1,5 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL wody, dodać 70 mL eteru etylowego (760 g/L) uprzednio zobojętnionego wobec błękitu bromofenolowego i miareczkować HCl (0,5 mol/L) RM do zabarwienia żółto-zielonego.

1 mL kwasu solnego (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,07205 g benzoesanu sodu.

SULFOGUAIACOLUM

Sulfogwajakol (Kalium guajacolosulfonicum, Thiocolum)



$C_7H_7KO_5S$ m.cz. 242,3

Sól potasowa kwasu 4-hydroksy-3-metoksybenzenosulfonowego

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [21].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w wodzie i uzupełnić do 500,0 mL. Pobrać 10,0 mL tego roztworu i uzupełnić buforem fosforanowym o pH 7,0 do 100,0 mL. Zmierzyć absorbancję tak przygotowanego roztworu przy ok. 279 nm, stosując jako odnośnik mieszaninę 9 mL buforu fosforanowego o pH 7,0 z 1 mL wody.

Obliczyć zawartość bezwodnego sulfogwajakolu przyjmując absorbowalność $A_{1cm}^{1\%}$ = 120.

Można oznaczać obydwa składniki na podstawie zawartości potasu [35]. Metoda ta polega na mineralizacji próbki zwilżonej stężonym kwasem siarkowym, wyprażeniu i zważeniu pozostałości (K_2SO_4). Uzyskany wynik przelicza się na zawartość preparatu stosując doświadczalnie ustalony mnożnik.

1 g osadu K_2SO_4 odpowiada 2,781 sulfogwajakolu.

● Sulfogwajakol oznacza się także metodą chromatografii cieczowej [20].

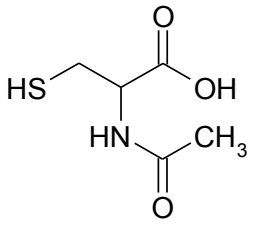
9.2.2 Leki sekretolityczne

Leki sekretolityczne upłynniają wydzielinę oskrzeli, podobnie jak leki wykrztuśne, ale nie przez zwiększenie ilości płynnej wydzieliny (zawartości wody), a przez zmianę składu wydzieliny. Najważniejszą grupą leków, spośród sekretolitycznych, są leki mukolityczne [39]. Wymaganiem klinicznym stawianym lekom mukolitycznym jest ułatwienie odkrztuszania śluzu (mucus), które może następować dzięki nasileniu motoryki rzęsek oraz zmianie składu wydzieliny. Śluz jest lepkim żelem, składającym się głównie z wody. Funkcję środka żelującego pełnią glikoproteiny noszące nazwę mucyny, której monomery są połączone wiązaniami dwusiarczkowymi (disulfidowymi) [63]. Leki mukolityczne powodują depolimeryzację kwaśnych mukoglikoprotein wydzieliny śluzowej (mucyny) dróg oddechowych, w wyniku rozrywania wiązań dwusiarczkowych w łańcuchach polipeptydowych. W ten sposób zmniejszają lepkość śluzu i ułatwiają jego usunięcie. Przeciwwskazaniem do stosowania leków mukolitycznych jest czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy oraz ostra astma oskrzelowa.

Ważną grupę leków mukolitycznych stanowią związki zawierające w swej strukturze wolne grupy sulfhydrylowe lub elementy strukturalne będące ich prekursorami. Silne i szybkie działanie mukolityczne mają pochodne L-cysteiny zawierające ugrupowanie estrowe, karboksylowe lub acetylowe (acetylocysteina, karbocysteina, erdosteina). Do leków mukolitycznych obdarzonych równocześnie działaniem wykrztuśnym oraz pobudzającym wytwarzanie surfaktantu (fizjologiczny związek powierzchniowo czynny występujący w pęcherzykach płucnych) należy bromoheksyna oraz jej aktywny metabolit ambroksol [80].

ACETYLOCYSTEINUM

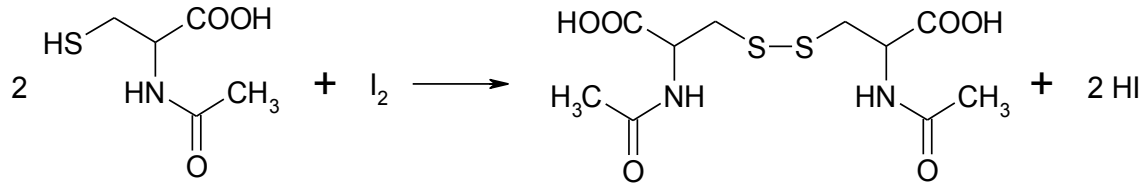
Acetylocysteina (ACC, Fluimucil, Tussicom)



$C_5H_9NO_3S$ m.cz. 163,2

Kwas 2-acetamido-3-sulfanylopropanowy

Acetylocysteinę ze względu na obecność grupy sulfhydrylowej oznacza się jodometrycznie. Reakcja polega na utlenieniu jodem grup sulfhydrylowych do ugrupowania dwusiarczkowego.
Uwaga: acetylocysteinę należy przed oznaczaniem wysuszyć w temp. 80°C przez 30 min.



● Oznaczenie metodą jodometryczną [23].
1 mol acetylocysteiny reaguje z 1 molem jodu atomowego.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,14 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL wody i dodać 10 mL rozcieńczonego HCl (105 g/L), nastepnie dodać 10 mL roztworu KI (100 g/L) i miareczkować roztworem I_2 (0,05 mol/L) RM, używając 1 mL roztworu skrobi (100 g/L) jako wskaźnika.
1 mL roztworu jodu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,01632 g acetylocysteiny.

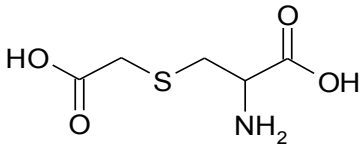
● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol acetylocysteiny reaguje z 1 molem NaOH
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,6 g substancji badanej, rozpuścić w 75 mL wody i 25 mL metanolu. Miareczkować roztworem NaOH (0,5 mol/L) RM wobec fenoloftaleiny (1 mL)
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,0816 g acetylocysteiny

- Acetylocysteinę oznacza się także metodą chromatografii cieczowej [16].

CARBOCISTEINUM

Karbocysteina (Mukolina, Mucodyne, PectoDrill)



$C_5H_9NO_4S$ m.cz. 179,2
Kwas 2-amino-3-(karboksymetylotio)-propanowy
Kwas 2-amino-3-(karboksymetylosulfanylo)-propanowy

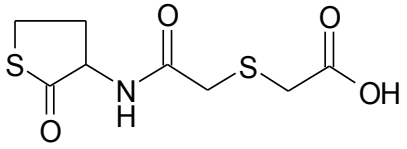
Karbocysteina ma charakter amfoteryczny. ze względu na obecność I-rzędowej aminy alifatycznej można oznaczyć metodą acydymwtryczną.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol karbocysteiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL bezwodnego kwasu mrówkowego, łagodnie ogrzewając i wytrząsając do całkowitego rozpuszczenia. Dodać 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01792 g karbocysteiny.

ERDOSTEINA

Erdosteina



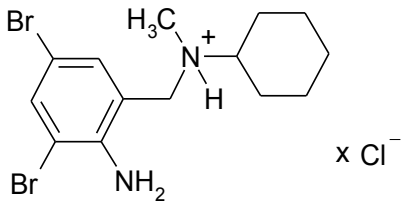
$C_8H_{11}NO_4S_2$ m.cz. 249,3
Kwas 2-[(2-oksotiolan-3-ylo)-karbamoilometylosulfanylo]-octowy
Kwas 2-[2-okso-2-[(2-oksotiolan-3-ylo)amino]etylo]sulfanylooctowy

Erdosteina ze względu na obecność grupy karboksylowej wykazuje właściwości kwasowe.

● Oznacza się metodą chromatografii cieczowej [38].

BROMHEXINI HYDROCHLORIDUM

Bromoheksyny chlorowodorek (Flegamina, Bisolvon)



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ m.cz. 412,6

Chlorowodorek N-(2-amino-3,5-dibromobenzylo)-N-metylocykloheksanaminy

Chlorowodorek 2,4-dibromo-[[cykloheksylo-(metylo)-amino]-metylo]-anilina

Chlorowodorek bromoheksyny ze względu na obecność III-rzędowej alifatycznej grupy aminowej wykazuje charakter zasadowy.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [modyfikacja opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol chlorowodorku bromoheksyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/l), dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL octanu rtęci(II) (lekko podgrzać w łaźni wodnej), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do barwy niebieskiej. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04126 g chlorowodorku bromoheksyny.

PK można wyznaczyć również potencjometrycznie [20].

Związek występuje w postaci chlorowodorku i z tego względu można go oznaczyć alkalimetrycznie, wyznaczając PK potencjometrycznie.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku bromoheksyny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 70 mL etanolu i dodać 1 mL HCl (0,1 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04126 g chlorowodorku bromoheksyny.

Chlorowodorek bromoheksyny jest I-rzędową aminą aromatyczną, co można wykorzystać do oznaczania ilościowego w reakcji z p-dimetyloaminobenzaldehydem (DMABA) metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym. Powstaje produkt kondensacji o zabarwieniu żółtym.

Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym [83]

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym .

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w metanolu (roztwór podstawowy). Pobrać kolejno 0,5 mL; 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL; 4,0 mL tego roztworu i uzupełnić metanolem do 10,0 mL. Do każdego z tak przygotowanych roztworów dodać 10,0 mL 1% roztworu DMABA w 10% HCl. Dokonaś pomiaru absorbancji przy 422 nm stosując jako odnośnik mieszaninę 10,0 mL metanolu i 10,0 mL roztworu DMABA. Wykreślić krzywą wzorcową.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości chlorowodorku bromheksyny.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w metanolu. Z roztworu pobrać 2,0 mL i dopełnić metanolem do 10,0 mL. Do roztworu dodać 10,0 mL 1% roztworu DMABA w 10% HCl. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej , stosując mieszaninę 10,0 mL metanolu i 10,0 mL roztworu DMABA jako odnośnik.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w nadfiolecie [83].

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej

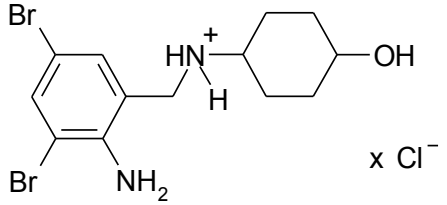
Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w metanolu (roztwór podstawowy). Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 0,5 mL; 1,0 mL; 2,0 mL;3,0 mL; 5,0 mL i dopełnić metanolem do 50,0 mL. Wykreślić krzywą wzorcową przy długości fali 317 nm stosując metanol jako odnośnik.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości chlorowodorku bromheksyny.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w metanolu. Z roztworu pobrać 3,0 mL i uzupełnić metanolem do 50,0 mL. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej.

AMBROXOLI HYDROCHLORIDUM

Ambroksolu chlorowodorek (Mucosolvan, Flavamed, Mucoangin)



$C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$ m.cz. 414,6

Chlorowodorek 4-(2-amino-3,5-dibromobenzylamino)-cykloheksan-1-olu

Chlorowodorek 4-[(2-amino-3,5-dibromofenylo)metyloamino]-cykloheksan-1-olu

Ambroksol wykazuje właściwości zasadowe ze względu na obecność II-rzędowej grupy aminowej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

1 mol chlorowodorku ambroksolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL octanu rtęci(II), lekko podgrzać na łaźni wodnej, ochłodzić i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na turkusowe.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04146 g chlorowodorku ambroksolu.

Oznaczenie można również wykoną wobec zieleni malachitowej lub α-naftolobenzeiny

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), podgrzewając na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu dodać dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL octanu rtęci(II), miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec α-naftolobenzeiny (1.5 mL) do zmiany zabarwienia z oranżowego na zielone.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04146 g chlorowodorku ambroksolu.

Ze względu na anion można go oznaczyć metodą alkalimetryczną [23] i alkacymetryczną.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku ambroksolu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 70 mL etanolu i dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04146 g chlorowodorku ambroksolu.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol chlorowodorku ambroksolu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL metanolu, uprzednio zobijętnion ego wobec wskaźnika. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny (5 kropli) do zabarwienia różowego. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04146 g chlorowodorku ambroksolu.

Obecność I-rzędowej aromatycznej grupy aminowej pozwala oznaczyć go metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym w reakcji z p-dimetyloamino-benzaldehydem (DMABA)

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym [83]

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej w 0,1 mol/L HCl (roztwór podstawowy) Pobrać kolejno 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL; 4,0 mL; 5,5 mL tego roztworu i uzupełnić $0{,}1\ \mathrm{mol/L\ HCl}$ do 10,0 mL. Do każdego z tak przygotowanych roztworów dodać 10,0 mL 1% roztworu DMABA w 10% HCl. Dokonać pomiaru absorbancji przy 420 nm stosując jako odnośnik mieszaninę 10,0 mL 0,1 mol/L HCl i 10,0 mL roztworu DMABA.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości chlorowodorku ambroksolu.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić w 0,1 mol/L HCl, ogrzewając na łaźni wodnej. Z roztworu pobrać 4,0 mL i dopełnić 0,1 mol/L HCl do 10,0 mL. Do roztworu dodać 10,0 mL 1% roztworu DMABA w 10% HCl. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej , stosując mieszaninę 10,0 mL 0,1 mol/L HCl i 10,0 mL roztworu DMABA jako odnośnik.

● Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w nadfiolecie [83].

Wykonanie oznaczenia:

Wykreślenie krzywej wzorcowej

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej w 0,1 M HCl (roztwór podstawowy). Z roztworu pobrać 10,0 mL i uzupełnić 0,1 M HCl do 100,0 mL. Wykreślić widmo w zakresie od 200-400 nm. Wybrać analityczną długość fali do dalszych oznaczeń.

Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 0,5 mL; 1,0 mL; 2,0 mL; 4,0 mL; 6,0 mL i dopełnić 0,1 M HCl do 50,0 mL. Wykreślić krzywą wzorcową przy stosując 0,1 M HCl jako odnośnik.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości chlorowodorku ambroksolu.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej w 0,1 M HCl. Z roztworu pobrać 3,0 mL i uzupełnić 0,1 M HCl do 50,0 mL. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej.

9.3 Leki przeciwastmatyczne

Astma oskrzelowa jest przewlekłym schorzeniem zapalnym dróg oddechowych. Leki przeciwastmatyczne można podzielić na następujące grupy:

- Leki rozszerzające oskrzela
  - leki adrenomimetyczne
  - parasympatykolityki (leki cholinolityczne)
  - teofilina i jej pochodne
- Leki hamujące uwalnianie mediatorów stanu zapalnego
- Antagoniści receptorów leukotrienowych i inhibitory syntezy leukotrienów.

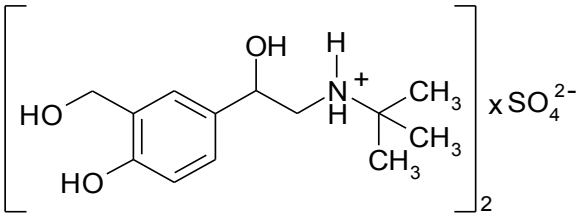
9.3.1 Leki rozszerzające oskrzela

9.3.1.1 Leki pobudzające układ współczulny – β-adrenomimetyki

W grupie leków adrenomimetycznych omówionych w rozdziale 6 szczególne znaczenie w terapii astmy oskrzelowej mają selektywne β_2-adrenomimetyki. Obecnie w długotrwałym leczeniu stanów skurczowych oskrzeli stosowane są głównie wybiórcze (selektywne) leki β_2-adrenomimetyczne, które w dawkach terapeutycznych nie wykazują właściwie niekorzystnego działania pobudzającego na serce. Z klinicznego punktu widzenia leki β_2-adrenomimetyczne dzieli się na szybko działające i długo działające (stosowane zapobiegawczo). W czasie długotrwałego systematycznego podawania leków β_2-adrenomimetycznych krótko działających obserwuje się rozwój tolerancji. Zwiększa się nadreaktywność oskrzeli, która może doprowadzić do groźnego dla życia powikłania – stanu astmatycznego. W leczeniu astmy oskrzelowej optymalne stosowanie tak działających leków to podawanie ich „na żądanie" (w czasie odczucia duszności), a nie systematycznie w celu zapobiegania duszności. Do wybiórczych agonistów receptora β_2 należą m.in. salbutamol, salmeterol, fenoterolu i formoterol [39].

SALBUTAMOLI SULFAS

Salbutamolu siarczan (Sabumalin, Ventolin, Buventon)



$C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$ m.cz. 576,7

Siarczan 1-(4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo)-2-(*tert*-butyloamino)-etanolu

Siarczan 4-[2-(*tert*-butyloamino)-1-hydroksyetylo]-2-(hydroksymetylo)fenolu

Salbutamol ma charakter amfoteryczny. Oznacza się go acydymetrycznie w środowisku bezwodnym, jako wskaźnik stosuje się błękit oracetowy [20] lub PK wyznacza się potencjometrycznie [23].

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol siarczanu salbutamolu reaguje z 1molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

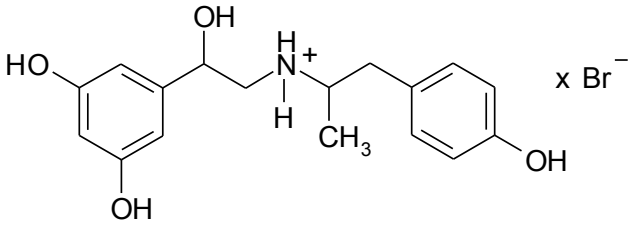
Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w 5 mL bezwodnego HCOOH (1,22 kg/L), dodać 35 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) odpowiada 0,05767 g siarczanu salbutamolu.

● Salbutamol oznacza się również metodą chromatografii cieczowej [21].

FENOTEROLI HYDROBROMIDUM

Fenoterolu bromowodorek (Berotec)



$C_{17}H_{22}BrNO_4$ m.cz. 384,3

Bromowodorek 1-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-[[2-(4-hydroksyfenylo)-1-metyloetylo]-amino]-etanolu

Bromowodorek 5-[1-hydroxy-2-[1-(4-hydroksyfenylo)propan-2-ylamino]etylo]benzeno-1,3-diolu

Fenoterol ma charakter amfoteryczny. Oznacza się go acydymetrycznie w środowisku bezwodnym. Wskaźnikiem jest fiolet krystaliczny [21], PK można wyznaczyć również potencjometrycznie [20].

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol bromowodoru fenoterolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji, rozpuścić w 50 mL HCOOH (1,22 kg/L), ogrzewając w łaźni wodnej, ochłodzić, dodać 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), 5 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na zielone. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) odpowiada 0,03843 g bromowodorku fenoterolu.

Bromowodorek fenoterolu oznacza się również argentometrycznie. PK można wyznaczyć potencjometrycznie [20] lub wobec wskaźnika [23].

● Oznaczenie metodą argentometryczną [23].

1 mol bromowodorku fenoterolu reaguje z 1 molem $AgNO_3$.

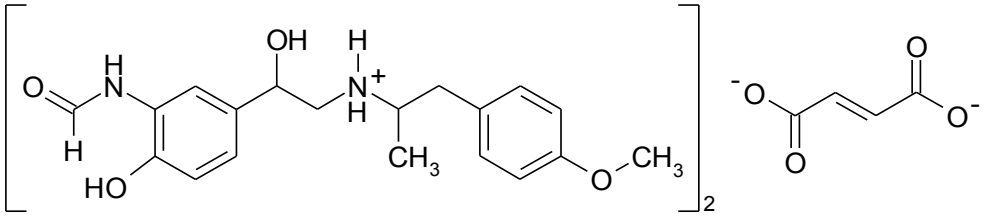
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,6 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL wody i dodać 5 mL roztworu HNO_3 (105,4 g/L), 25,0 mL roztworu $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM i 2 mL roztworu $NH_4Fe(SO_4)_2$. Wstrząsnąć i miareczkować roztworem NH_4SCN (0,1 mol/L) RM do pojawienia się pomarańczowego zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03843 g bromowodorku fenoterolu.

FORMOTEROLI FUMARAS

Formoterolu fumaran



$C_{42}H_{52}N_4O_{12}$ m.cz. 804,8

Fumaran N-[2-hydroksy-5-[1-hydroksy-2-[[2-(4-metoksyfenylo)-1-metyloetylo]-amino]-etylo]-fenylo]-formamidu

Fumaran N-[2-hydroksy-5-[1-hydroksy-2-[[1-(4-metoksyfenylo)propan-2-ylo]amino]-etylo]fenylo]formamidu

Formoterol ma charakter amfoteryczny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol fumaranu formoterolu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

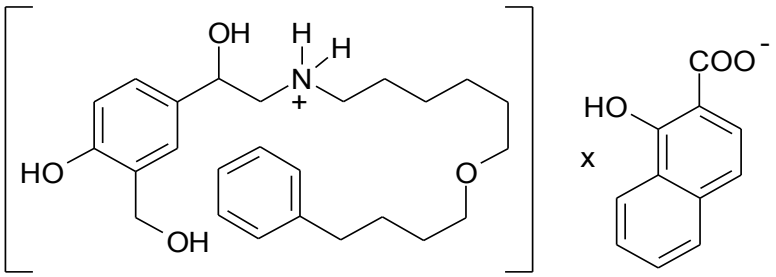
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji, rozpuścić w 50 mL bezwodnego CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) odpowiada 0,04024 g fumaranu formoterolu.

SALMETEROLI XINAFOAS

Salmeterolu ksynafonian (Asaris, Salmex, Pulmoterol)



$C_{36}H_{45}NO_7$ m.cz. 603,8

2-Karboksylan 2-(hydroksymetylo)-4-[1-hydroksy-2-[6-(4-fenylobutoksy)heksyloamino]etylo]fenolu

Salmeterol ma charakter amfoteryczny.

● Oznacza się go metodą chromatografii cieczowej [23].

9.3.1.2 Leki hamujące układ przywspółczulny – leki cholinolityczne, parasympatykolityki

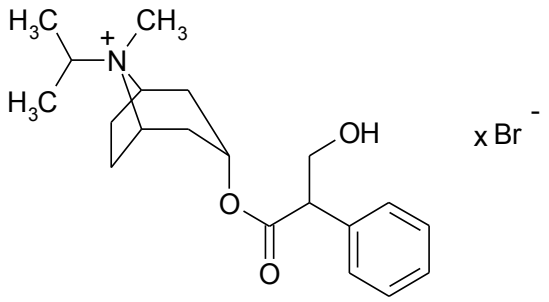
Leki cholinolityczne, blokując kompetycyjnie receptory muskarynowe, znoszą skurcz mięśni gładkich oskrzeli wywołany pobudzeniem czuciowych zakończeń nerwu błędnego. Zastosowanie w astmie oskrzelowej mają, podawane drogą wziewną, pochodne tropanu o strukturze czwartorzędowych soli amoniowych: bromek ipratropiowy i bromek tiotropowy. Leki te stosuje się w leczeniu napadów duszności powstających na tle pobudzenia układu przywspółczulnego (rozdz. 6), w czasie wysiłku lub w wyniku dużego napięcia psychicznego [80].

Ipratropium jest IV-rzędową solą amoniową, stosowaną w postaci bromku. Ipratropium blokuje receptory muskarynowe układu przywspółczulnego, a jego działanie jest uzależnione od drogi podania – podany w formie inhalacji działa silnie rozszerzająco na oskrzela, podany doustnie lub pozajelitowo działa głównie na układ krążenia (stosuje się go w celu przyspieszenia i umiarowienia pracy serca).

Gdy bromek ipratropiowy jest podawany drogą wziewną w inhalacji, wówczas jego działanie ogranicza się prawie wyłącznie do drzewa oskrzelowego. Jest najbardziej skuteczny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, mniejszą skuteczność terapeutyczną wykazuje w leczeniu astmy [39]. Bromek ipratropiowy uważa się za alternatywny lek rozszerzający oskrzela u chorych, u których występują działania niepożądane po podaniu β_2-mimetyków [64].

IPRATROPII BROMIDUM

Ipratropiowy bromek (Atrovent, Atropid)



$C_{20}H_{30}NO_3Br$ m.cz. 412,4

Bromek 3-(3-hydroksy-2-fenylopropanoiloksy)-8-metylo-8-(1-izopropylo)-8-azonia-bicyklo[3.2.1]oktanu

Bromek [8-metylo-8-propan-2-ylo-8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-3-ylo] 3-hydroksy-2-fenylopropionianu

Ipratropium ma charakter zasadowy spowodowany obecnością IV-rzędowego atomu azotu (poz.8), można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym Ze względu na obecność jonów bromkowych preparat oznacza się metodą argentometryczną [23].

● Oznaczenie metodą argentometryczną [23].

1 mol bromku ipratropiowego reaguje z 1 molem $AgNO_3$.

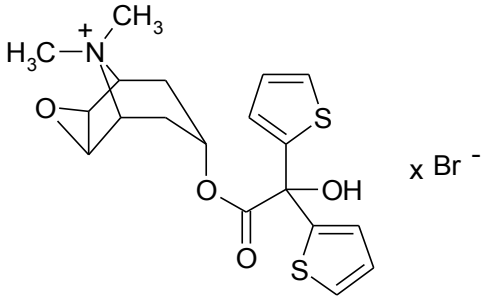
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie około 0,350 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL wody i dodać 3 mL roztworu HNO_3 (105,4 g/L). Miareczkować roztworem $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczają PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04124 g bromku ipratropiowego.

TIOTROPII BROMIDUM

Tiotropiowy bromek (Spiriva)



$C_{19}H_{22}BrNO_4S_2$ m.cz. 472,4

Bromek 7-(2-hydroksy-2,2-ditien-2-yloacetyloksy)-9,9-dimetylo-3-oksa-9-azonia-tricyklo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonanu

Tiotropium wykazuje charakter zasadowy spowodowany obecnością IV-rzędowego atomu azotu, można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, 1 mol bromku trotropiowego reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Ze względu na obecność jonów bromkowych preparat oznacza się metodą argentometryczną.

● Oznaczenie metodą argentometryczną [23].

1 mol bromku tiotropiowego reaguje z 1 molem $AgNO_3$.

Wykonanie oznaczenia:

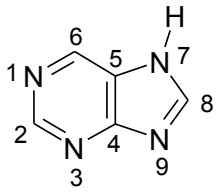
Odważyć dokładnie około 0,35 g substancji badanej, rozpuścić w 100 mL wody i dodać 10 mL roztworu HNO_3 (105,4 g/L). Miareczkować roztworem $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04724 g bromku tiotropiowego.

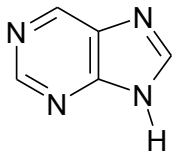
9.3.1.3 Teofilina i jej pochodne

Teofilina (obok teobrominy i kofeiny) jest pochodną metyloksantyny. Metyloksantyny należą do chemicznej grupy puryn, pochodnych układu dwupierścieniowego, w którym pierścień sześcioczłonowy pirymidyny jest skondensowany z pierścieniem imidazolu. Podstawą budowy alkaloidów metyloksantynowych jest 7*H*-puryna. Jej tautomeryczna forma – 9*H*-puryna – jest

układem, którego pochodnymi są zasady purynowe występujące w kwasach nukleinowych (adenina i guanina) [80].

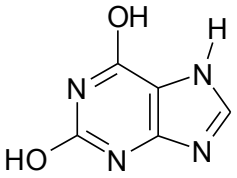


7*H*-Puryna

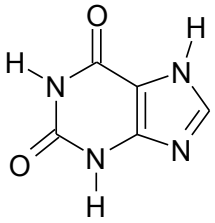


9*H*-Puryna

Ksantyna jest 2,6-dihydroksy-7*H*-puryną lub 2,6-diokso-7*H*-puryną. Związek ten reaguje w dwóch formach tautomerycznych, w formie enolowej i ketonowej.



Ksantyna – forma enolowa

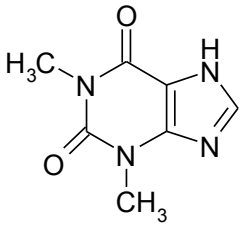


Ksantyna – forma ketonowa

W grupie metyloksantyn zastosowanie w leczeniu astmy oskrzelowej znalazła teofilina oraz jej pochodne. Teofilina działa rozszerzająco na oskrzela oraz zmniejsza obrzęk błony śluzowej. Stabilizuje komórki tuczne, hamuje uwalnianie prostaglandyn powodujących skurcz oskrzeli oraz mediatorów reakcji uczuleniowej antygen-przeciwciało. Metyloksantyny (teofilina i aminofilina) w postaci o przedłużonym uwalnianiu są przydatne do opanowywania objawów nocnych występujących pomimo przewlekłego stosowania leków przeciwzapalnych. Wykazuje również działanie moczopędne [80].

THEOPHYLLINUM

Teofilina (Theoplus, Theospirex, Theovent)



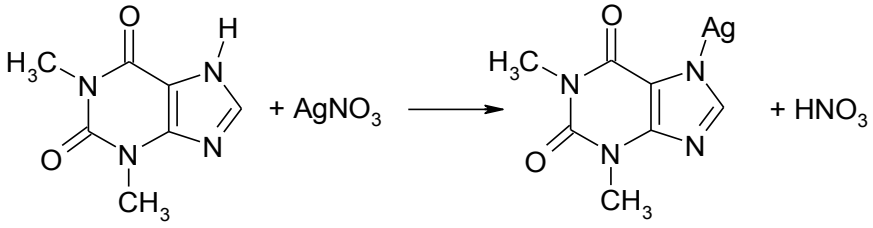
$C_7H_8N_4O_2$ m.cz. 180,2

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

1,3-dimetyloksantyna

Teofilina wykazuje właściwości amfoteryczne, charakter zasadowy związany jest z zagęszczeniem ładunków ujemnych na atomie azotu w położeniu 9. Spośród trzech zasad purynowych (kofeina, teobromina, teofilina) teofilina, niemająca w położeniu 7 elektrodonorowej grupy metylowej (wpływającej na zagęszczenie ładunków

ujemnych w położeniu 9) jest najsłabszą zasadą. Właściwości kwasowe (pK_a=8,6) teofiliny wynikają z możliwości odszczepiania protonu w pierścieniu imidazolu.
Teofilinę oznacza się alkalimetryczne wykorzystując tworzenie się trudno rozpuszczalnej soli srebra w reakcji z azotanem srebra. Uwalnia się tutaj równoważna ilość kwasu azotowego, który oznacza się mianowanym roztworem wodorotlenku sodu [23] lub potasu [20,35]. Wskaźnikiem może być błękit bromotymolowy [23] lub czerwień fenolowa [20,35].



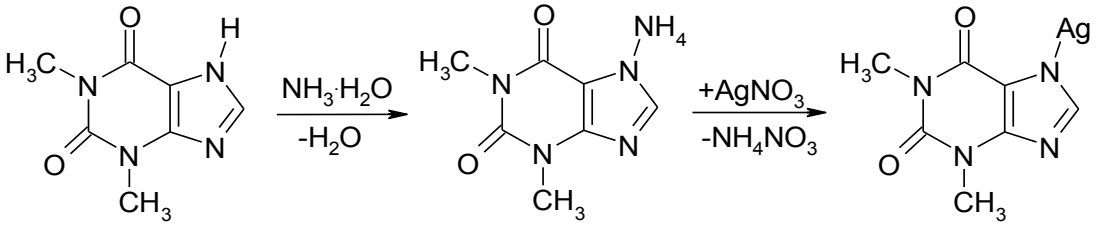
$HNO_3 + NaOH \rightarrow NaNO_3 + H_2O$

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol teofiliny reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia: [modyfikacja opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, dodać 50 mL wody i powoli ogrzewać na łaźni wodnej do rozpuszczenia. Następnie roztwór ochłodzić, dodać 20 mL $AgNO_3$ (0,1 mol/L) i zmieszać. Dodać 1 mL roztworu błękitu bromotymolowego i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do niebieskiego zabarwienia.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01802 g teofiliny.

Teofiline można oznaczyc alkalimetrycznie w środowisku bezwodnym.

Teofilinę można również oznaczyć argentometrycznie wytrącając w środowisku amoniakalnym jej sól srebrową za pomocą mianowanego roztworu azotanu srebra [18]. Po odsączeniu osadu nadmiar azotanu srebra oznacza się metodą Volharda za pomocą rodanku amonu wobec siarczanu amonowo-żelazowego.



$AgNO_3 + NH_4SCN \rightarrow AgSCN + NH_4NO_3$

$3\ NH_4SCN + NH_4Fe(SO_4)_2 \rightarrow Fe(SCN)_3 + 2\ (NH_4)_2SO_4$

- Oznaczenie metodą argentometryczną [18].

1 mol teofiliny reaguje z 1 molem $AgNO_3$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji, rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej w mieszaninie 5 mL NH_4OH 10 % (96 g/L) i 50 mL wody. Do otrzymanego roztworu dodać 20,0 mL roztworu $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM i ogrzewać na łaźni wodnej przez 15 minut. Następnie ochłodzić, przesączyć przez tygiel sączący nr 4 i osad przemyć

trzykrotnie wodą po 10 mL. Połączone przesącze zobojętnić HNO_3 25% (287 g/L) i dodać jeszcze 3 mL. Nadmiar roztworu $AgNO_3$ odmiareczkować roztworem NH_4SCN (0,1 mol/L) RM wobec roztworu $NH_4Fe(SO_4)_2$.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,01802 g teofiliny.

Ze względu na zagęszczenie ładunków ujemnych na azocie 9 teofilinę można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym,

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metody pracowane w Zakładzie Chemii Leków WUM]

1 mol teofiliny reaguje z 1 molem $HClO_4$

Wykonanie oznaczenia:

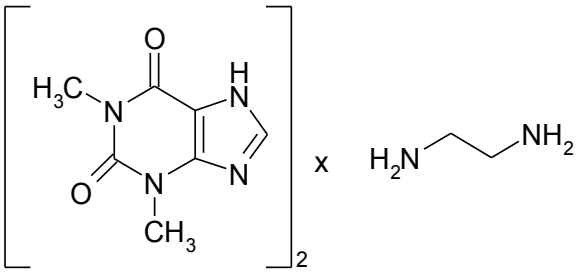
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g teofiliny, dodać 30 ml bezwodnika kwasu octowego i i miareczkować kwasem nadchlorowym 0,1 mol/L (RM) wobec fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia na żółte

1 ml 0,1 mol/L $HClO_4$ odpowiada 0,01802 g teofiliny.

● Teofilinę oznacza się także metodą chromatografii cieczowej [16].

THEOPHYLLINUM ET ETHYLENEDIAMINUM ANHYDRICUM

Teofilina z etylenodiaminą, bezwodna (Aminofilina, Eufilina)



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ m.cz. 420,4

1,3-Dimetylo-7*H*-puryno-2,6-dion; etyleno-1,2-diamina (2:1)

FP IX proponuje oznaczanie obydwu składników z tej samej odważki. W pierwszym etapie oznacza się etylenodiaminę przez miareczkowanie preparatu mianowanym kwasem solnym. W wyniku reakcji powstaje dichlorowodorek etylenodiaminy. Oznaczanie teofiliny przeprowadza się po uprzednim usunięciu z preparatu etylenodiaminy przez suszenie w suszarce w temp. 135ºC do stałej masy. Zawartą w pozostałości teofilinę oznacza się wykorzystując powstawanie kwasu azotowego w reakcji z azotanem srebra. Przebieg reakcji przedstawiono przy oznaczaniu teofiliny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną środowisku wodnym etylenodiaminy i metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym teofiliny [23].

1 mol etylenodiaminy reaguje z 2 molami HCl.

1 mol teofiliny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Etylenodiamina. Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej i rozpuścić w 30 mL wody. Dodać 0,1 mL roztworu zieleni bromokrezolowej i miareczkować HCl (0,1 mol/L) RM do barwy zielonej.
1 mL kwasu solnego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,003005 g etylenodiaminy.
Teofilina. Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji i ogrzewać w suszarce w temp. 135ºC do stałej masy. Pozostałość rozpuścić, ogrzewając, w 100 mL wody, pozostawić do ochłodzenia, dodać 20 mL roztworu $AgNO_3$ 0,1 mol/L (17 g/L) i wymieszać. Dodać 1 mL roztworu błękitu bromotymolowego i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do barwy niebieskiej.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu odpowiada 0,01802 g bezwodnej teofiliny.
FP VI proponuje również oznaczanie obydwu składników z tej samej odważki. W pierwszym etapie oznacza się etylenodiaminę przez miareczkowanie preparatu mianowanym kwasem siarkowym. W wyniku reakcji powstaje siarczan etylenodiaminy i wypierana jest wolna teofilina.
W drugim etapie oznaczana jest teofilina w reakcji z azotanem srebra. Wydzielający się kwas azotowy miareczkowany jest wodorotlenkiem sodu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku wodnym etylenodiaminy i metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym teofiliny [21].

1 mol etylenodiaminy reaguje z 1 molem H_2SO_4.
1 mol teofiliny reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Oznaczanie etylenodiaminy. Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 20 mL wody i miareczkować H_2SO_4 (0,05 mol/L) RM wobec zieleni bromokrezolowej do zmiany zabarwienia na zielone.
1 mL roztworu kwasu siarkowego (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,003005 g etylenodiaminy.
Oznaczanie teofiliny. Do roztworu otrzymanego po zmiareczkowaniu etylenodiaminy dodać 25 mL 0,1 mol/L roztworu $AgNO_3$ (17 g/L), wymieszać i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na niebieskie.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01802 g teofiliny.

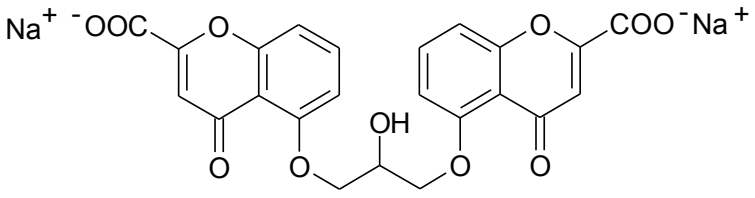
9.3.2 Leki hamujące uwalnianie mediatorów stanu zapalnego

Leki te hamują wyzwalanie histaminy oraz innych mediatorów z komórek tucznych (mastocytów) w czasie reakcji antygen-przeciwciało. Hamowanie degranulacji przez lek jest związane z hamowaniem przepuszczalności błony komórkowej dla jonów wapnia do wnętrza komórki [39]. Stosowane są w profilaktyce astmy oskrzelowej. Nie przerywają ataku duszności, nie działają rozkurczająco na oskrzela i są przeciwwskazane w ostrym napadzie astmy oskrzelowej [80].

Kromony wskazane są jako leki hamujące wczesną i późną fazę reakcji na alergen i zapobiegają skurczowi oskrzeli, wywołanemu np. przez wysiłek fizyczny [64].

NATRII CROMOGLICAS

Sodu kromoglikan (Intal, Ditec, Cusicrom)



$C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$ m.cz. 512,3

Sól disodowa kwasu 5,5'-(2-hydroksypropan-1,3-diyloksy)-bis(4-okso-4*H*-benzo-pirano-2-karboksylowego)

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol kromoglikanu disodu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie około 0,20 g substancji w mieszaninie 5 mL 2-propanolu i 25 mL glikolu etylenowego (ogrzać na łaźni wodnej do rozpuszczenia). Oziębić i dodać mieszaninę 6 mL tetrahydrofuranu i 24 mL acetonitrylu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02562 g kromoglikanu disodu.

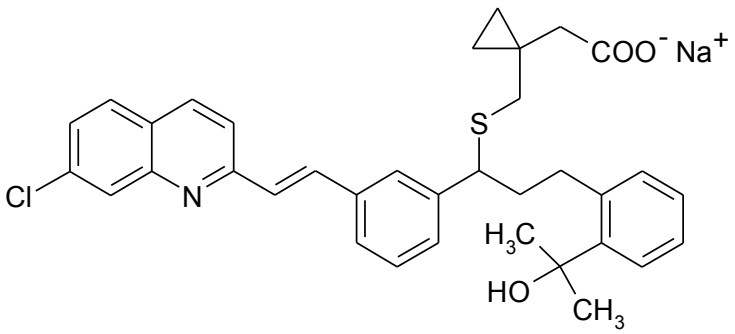
9.3.3 Antagoniści receptorów leukotrienowych i inhibitory syntezy leukotrienów

Leukotrieny stanowią grupę mediatorów stanu zapalnego o istotnym znaczeniu w patofizjologii astmy oskrzelowej. Nazwa leukotrieny została utworzona z dwóch wyrazów: leuko, ponieważ są one wytwarzane m.in. przez leukocyty, oraz trien, gdyż w ich budowie chemicznej występuje układ trzech sprzężonych wiązań podwójnych. Selektywni kompetytywni antagoniści receptorów leukotrienowych Cys LT_1 stanowią grupę leków przeciwastmatycznych, tzw. Lukasów. Należy do niej m.in. montelukast [80].

Leki przeciwleukotrienowe stanowią cenne uzupełnienie leczenia przeciwzapalnego astmy oskrzelowej i są podawane doustnie, co jest ich ogromną zaletą, ponieważ jest to najwygodniejszy sposób leczenia prewencyjnego [39].

NATRII MONTELUKAST

Montelukast (Asmenol, Astmirex)



$C_{35}H_{35}ClNNaO_3S$ m.cz. 607,2

Sól sodowa kwasu 2-[1-[1-[3-[2-(7-chlorochinolin-2-ylo)-etenylo]-fenylo]-3-[2-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-fenylo]-propylotiometylo]-cykropropylo]-octowego

Montelukast ma charakter amfoteryczny; zasadowy ze względu na azot w pierścieniu chinoliny, kwasowy ze względu na obecność grupy karboksylowej. Występuje w postaci soli sodowej i można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, 1 mol soli sodowej montelukstu reaguje z 2 molami kwasu nadchlorowego

- Montelukast oznacza się metodą chromatografii cieczowej [17].

10. LEKI STOSOWANE W CHOROBACH UKŁADU POKARMOWEGO

10.1 Leki pobudzające wydzielanie soku żołądkowego

W niewydolności wydzielniczej żołądka stosowane są:
- kwasy nieorganiczne i organiczne oraz związki uwalniające kwas solny,
- związki pochodzenia naturalnego (np.: substancje gorzkie, związki występujące w roślinach stosowanych jako przyprawy – pieprz, papryka itp. oraz kofeina).

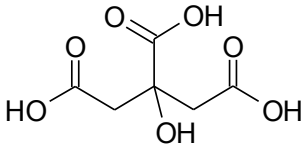
Do tej grupy leków zaliczane są także związki stosowane w diagnostyce zdolności wydzielniczej żołądka, np. pentagastryna.

Kwasy nieorganiczne i organiczne oraz związki uwalniające kwas solny

Leki te zakwaszają sok żołądkowy. Możliwe też, choć nie jest to jednoznacznie potwierdzone, że także stymulują jego wydzielanie poprzez działanie na błonę śluzową żołądka. Do tej grupy leków należą kwasy nieorganiczne (solny i fosforowy) i organiczne (cytrynowy, glutaminowy, mlekowy, octowy i betaina). Praktyczne zastosowanie w lecznictwie znalazły jednak tylko trzy związki: kwasy solny i cytrynowy oraz betaina [39,80].

ACIDUM CITRICUM

Kwas cytrynowy



$C_6H_8O_7$ m.cz. 192,1

Kwas 2-hydroksypropano-1,2,3-trikarboksylowy

Kwas cytrynowy jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, dlatego jego oznaczenie prowadzi się w środowisku wodnym. Można go oznaczyć metodą alkalimetryczną wykorzystując obecność w cząsteczce trzech kwasowych grup karboksylowych. W tych warunkach reagują wszystkie trzy grupy karboksylowe. Powstająca sól hydrolizuje, czego efektem jest lekko alkaliczny odczyn roztworu w punkcie końcowym miareczkowania, dlatego też oznaczenie prowadzi się wobec fenoloftaleiny.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [21].

  Kwas cytrynowy jest związkiem higroskopijnym i przed każdym oznaczeniem należy go wysuszyć w temp 80 stopni przez 1 godzinę.

1 mol kwasu cytrynowego reaguje z 3 molami NaOH.

Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,50 g substancji badanej (przed odważeniem substancję należy suszyć w temp. 80ºC przez 1 godz.), rozpuścić w 50 mL wody i miareczkować roztworem NaOH (0,5 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny (0,05 mL).
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,03202 g kwasu cytrynowego.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczna w środowisku wodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków]
1 mol kwasu cytrynowego reaguje z 3 molami NaOH.
Wykonanie oznaczenia :
Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL wody i miareczkować roztworem NaOH (0,5 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny (5 kropli).
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,03202 g kwasu cytrynowego.

10.2 Leki stosowane w chorobie wrzodowej

Nie do końca wiadomo, co jest przyczyną i jaki jest mechanizm powstawania choroby wrzodowej. Uważa się, że powstanie wrzodu trawiennego żołądka lub dwunastnicy jest wynikiem zachwiania równowagi między czynnikami agresywnymi (nadmiar kwasu solnego, pepsyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne) a mechanizmami obronnymi błony śluzowej, które ulegają upośledzeniu [80]. Również zakażenie bakteriami z gatunku *Helicobacter pylori* uważane jest za istotny czynnik ryzyka wystąpienia choroby wrzodowej.

Celem terapii choroby wrzodowej jest zniesienie bólu, ułatwienie i przyspieszenie gojenia się niszy wrzodowej (nadżerki) oraz zapobieganie powikłaniom i nawrotom.
Leki przeciwwrzodowe można podzielić na:
- leki zmniejszające stężenie kwasu solnego w żołądku:
  - środki neutralizujące kwas solny,
  - leki hamujące wydzielanie kwasu solnego,
- leki osłaniające,
- leki antybakteryjne,
- leki regulujące motorykę przewodu pokarmowego.

10.2.1 Leki zmniejszające stężenie kwasu solnego w żołądku

10.2.1.1 Środki neutralizujące kwas solny

Do tej grupy należą związki nieorganiczne (wodorotlenki i tlenki metali, sole słabych kwasów i mocnych zasad, sole podwójne). Po podaniu doustnym reagują one z kwasem solnym w żołądku i zobojętniają go. Do czasu wprowadzenia do lecznictwa leków hamujących wytwarzanie kwasu solnego stosowanie leków neutralizujących było właściwie jedyną metodą leczenia owrzodzeń trawiennych [80], obecnie zostało ono ograniczone prawie wyłącznie do doraźnego łagodzenia zgagi, pieczenia i bólu żołądka w ramach samoleczenia [39].

W celu osiągnięcia szybkiego i silnego zobojętnienia kwasu solnego stosuje się wodorowęglan sodu lub węglan wapnia. Wywołują one krótkotrwałe podwyższenie pH soku żołądkowego i szybkie złagodzenie bólu oraz objawów dyspeptycznych. Jednak nadmierna alkalizacja soku żołądkowego prowadzi do wtórnego zwiększonego wydzielania kwasu solnego w żołądku, a powstający dwutlenek węgla rozciąga ściany żołądka powodując wzdęcia. Węglan wapnia działa również ściągająco i zapierająco.

Wśród środków neutralizujących działających wolniej i dłużej należy wymienić przede wszystkim związki, które nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego: związki magnezu i glinu. Związki magnezu dość szybko neutralizują kwas solny żołądka. Dodatkowo mają właściwości przeczyszczające. Są to m.in. tlenek magnezu, wodorotlenek magnezu i węglan magnezu. Bardziej skuteczne w długotrwałym leczeniu nadkwaśności i choroby wrzodowej są związki glinu. W wyniku ich reakcji z kwasem solnym następuje powolne podwyższenie pH soku żołądkowego do wartości nie wyższej niż 3,5. Dzięki temu nie dochodzi do silnego, wtórnego wydzielania kwasu solnego. Związki te mają ponadto działanie ściągające i zapierające [39,80]. Najczęściej stosowanym związkiem glinu jest wodorotlenek glinu. Stosowane są także: fosforan glinu $AlPO_4$, zasadowy węglan glinu $Al(OH)CO_3$ (Kompensan), dwuzasadowy węglan glinowo-sodowy $NaAl(OH)_2CO_3$ (Alugastrin).

Poszczególne środki neutralizujące rzadko stosowane są jako pojedyncze leki, najczęściej wchodzą w skład preparatów złożonych o skojarzonym działaniu składników. Spośród różnych leków zobojętniających kwas solny najlepszą opinię zyskały mieszaniny wodorotlenków magnezu i glinu [39]. Wodorotlenek magnezu wywiera działanie przeczyszczające, natomiast wodorotlenek glinu – zapierające. Z tego powodu te dwa środki neutralizujące są często stosowane jednocześnie. Analogiczny efekt uzyskuje się stosując podwójne sole glinowo-magnezowe.

Większość stosowanych środków neutralizujących zawiera w swoim składzie atom metalu o stopniu utlenienia +II lub wyższym. Obecność takiego jonu jest wykorzystywana do określenia metodą kompleksometryczną zawartości substancji czynnej w preparacie farmakopealnym. Metoda ta została opisana w rozdziale 1.3. Wskaźniki kompleksometryczne (czerń eriochromowa 11, mureksyd, oranż ksylenolowy i kwas kalkonokarboksylowy) ze względu na nietrwałość w roztworach wodnych stosowane są w postaci stałej, jako mieszaniny z chlorkiem sodu lub azotanem potasu.

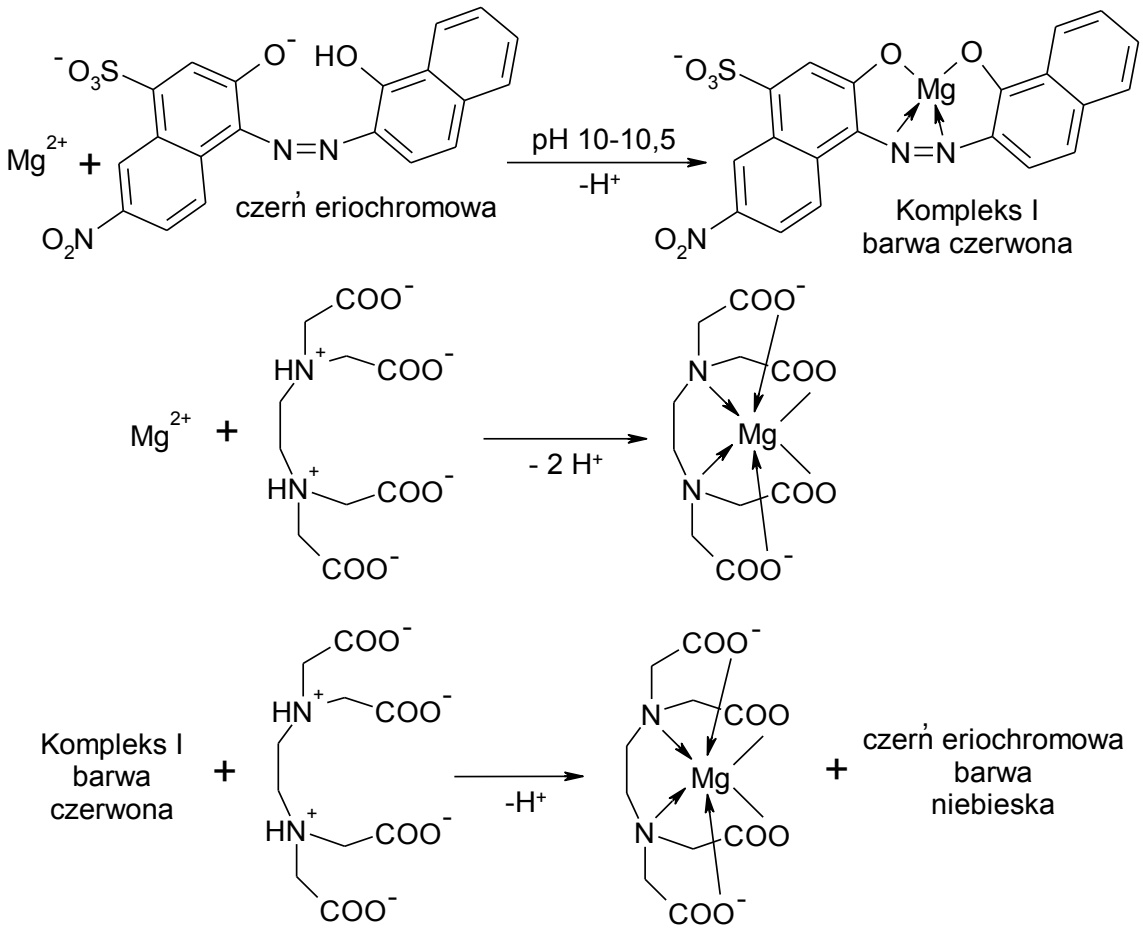
MAGNESII OXIDUM

Magnezu tlenek

MgO m.cz. 40,30

Tlenek magnezu

Tlenek magnezu można oznaczyć metodą kompleksometryczną bezpośrednią wobec buforu amonowego i czerni eriochromowej T.



Wzory kompleksów zostały podane zgodnie z [68,79].

● Oznaczenie metodą kompleksometryczną bezpośrednią [19].

1 mol tlenku magnezu reaguje z 1 molem edetynianu sodu.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji badanej, rozpuścić w 1 mL HCl (105 g/L) (ogrzewając w razie potrzeby). Po rozpuszczeniu dodać 40 mL wody, 5 mL roztworu buforu amonowego o pH 10,4 i miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM wobec czerni eriochromowej T (0,2 g) do zmiany barwy na niebieską.

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

Tlenek magnezu można oznaczyć także metodą alkacymetryczną. Polega ona na rozpuszczeniu preparatu w nadmiarze mianowanego kwasu i następnie odmiareczkowaniu nadmiaru tego kwasu. W metodzie tej stosuje się dość stężone, 1 mol/L roztwory mianowane ze względu na małą masę cząsteczkową tlenku magnezu.

● Oznaczenie metodą alkacymetryczną [19].

1 mol tlenku magnezu reaguje z 2 molami HCl.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić ogrzewając w 25,0 mL HCl (1 mol/L) RM, dodać 10 mL wody i ochłodzić. Nadmiar HCl odmiareczkować roztworem NaOH (1 mol/L) RM wobec roztworu oranżu metylowego.

1 mL kwasu solnego (1 mol/L) RM odpowiada 0,02016 g tlenku magnezu.

● Tlenek magnezu można oznaczyć również metodą wagową po wytrąceniu w postaci fosforanu amonowo-magnezowego $MgNH_4PO_4$ i wyprażeniu do pirofosforanu magnezu $Mg_2P_2O_7$ [18,29].

MAGNESII SUBCARBONAS

Magnezu węglan (Magnezin)

$MgCO_3$ m.cz. 84,31

Węglan magnezu

Preparat jest uwodnionym, zasadowym węglanem magnezu o różnym składzie chemicznym, zależnym od sposobu przygotowania.

Węglan magnezu można oznaczyć metodą kompleksometryczną bezpośrednią. Wynik miareczkowania przelicza się na tlenek magnezu.

● Oznaczenie metodą kompleksometryczną bezpośrednią [23].

1 mol węglanu magnezu reaguje z 1 molem edetynianu sodu.

Wykonanie oznaczenia: (metoda zmodyfikowana według 21)

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić (można lekko ogrzać) w 2 mL HCl (105 g/L), ogrzewając w razie potrzeby. Po rozpuszczeniu dodać 100 mL wody i 10 mL roztworu buforu amonowego o pH 10,4 i miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM wobec czerni eriochromowejT (0,2 g) do zmiany barwy na niebieską.

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

Węglan magnezu można oznaczyć także metodą alkacymetryczną. Polega ona na rozpuszczeniu preparatu w nadmiarze mianowanego kwasu i następnie odmiareczkowaniu nadmiaru tego kwasu. Wynik miareczkowania przelicza się na tlenek magnezu.

● Oznaczenie metodą alkacymetryczną [71].

1 mol węglanu magnezu reaguje z 1 molem H_2SO_4.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 1.0 g substancji badanej, rozpuścić w 30,0 mL H_2SO_4 (0,5 mol/L) RM. Nadmiar kwasu odmiareczkować roztworem NaOH (1 mol/L) RM wobec roztworu oranżu metylowego.

1 mL kwasu siarkowego (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,02016 g tlenku magnezu.

● Węglan magnezu można oznaczyć również metodą grawimetryczną po wyprażeniu do tlenku magnezu [19].

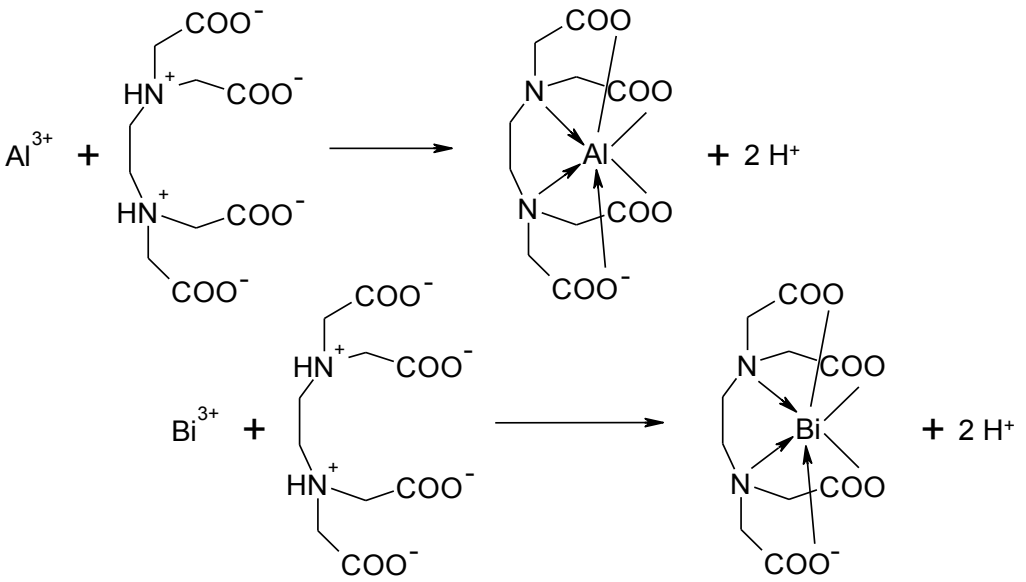
ALUMINII HYDROXIDUM

Glinu wodorotlenek (Alusal)

$Al(OH)_3$ m.cz. 78,00

Wodorotlenek glinu w środowisku wodnym tworzy żel. Najczęściej jest on oznaczany metodą kompleksometryczną odwrotną. Kompleksy glin – edetynian i glin – czerń eriochromowa mają podobne stałe trwałości, a proces przechodzenia atomu glinu z jednego kompleksu do drugiego jest na tyle powolny, że przeprowadzenie oznaczenia bezpośredniego trwałoby zbyt długo, aby je zastosować w praktyce

laboratoryjnej. Metodę odwróconą przeprowadza się w środowisku lekko kwasowym (bufor octanowy) stosując nadmiar mianowanego roztworu edetynianu sodu, który następnie odmiareczkowuje się roztworem soli innego metalu. Metal ten musi tworzyć z edetynianem kompleks o mniejszej trwałości niż glin. Glin kompleksuje powoli, dlatego należy odczekać odpowiednio długo przed rozpoczęciem miareczkowania, aby cały glin został związany w postaci kompleksu z edetynianem. Ogrzewanie przyspiesza ten proces.
FP IV zaleca miareczkowanie roztworem azotanu bizmutu(III). Jony bizmutu tworzą kompleksy z edetynianem, a po jego wyczerpaniu (punkt końcowy) reagują z jonami jodkowymi tworząc pomarańczowy tetrajodobizmutan(III)potasu. Wynik miareczkowania przelicza się na glin.



$Bi^{3+} + 3\ I^- \rightarrow BiI_3$

$BiI_3 + I^- \rightarrow BiI_4^-$

$Bi(NO_3)_3 + 4\ KJ \rightarrow K[BiJ_4] + 3\ KNO_3$ barwa pomarańczowa

Wzory kompleksów zostały podane zgodnie z [68,79].

- Oznaczenie metodą kompleksometryczną odwrotną [19].

1 mol wodorotlenku glinu reaguje z 1 molem edetynianu sodu.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji badanej i rozpuścić ogrzewając w 2 mL HCl (105 g/L). Po ochłodzeniu dodać 20 mL wody, 25,0 mL roztworu edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM i 10 mL roztworu buforu octanowego o pH 4,5. Nadmiar roztworu edetynianu sodu odmiareczkować roztworem $Bi(NO_3)_3$ (0,05 mol/L) RM wobec KI (2 g) do zmiany barwy na pomarańczowożółtą.
1 mL roztworu edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,001349 g glinu.

FP IX zaleca miareczkowanie roztworem siarczanu cynku wobec ditizonu. Z kolei

FP VI zaleca miareczkowanie roztworem azotanu ołowiu(II) wobec oranżu ksylenolowego. W obu przypadkach reakcje przebiegają w stosunku molowym 1:1.

- Wodorotlenek glinu można oznaczyć również metodą grawimetryczną [19], polegającą na rozpuszczeniu preparatu, odsączeniu ewentualnych zanieczyszczeń, strąceniu w postaci wodorotlenku glinu i wyprażeniu do tlenku.

CALCII CARBONAS

Wapnia węglan

$CaCO_3$ m.cz. 100,1

Węglan wapnia

Występuje w preparacie złożonym (Rennie).

Węglan wapnia najczęściej oznacza się metodą kompleksometryczną. Metoda opisana w FP IX polega na bezpośrednim miareczkowaniu roztworem edetynianu sodu w środowisku silnie alkalicznym (roztwór wodorotlenku sodu o pH 12) wobec kwasu kalkonokarboksylowego. Sól sodowa tego kwasu nosi nazwę kalces.

- Oznaczenie metodą kompleksometryczną bezpośrednią [23].

1 mol węglanu wapnia reaguje z 1 molem edetynianu sodu.

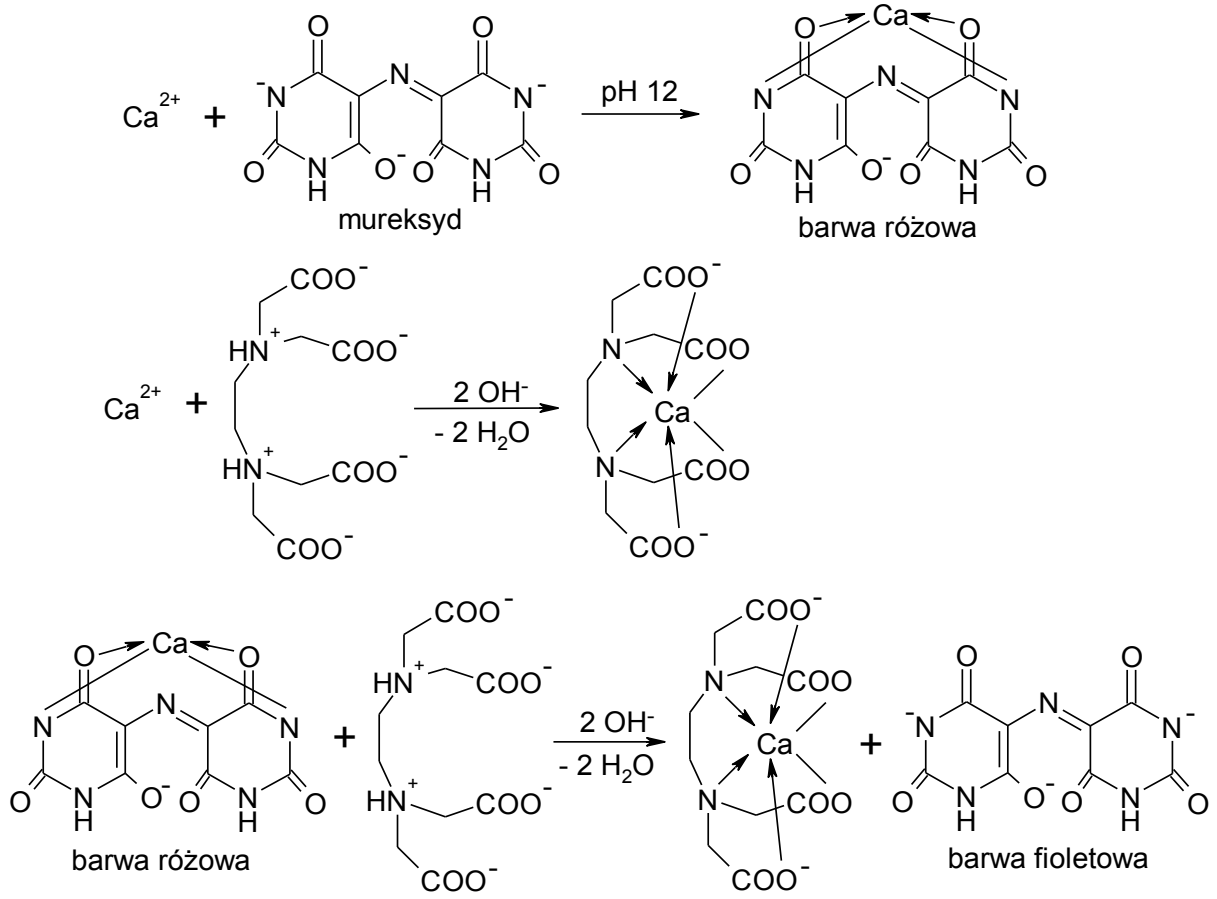
Wykonanie oznaczenia: [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków]

UWAGA. Przed przystąpieniem do miareczkowania należy obliczyć teoretyczną ilość EDTA, którą zużyjemy na miareczkowanie.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej i rozpuścić w 1 mL HCl (105 g/L) (ewentualnie ogrzać). Po rozpuszczeniu dodać 50 mL wody, ogrzać do wrzenia w celu usunięcia CO_2, ochłodzić. Miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM wobec kalcesu (0,2 g) - wskaźnik należy dodać do roztworu tuż przed miareczkowaniem. W trakcie miareczkowania, po zużyciu ½ wyliczonej teoretycznie ilości EDTA, dodać 2 mL roztworu NaOH (175 g/L) i kontynuować miareczkowanie do zmiany barwy na granatową.

Miareczkować można także wobec mureksydu do zmiany barwy na fioletowoniebieską [21].

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,005004 g węglanu wapnia.



Wzory kompleksów zostały podane zgodnie z [68,79].

Węglan wapnia można oznaczyć także metodą alkacymetryczną. Polega ona na rozpuszczeniu preparatu w nadmiarze mianowanego kwasu solnego, czemu towarzyszy wyparcie kwasu węglowego. Następnie odmiareczkowuje się nadmiar kwasu solnego roztworem wodorotlenku sodu.

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną [19].

1 mol węglanu wapnia reaguje z 2 molami HCl.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 1.0 g substancji badanej, rozpuścić w 50,0 mL HCl (0,5 mol/L) RM, ogrzać do wrzenia, ochłodzić i nadmiar kwasu odmiareczkować roztworem NaOH (0,5 mol/L) RM wobec roztworu oranżu metylowego.

1 mL kwasu solnego (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,02502 g węglanu wapnia.

10.2.1.2 Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego

10.2.1.2.1 Antagoniści receptorów histaminowych H_2

Selektywni, kompetycyjni antagoniści receptorów histaminowych H_2 komórek okładzinowych żołądka zostali wprowadzeni do lecznictwa w latach siedemdziesiątych XX w. Był to istotny postęp w leczeniu nadkwaśności oraz wrzodów żołądka i dwunastnicy. Najstarszym i najlepiej poznanym lekiem z tej grupy jest cymetydyna,

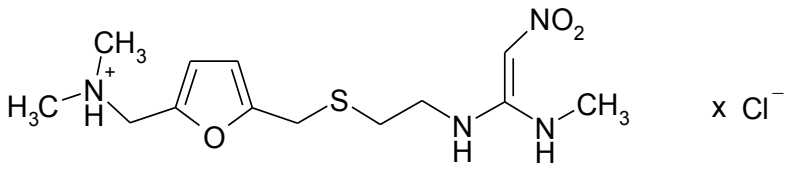
która została niedawno wycofana w Polsce z lecznictwa. Praktyczne zastosowanie w terapii choroby wrzodowej mają obecnie ranitydyna, famotydyna i nizatydyna.

Leki te hamują wytwarzanie kwasu solnego, zarówno podstawowe, jak i stymulowane pokarmem, histaminą, gastryną lub acetylocholiną. Poprzez podwyższenie pH hamują pośrednio aktywność pepsyny. W ten sposób w przeciągu kilku tygodni zmniejszają objawy kliniczne choroby, następuje gojenie się owrzodzeń [80]. Po zaprzestaniu podawania tych leków wrzody nawracają, jednak stosowanie leków przeciw *Helicobacter pylori* zmniejsza częstość tych nawrotów. Leki nowszej generacji działają dłużej albo szybciej i silniej od cymetydyny, mają także mniej działań niepożądanych. Jako istotne osiągnięcie należy wymienić wyeliminowanie wpływu na metabolizm innych leków.

Antagoniści receptorów histaminowych H_2 mają podobną budowę chemiczną, wywodzącą się od histaminy. Najważniejszymi elementami w ich budowie są: pięcioczłonowy pierścień heterocykliczny i łańcuch boczny zawierający grupę polarną. Zazwyczaj grupa polarna połączona jest z układem heterocyklicznym za pomocą łańcucha metylotioetylowego.

RANITIDINI HYDROCHLORIDUM

Ranitydyny chlorowodorek (Ranigast, Zantac)



$C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$ m.cz. 350,9

Chlorowodorek 1- N'-[2-[[5-[(dimetyloamino)metylo]-furan-2-ylo]-metylosulfanylo]etylo]-1-N-metylo-2-nitroeteno-1,1-diaminy

Ranitydyna posiada właściwości zasadowe ze względu na obecność III-rzędowej aminy. Można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Ze względu na anion można oznaczyć metodą argentometryczną oraz alkalimetryczną w środowisku wodnym wykorzystując obecność kwasowego protonu pochodzącego z chlorowodorku. Towarzyszy temu wyparcie wolnej zasady.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków].

1 mol chlorowodorku ranitydyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji badanej i rozpuścić w 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 15 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03509 g chlorowodorku ranitydyny.

● Oznaczenie metodą argentometryczną [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Lekow WUM].

1 mol chlorowodorku ranitydyny reaguje z 1 molem $AgNO_3$.

Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji, rozpuścić w 35 mL wody i 3 mL HNO_3 (105.4 g/L). Do otrzymanego roztworu dodać 15,0 mL roztworu $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM. Nadmiar roztworu $AgNO_3$ odmiareczkować roztworem NH_4SCN (0,1 mol/L) RM wobec 1 mL $NH_4Fe(SO_4)_2$ do pomarańczowego zabarwienia.
1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM odpowiada 0,03509 g chlorowodorku ranitydyny.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku ranitydyny reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,28 g substancji badanej i rozpuścić w 35 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03509 g chlorowodorku ranitydyny.

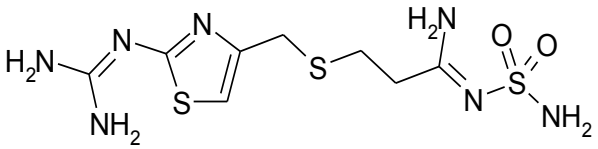
- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol chlorowodorku ranitydyny reaguje z 1 molem NaOH.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji badanej i rozpuścić w 25 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM wobec tymoloftaleiny.
1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03509 g chlorowodorku ranitydyny.

- Chlorowodorek ranitydyny można oznaczyć również metodą chromatografii cieczowej [71].

FAMOTIDINUM

Famotydyna (Famogast, Ulfamid)



$C_8H_{15}N_7O_2S_3$ m.cz. 337,4

3-[[2-(Diaminometylidenoamino)-tiazol-4-ilo]-metylotio]-N'-sulfamoilopropanoimido-amid

Famotydynę można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując obecność w cząsteczce dwóch zasadowych grup: ugrupowania guanidynowego i pierścienia tiazolu z zasadowym atomem azotu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol famotydyny reaguje z 2 molami $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,12 g substancji badanej i rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01687 g famotydyny.

10.2.1.2.2 Inhibitory H^+/K^+-ATP-azy

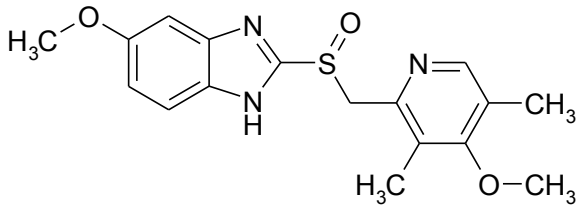
Szczytowe powierzchnie komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka zawierają enzym – wodorowo-potasową trifosfatazę adenozyny (H^+/K^+-ATP-azę), zwaną pompą protonową. W wyniku jej aktywacji przez cAMP i jony wapnia, jony potasu są transportowane do wnętrza komórki, a jony wodorowe wydzielane są do światła żołądka tworząc kwas solny. Zastosowanie nieodwracalnych inhibitorów H^+/K^+-ATP-azy powoduje hamowanie wytwarzania kwasu solnego w żołądku, które utrzymuje się nawet do trzech dni, czyli do momentu syntezy nowego enzymu [80].

Inhibitory pompy protonowej są grupą leków najsilniej hamujących wydzielanie kwasu solnego. Są to proleki. Ulegają aktywacji pod wpływem kwasu solnego w komórkach okładzinowych i wiążą grupy SH reszt cysteiny ATP-azy, co powoduje jej unieczynnienie. Aktywacji ulegają także w kwaśnej treści żołądka, gdzie nie mogą wywołać oczekiwanego efektu, dlatego stosowane są w postaciach dojelitowych [39]. Leki te znalazły zastosowanie w przypadku choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy oraz zapaleniu przełyku spowodowanym refluksem żołądkowo-przełykowym lub nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

Związki te należą do pochodnych benzimidazolu połączonego mostkiem sulfinylometylenowym z pochodną pirydyny. Najbardziej znanym i obecnie najczęściej stosowanym jest pierwszy wprowadzony z tej grupy lek, czyli omeprazol. Niedawno zostały wprowadzone do lecznictwa czyste enacjomery: enancjomer S omeprazolu (ezomeprazol) i enancjomer R lanzoprazolu (dekslanzoprazol). Pierwszy działa silniej od racematu i jest pozbawiony wpływu na metabolizm innych leków, natomiast drugi działa dłużej od racematu.

OMEPRAZOLUM

Omeprazol (Helicid, Losec, Polprazol)



$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ m.cz. 345,4

6-Metoksy-2-[(4-metoksy-3,5-dimetylopirydyn-2-ylo)-metylosulfinylo]-1*H*-benzimidazol

Omeprazol wykazuje charakter amfoteryczny. Charakter zasadowy związany jest z atomem azotu w pierścieniu pirydyny. Wykorzystując obecność w cząsteczce kwasowego protonu przy atomie azotu N_1 benzimidazol można go oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Atom N_1 oddaje swoją wolną parę elektronów do aromatycznego sekstetu elektronów π, przez co grupa NH nabiera charakteru kwasowego i może tworzyć sole z metalami.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol omeprazolu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

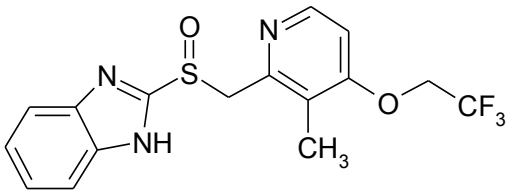
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 10 mL wody i 40 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03454 g omeprazolu.

● Omeprazol można oznaczyć także metodą chromatografii cieczowej [71].

LANSOPRAZOLUM

Lanzoprazol (Lanzogen, Lanzul)



$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ m.cz. 369,4

2-[[4-(2,2,2-Trifluoroetoksy)-3-metylopirydyn-2-ylo]-metylosulfinylo]-1*H*-benzimidazol

Lanzoprazol wykazuje charakter amfoteryczny. Charakter zasadowy związany jest z atomem azotu w pierścieniu pirydyny. Wykorzystując obecność w cząsteczce kwasowego protonu przy atomie azotu N_1 benzimidazol można go oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Atom N_1 oddaje swoją wolną parę elektronów do aromatycznego sekstetu elektronów π, przez co grupa NH nabiera charakteru kwasowego i może tworzyć sole z metalami.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol lanzoprazolu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL etanolu (760 g/L) i uzupełnić wodą do 50 mL. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03694 g lanzoprazolu.

10.2.2. Leki osłaniające

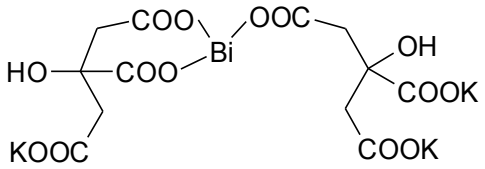
Są to leki, które osłaniają błonę śluzową żołądka i dwunastnicy oraz wzmacniają jej mechanizmy obronne. Pokrywają błonę śluzową warstwą izolującą i przyspieszają regenerację komórek nabłonkowych. Leki te działają głównie miejscowo i stosowane przez dłuższy okres czasu powodują gojenie się owrzodzeń. Stosowane są także profilaktycznie i zapobiegają nawrotom choroby. Do tej grupy leków zaliczamy m.in. azotan i węglan bizmutu. Leki te są coraz rzadziej stosowane z uwagi na możliwość wchłonięcia i wywołania działań niepożądanych (m.in. toksyczne objawy neurologiczne i methemoglobinemia) [80].

Jako doustny lek cytoprotekcyjny w leczeniu owrzodzeń stosowany jest organiczny związek bizmutu – koloidalny dicytrynian tripotasowo-bizmutawy. Lek ten łączy się z białkami obumarłych komórek na dnie owrzodzenia, tworząc nierozpuszczalny związek chelatowy, który stanowi warstwę ochronną błony śluzowej. Stanowi ona barierę dla dyfuzji kwasu solnego i pepsyny. Dodatkowo lek ten niszczy bakterie z gatunku *Helicobacter pylori* [80]. Od tego mechanizmu zależy zapobieganie nawrotom owrzodzeń dwunastnicy, obserwowane jeszcze przez kilka miesięcy po odstawieniu leku.

Podobne działanie wywołuje sukralfat, czyli sól glinowa sulfonowanej sacharozy. W środowisku kwasowym przybiera konsystencję gęstej, lepkiej pasty, która przyczepia się do błony śluzowej, zwłaszcza w miejscach jej uszkodzenia. Tworzy tym samym fizyczną barierę dla czynników agresywnych (kwas solny, pepsyna).

TRIPOTASSIUM DICITRATOBISMUTHATE

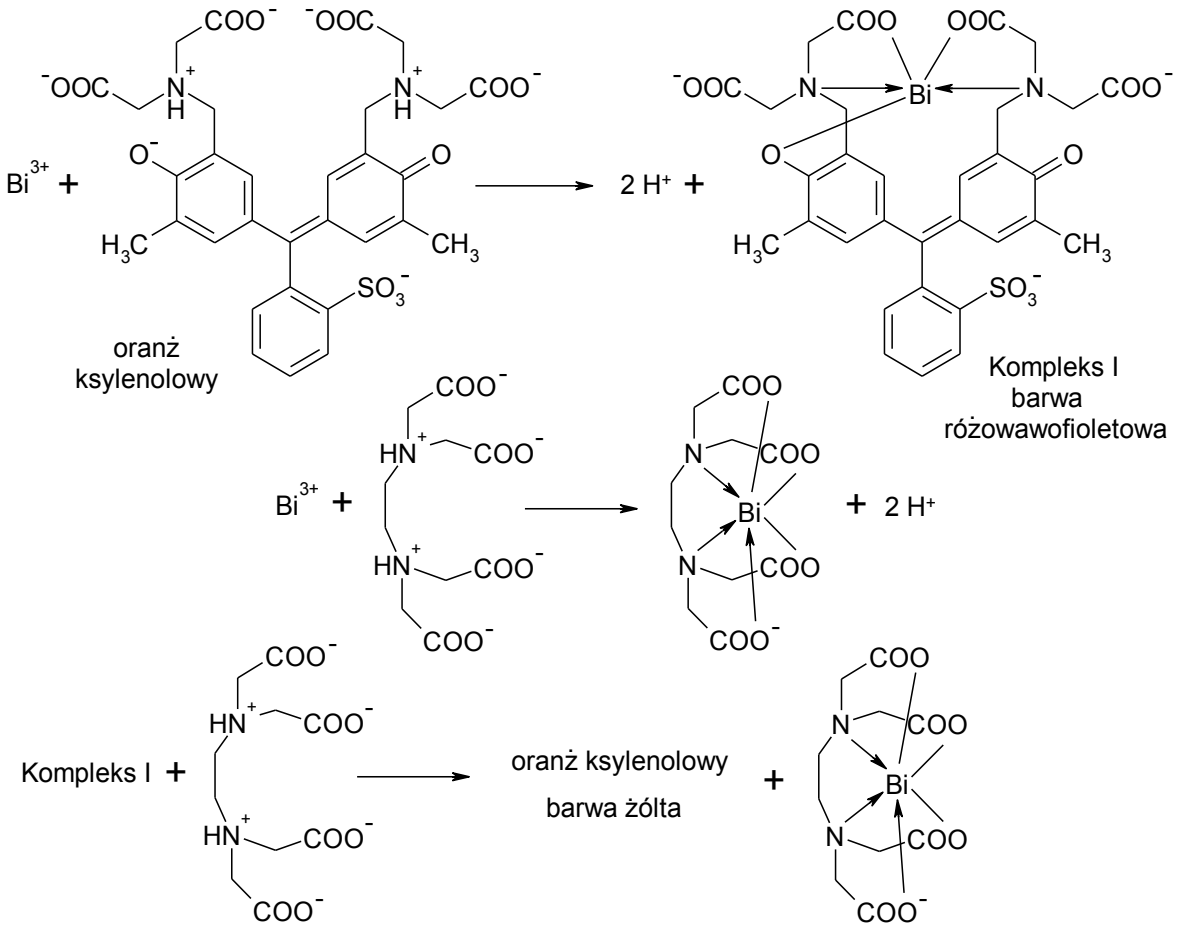
Dicytrynian tripotasowo-bizmutawy (Cytribin, De-Nol, Ventrisol)



$C_{12}H_{10}BiK_3O_{14}$ m.cz. 704,5

Dicytrynian bizmutu(III) i tripotasu

Można go oznaczyć metodą kompleksometryczną bezpośrednią. Preparat ten, ze względu na organiczny charakter związku, tworzy w wodzie koloid. Dlatego też przed oznaczeniem tą metodą należy przekształcić bizmut w formę rozpuszczalnej w wodzie soli nieorganicznej poprzez prażenie i dodanie kwasu azotowego. Proces ten nazywany jest mineralizacją soli organicznej. Miareczkowanie prowadzi się przy pH 1-2, w którym kompleks bizmutu i edetynianu sodu jest trwały. Pozwala to na selektywne oznaczenie jonów tego metalu, nawet w obecności jonów innych metali. Wyniki miareczkowania przelicza się na bizmut.



- Oznaczenie metodą kompleksometryczną bezpośrednią wobec oranżu ksylenolowego [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol dicytrynianu tripotasowo-bizmutawego reaguje z 1 molem edetynianu sodu.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,50 g substancji badanej, umieścić w tyglu i wyprażyć. Po ostudzeniu dodać kroplami 3 mL HNO_3 (287 g/L) i ogrzewać do momentu całkowitego rozpuszczenia. Dodać 60 mL wody i miareczkować roztworem edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM wobec roztworu oranżu ksylenolowego (0,2 g) do zmiany zabarwienia na żółte.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,01045 g bizmutu.

10.3 Leki przeczyszczające

Leki przeczyszczające wzmagają perystaltykę jelit, ułatwiają przesuwanie się i wydalanie treści pokarmowej. Leki te mogą działać na drodze fizycznej (działanie pośrednie) albo na drodze chemicznej (działanie bezpośrednie).

10.3.1 Leki przeczyszczające działające na drodze fizycznej

Środki działające na drodze fizycznej zwiększają ciśnienie osmotyczne w jelitach, powodując wzmożony przepływ wody z naczyń krwionośnych do światła jelit. Wynikiem tego procesu jest rozciągnięcie ściany jelit i odruchowe wzmożenie ruchów perystaltycznych prowadzące do wydalenia treści pokarmowej. Do tej grupy

leków należą głównie związki magnezu (siarczan magnezu, cytrynian magnezu i fosforan magnezu), fosforu (wodoro- i diwodorofosforan sodu), wielowodorotlenowe alkohole (sorbitol, mannitol) oraz disacharydy (np. laktuloza).

Najczęściej stosowanym związkiem magnezu jest siarczan magnezu. Anion siarczanowy jest niewchłaniany i zatrzymuje kationy wraz z ich otoczką wodną w celu utrzymania obojętnego ładunku elektrycznego. Z kolei jony magnezu ułatwiają uwalnianie cholecystokininy (polipeptyd pobudzający perystaltykę jelit) z błony śluzowej dwunastnicy i pobudzają perystaltykę jelit [80].

MAGNESII SULFAS

Magnezu siarczan (Sól gorzka)

$MgSO_4$ m.cz. 120,4

Siarczan(VI) magnezu

Siarczan magnezu najczęściej oznacza się metodą kompleksometryczną bezpośrednią w środowisku buforu amonowego o pH 10. Schemat tej reakcji znajduje się przy opisie tlenku magnezu.

● Oznaczenie metodą kompleksometryczną bezpośrednią [23].

1 mol siarczanu magnezu reaguje z 1 molem edetynianu sodu.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,45 g substancji badanej i rozpuścić w 100 mL wody. Przenieść roztwór do kolby stożkowej poj. 500 mL i uzupełnić wodą do 300 mL, a następnie dodać 10 mL roztworu buforu amonowego o pH 10,0 i ok. 0,05 g czerni eriochromowej 11. Ogrzać do temp. ok. 40°C i miareczkować w tej temp. roztworem edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na ciemnoniebieskie.

1 mL roztworu edetynianu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01204 g siarczanu magnezu.

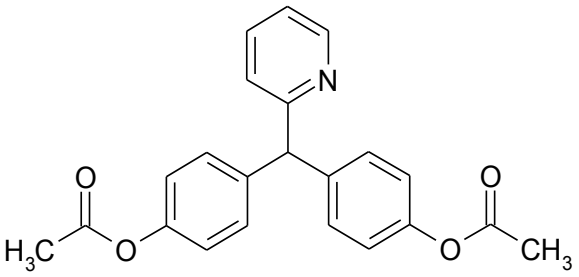
10.3.2 Leki przeczyszczające działające na drodze chemicznej

Podrażnienie błony śluzowej jelita powoduje zwiększenie wydzielania soków trawiennych i śluzu oraz silne pobudzenie perystaltyki jelit. Do środków działających na tej zasadzie należy wiele leków pochodzenia naturalnego (np. olej rycynowy, glikozydy antrachinonowe) oraz związki otrzymane syntetycznie. Pierwszym, syntetycznym związkiem, który został zastosowany jako środek przeczyszczający, była fenoloftaleina. Wycofano ją jednak z lecznictwa ze względu na ciężkie reakcje alergiczne.

Postępem w grupie syntetycznych leków przeczyszczających działających na jelito grube było wprowadzenie bisakodylu. Bisakodyl jest prolekiem. Po podaniu doustnym ulega deacetylacji (pod wpływem enzymów jelitowych i bakteryjnych) do aktywnej pochodnej fenolowej. Pochodna ta działa drażniąco na jelito grube, przyśpiesza ruchy perystaltyczne i zwiększa wydzielanie śluzu [80].

BISACODYLUM

Bisakodyl (Dulcobis)



$C_{22}H_{19}NO_4$ m.cz. 361,4

Dioctan 4,4'-(pirydyn-2-ylometyleno)-difenylu

Octan [4-[(4-acetyloksyfenylo)-pirydyn-2-ylometylo]-fenylu

Bisakodyl można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym ze względu na zasadowy charakter atomu azotu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol bisakodylu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03614 g bisakodylu.

PK można wyznaczyć także wobec fioletu krystalicznego [21,71].

10.4 Leki przeciwbiegunkowe

Leczenie biegunki można podzielić na przyczynowe (np. podanie antybiotyku) i objawowe, którego celem jest zapobieganie odwodnieniu i utracie elektrolitów oraz hamowanie nadmiernej perystaltyki jelit. Wśród leków przeciwbiegunkowych wyróżnia się:

- środki adsorbujące (np. węgiel leczniczy, glinka biała, pektyny), w tej grupie wymienia się także związki wapnia (węglan wapnia, fosforan wapnia – opisane w rozdziale 10.2.1.1), które wykazują słabe właściwości zapierające,
- środki ściągające, które denaturują białka powierzchniowe błony śluzowej jelit (np. garbniki i słabiej działające od nich sole glinu – opisane w rozdziale 10.2.1.1 i bizmutu – opisane w rozdziale 10.2.2),
- leki hamujące perystaltykę jelit, które pobudzają receptory opioidowe w zwojach śródściennych jelit (difenoksylat i loperamid),
- leki spazmolityczne i regulujące motorykę przewodu pokarmowego (papaweryna i drotaweryna).

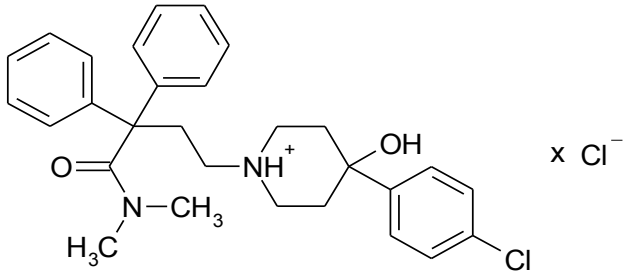
Loperamid jest zwieńczeniem poszukiwań leków hamujących perystaltykę jelit poprzez działanie na receptory opioidowe. Prototypem tej grupy leków jest nalewka z opium. Pierwsze leki syntetyczne, obok działania przeciwbiegunkowego, wykazywały niestety w większych dawkach także działanie ośrodkowe i prowadziły do

lekozależności (difenoksylat). Loperamid działa silniej i dłużej od poprzedników, a w dawkach terapeutycznych pozbawiony jest działania ośrodkowego [80].

Leki spazmolityczne powodują rozkurcz mięśni gładkich jelit i znoszą skurcze spastyczne. Stosowane są pomocniczo w ostrych i przewlekłych biegunkach różnego pochodzenia. Grupa ta obejmuje syntetyczne leki cholinolityczne (np. adyfenina, bromek oksyfenoniowy – opisany w rozdziale 6.4) oraz spazmolityki muskulotropowe: papawerynę i drotawerynę.

LOPERAMIDI HYDROCHLORIDUM

Loperamidu chlorowodorek (Imodium, Laremid, Stoperan)



$C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$ m.cz. 513,5

Chlorowodorek 4-[4-(4-chlorofenylo)-4-hydroksypiperydyn-1-ylo]-2,2-difenylo-N,N-dimetylobutanamidu

Loperamid posiada właściwości zasadowe ze względu na atom azotu w pierścieniu piperydyny. Stosowany jest w postaci dobrze rozpuszczalnego w wodzie chlorowodorku. Chlorowodorek loperamidu można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym wykorzystując obecność kwasowego protonu pochodzącego z chlorowodorku. Towarzyszy temu wyparcie wolnej zasady.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku loperamidu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L) i dodać 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05135 g chlorowodorku loperamidu.

Chlorowodorek loperamidu można oznaczyć również metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [68,71].

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [68].

1 mol chlorowodorku loperamidu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

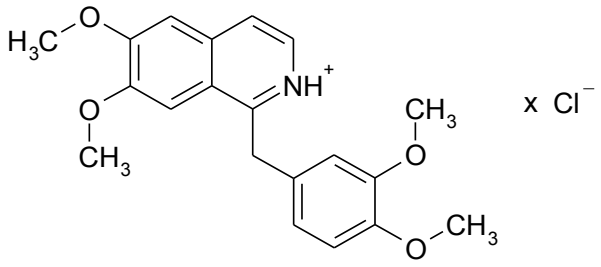
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,38 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 1-naftolobenzeiny (0,15 mL) do zmiany zabarwienia na żółte.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,05135 g chlorowodorku loperamidu.

PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM

Papaweryny chlorowodorek



$C_{20}H_{22}ClNO_4$ m.cz. 375,9

Chlorowodorek 1-(3,4-dimetoksybenzylo)-6,7-dimetoksyizochinoliny

Chlorowodorek 1-[(3,4-dimetoksyfenylo)metylo]-6,7-dimetoksyizochinoliny

Papaweryna posiada właściwości zasadowe ze względu na atom azotu w pierścieniu izochinoliny. Stosowana jest w postaci dobrze rozpuszczalnego w wodzie chlorowodorku. Chlorowodorek papaweryny można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym wykorzystując obecność kwasowego protonu pochodzącego z chlorowodorku. Towarzyszy temu wyparcie wolnej zasady.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku papaweryny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej i rozpuścić w mieszaninie 5,0 mL HCl (0,01 mol/L) RM i 50 mL etanolu (760 g/L). Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03759 g chlorowodorku papaweryny.

Punkt końcowy można wyznaczyć także wobec fenoloftaleiny po rozpuszczeniu substancji badanej w mieszaninie etanolu i chloroformu [14].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25g substancji, rozpuścić w 20 mL metanolu i 10 mL chloroformu. Miareczkować roztworem 0,1 mol/L wodorotlenku sodu (RM) wobec fenoloftaleiny (5 kropli) do zmiany barwy na różową.

1 mL 0,1 mol/L roztworu NaOH odpowiada 0.03759g chlorowodorku papaweryny

Chlorowodorek papaweryny można oznaczyć również metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym ze względu na zasadowy charakter papaweryny [21,68].

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19].

1 mol chlorowodorku papaweryny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

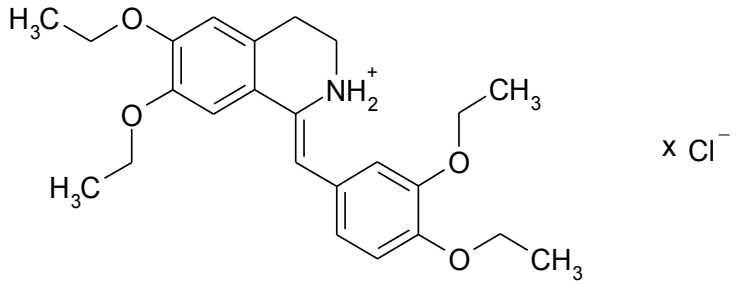
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić (ewentualnie ogrzewając na łaźni wodnej) w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), ochłodzić, dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i 7 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego (0,1 mL) do zmiany zabarwienia na turkusowe. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03759 g chlorowodorku papaweryny.

PK można wyznaczyć także potencjometrycznie [21].
Miareczkować można również kwasem p-toluenosulfonowym wobec żółcieni dimetylowej [27].

- Chlorowodorek papaweryny można oznaczyć także metodą spektrofotometryczną [71].

DROTAVERINI HYDROCHLORIDUM

Drotaweryny chlorowodorek (No-Spa, Galospa)



$C_{24}H_{32}ClNO_4$ m.cz. 434,0

Chlorowodorek 1-(3,4-dietoksybenzylideno)-6,7-dietoksy-3,4-dihydro-2H-izochinoliny
Chlorowodorek 1-[(3,4-dietoksyfenylo)metylidene]-6,7-dietoksy-3,4-dihydro-2H-izochinoliny

Drotaweryna ma charakter zasadowy ze względu na obecność atomu azotu. W związku z tym chlorowodorek drotaweryny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21]

1 mol chlorowodorku drotaweryny reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować $HClO_4$ (0,05 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego (0,1 mL) do zmiany zabarwienia na turkusowe. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,02170g chlorowodorku drotaweryny.
Wykonanie oznaczenia: [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków]
Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji, rozpuścić w 15 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) (podgrzewając na łaźni wodnej). Po ochłodzeniu dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i 5 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego (5 kropli) do zmiany barwy z fioletowej na zieloną.
lub wobec α-naftolobenzeiny (10 kropli) do zmiany barwy z oranżowej na zieloną.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0.0434 g chlorowodorku drotaweryny

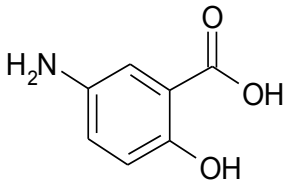
10.5 Leki stosowane w przewlekłych chorobach zapalnych jelit

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekłe stany zapalne jelit. Leczenie tych stanów obejmuje leczenie zachowawcze – dietetyczne i farmakologiczne oraz leczenie chirurgiczne. Do stosowanych leków należą: aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki przeciwbakteryjne oraz przeciwciała monoklonalne [80].

Podstawowym lekiem przeciwzapalnym stosowanym w przewlekłych chorobach zapalnych jelit jest mesalazyna. Podobnie jak sulfasalazyna i olsalazyna należy do aminosalicylanów. Mesalazyna hamuje kaskadę kwasu arachidonowego, zmniejszając produkcję leukotrienów, prostaglandyn i czynnika aktywującego płytki (wszystkie uznawane za czynniki wywołujące wspomniane choroby), a także hamuje wytwarzanie interleukin. Działa miejscowo na błonę śluzową okrężnicy.

MESALAZINUM

Mesalazyna (Asamax, Mesalamine)



$C_7H_7NO_3$ m.cz. 153,1

Kwas 5-amino-2-hydroksybenzoesowy

Mesalazyna wykazuje właściwości amfoteryczne ze względu na obecność kwasowej grupy karboksylowej i zasadowej grupy aminowej. Wykorzystując właściwości kwasowe mesalazynę można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym, pomimo tego że jest ona bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol mesalazyny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji badanej i rozpuścić w 100 mL wrzącej wody. Ochłodzić szybko do temp. pokojowej i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01531 g mesalazyny.

Punkt końcowy można wyznaczyć także po rozpuszczeniu w N,N-dimetylo-formamidzie wobec błękitu bromotymolowego [84].

Wykonanie oznaczenia

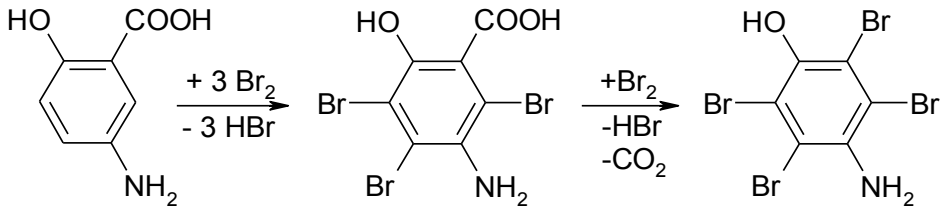
1 mol mesalazyny reaguje z 1 molem NaOH

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g mesalazyny, dodać 20 mL dimetyloformamidu, silnie zmieszać i miareczkować roztworem wodorotlenku sodu 0,1mol/l (RM) wobec błękitu bromotymolowego (0.5 mL) do barwy granatowej

1 mL 0,1 mol/L roztworu NaOH odpowiada 0,01531g mesalazyny

Mesalazynę można oznaczyć także metodą bromianometryczną pośrednią. Optymalne warunki bromowania dla mewsalazyny to : reakcja prowadzona w temperaturze 50°C (w łaźni wodnej) przez 50 minut. W innych warunkach reakcja nie zachodzi ilościowo.

$$KBrO_3 + 5\ KBr + 6\ HCl \rightarrow 3\ Br_2 + 6\ KCl + 3\ H_2O$$



$$Br_2 + 2\ HI \rightarrow I_2 + 2\ HBr$$

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 \rightarrow 2\ NaI + Na_2S_4O_6$$

- Oznaczenie metodą bromianometryczną pośrednią [84].

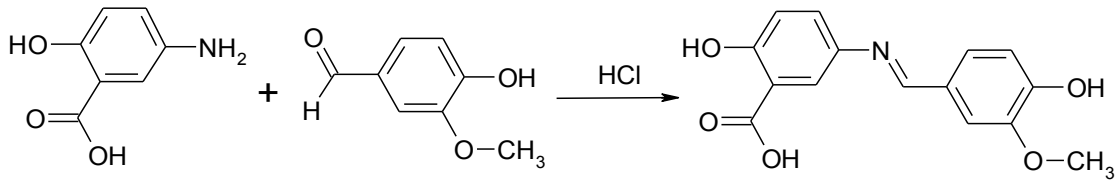
1 mol mesalazyny reaguje z 8 molami bromu atomowego.

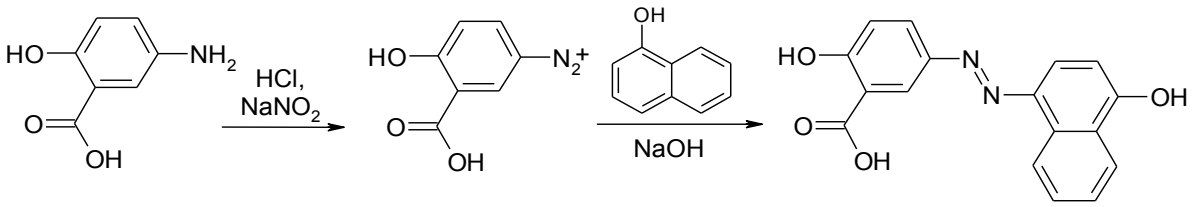
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,03 g substancji badanej do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem poj. 250 mL i rozpuścić w wodzie o temperaturze 50°C. Nastepnie dodać 10 mL HCl (286,7 g/L), 0,1 g KBr i 50,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM. Dobrze wymieszać i pozostawić na 50 min. w temperaturze 50°C (zabezpieczyc od światła), wytrząsając co jakiś czas. Następnie dodać 15 mL roztworu KI (100 g/L) i pozostawić w ciemnym miejscu na 15 min. wstrząsając co jakiś czas. Następnie dodać 50 ml 80% CH_3COOH. Miareczkować wydzielony jod roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM wobec dodanego pod koniec miareczkowania roztworu skrobi (2 mL) do zaniku fioletowej barwy. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,001914 g mesalazyny.

- Mesalazynę oznaczyć można również metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym po sprzęgnięciu z waniliną lub po diazowaniu i sprzęgnięciu z α-naftolem [8].





Mesalazyna jest I-rzędową aminą aromatyczną i pod wpływem kwasu azotowego(III) łatwo ulega diazowaniu, co można wykorzystać do oznaczania ilościowego.

- Oznaczenie metodą azotynometryczną [84]

1 mol mesalazyny reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej do zlewki o poj. 250 mL i rozpuścić w 40 mL HCl (161 g/L) ogrzewając i utrzymując we wrzeniu przez 1 minutę. Po ochłodzeniu do ok. 2-8°C miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM. Punkt końcowy wyznaczyć potencjometrycznie przy użyciu zespolonej elektrody redox ERPt-13.

1 mL roztworu azotyny sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01531 g mesalazyny

Mesalazyna jako I-rzędowa amina aromatyczna reaguje z 2,6-dimetylo-4-aminobenzaldehydem (powstaje produkt kondensacji o zabarwieniu żółtym), a jako fenol reaguje z solami żelaza (III) (powstaje kompleks o zabarwieniu purpurofioletowym). Obie reakcje można wykorzystać w oznaczeniu metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym,

- Metoda spektrofotometryczna w świetle widzialnym [84]

Wykonanie oznaczania:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g wzorcowej mesalazyny, rozpuścić w 100,0 mL wrzącej wody. Po ochłodzeniu przenieść ilościowo 50,0 mL tego roztworu do kolby miarowej o pojemności 500,0 mL i uzupełnić wodą do kreski. Z tego roztworu pobrać kolejno:

- 20,0 mL roztworu
- 15,0 mL roztworu
- 10,0 mL roztworu
- 5,0 mL roztworu
- 2.5 mL roztworu.

I uzupełnić wodą do 25,0 mL.

Do każdego z powyższych roztworów wzorcowych dodać 1 mL $FeCl_3$ (0,5%) i dokonać pomiaru absorpcji wobec roztworu porównawczego (woda destylowana z $FeCl_3$ (0,5%) w stosunku 25:1. Grubość warstwy: 1cm, długość fali: λ=530 nm

Obliczyć stężenie c (g/mL) związku w poszczególnych próbkach, uwzględniając kolejność rozcieńczeń. Sporządzić wykres przy współrzędnych: wartość absorbancji A i stężenie mesalazyny c (g/mL).

<u>Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości mesalazyny</u>

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej do kolby miarowej poj. 100,0 mL i rozpuścić we wrzącej wodzie. Po dopełnieniu do kreski i ochłodzeniu pobrać 5.0 mL roztworu i uzupełnić wodą w kolbie miarowej do 100,0 mL. Pobrać 25,0 mL tego roztworu i dodać 1 mL

$FeCl_3$ (0,5%). Dokonać pomiaru absorbancji - warunki jak przy wyznaczaniu krzywej kalibracji.
Odczytać stężenie c (g/mL) z krzywej kalibracji i obliczyć zawartość procentową mesalazyny w preparacie

- Mesalazynę można oznaczyć także metodą chromatografii cieczowej [72], spektrofotometryczną [45] i spektrofluorymetryczną [1].

11. LEKI DZIAŁAJĄCE NA DROBNOUSTROJE CHOROBOTWÓRCZE

11.1 Chemioterapeutyki

Leki działające na drobnoustroje chorobotwórcze są substancjami, które powodują uszkodzenie lub śmierć drobnoustrojów, a jednocześnie nie wykazują w większym stopniu toksyczności dla ludzi lub zwierząt. Substancje te działają już w niskich nietoksycznych dla ludzi stężeniach oraz wykazują selektywną toksyczność w stosunku do drobnoustrojów, wynikającą z oddziaływania na ich specyficzne struktury nieobecne lub występujące w innej postaci niż w organizmie gospodarza. Leki tej grupy, w odróżnieniu od chemioterapeutyków przeciwnowotworowych, nazywane są chemioterapeutykami o działaniu przeciwzakaźnym.

Ze względu na zakres działania chemioterapeutyki o działaniu przeciwzakaźnym dzielimy na:

- leki stosowane w chorobach bakteryjnych,
- leki przeciwwirusowe,
- leki przeciwgrzybicze,
- leki przeciwpierwotniakowe,
- leki przeciwrobacze.

W przypadku leków działających na bakterie chorobotwórcze występuje działanie:

- bakteriostatyczne: hamowane jest tylko namnażanie drobnoustrojów,
- bakteriobójcze: niszczone są drobnoustroje.

Te dwa rodzaje działania chemioterapeutyków są związane z ich mechanizmem działania. Leki zaburzające syntezę białek działają przede wszystkim bakteriostatycznie, natomiast leki hamujące syntezę ściany komórkowej lub zakłócające przepuszczalność błony komórkowej działają bakteriobójczo. Rodzaj działania wynika nie tylko z mechanizmu działania leków, ale zależy również od ich stężenia, temperatury i innych czynników.

Mechanizmy działania chemioterapeutyków są bardzo zróżnicowane i mogą obejmować:

- hamowanie syntezy ściany komórkowej,
- uszkodzenie błony cytoplazmatycznej lub upośledzenie jej przepuszczalności,
- blokowanie syntezy białek lub/i kwasów nukleinowych,
- hamowanie aktywności enzymów.

Antybiotyki, jako leki pochodzenia naturalnego, stanowiły odrębną grupę leków niż chemioterapeutyki o działaniu przeciwzakaźnym. Jednak ze względu na to, że powszechnie stosuje się w lecznictwie antybiotyki uzyskiwane w wyniku syntezy chemicznej (antybiotyki syntetyczne) oraz modyfikacji chemicznej lub transformacji

mikrobiologicznej cząsteczek naturalnych (antybiotyki półsyntetyczne), zaliczane są one obecnie do grupy chemioterapeutyków [39,49].

11.1.1 Chemioterapeutyki stosowane w chorobach bakteryjnych

11.1.1.1 Pochodne sulfanilamidu

Chemioterapeutyki należące do sulfanilamidów stanowią obecnie grupę leków o dość ograniczonym zastosowaniu. Zakres ich działania obejmuje paciorkowce (*Streptococcus*), promieniowce (*Actinomyces*), promieniowce rzekome, chlamydia, a także niektóre pierwotniaki (np. *Toxoplasma gondii*) oraz grzyby (np. *Pneumocystis carinii*).

Mechanizm działania sulfanilamidów polega na hamowaniu syntezy kwasu foliowego. Działają one jako antymetabolity, kompetycyjnie wypierając kwas p-aminobenzoesowy (PABA) z aktywnego miejsca w enzymie – syntetazie dihydropterydynowej.

Sulfanilamidy o działaniu przeciwdrobnoustrojowym stanowią jednorodną grupę leków pod względem budowy chemicznej. Są one pochodnymi amidu kwasu 4-aminobenzenosulfonowego (sulfanilamidu). Warunkiem aktywności biologicznej jest nieobecność podstawnika w grupie aminowej przy azocie (N_4), gdyż jedynie związki z wolną grupą aminową wykazują podobieństwo budowy przestrzennej i elektronowej z PABA, co warunkuje wystąpienie antagonizmu konkurencyjnego.

Sulfanilamidy wykazują charakter amfoteryczny. Właściwości słabo zasadowe nadaje im I-rzędowa grupa aminowa związana z pierścieniem aromatycznym.

Charakter kwasowy sulfanilamidów związany jest z grupą sulfonamidową i zależy od rodzaju podstawnika w pozycji N_1. Podstawniki elektronodonorowe obniżają moc kwasu (zmniejszają ładunek dodatni atomu azotu), zaś podstawniki heterocykliczne i grupa acetylowa zwiększają moc kwasową. Do oznaczania ilościowego sulfanilamidów wykorzystuje się obecność I-rzędowej aromatycznej grupy aminowej oraz właściwości kwasowe grupy sulfonamidowej. Stosuje się takie metody jak: azotynometria, bromianometria, alkalimetria i spektrofotometria w świetle widzialnym.

Oznaczenie azotynometryczne sulfanilamidów polega na diazowaniu w środowisku kwasowym I-rzędowej grupy aminowej za pomocą kwasu azotowego(III).

- Oznaczanie metodą azotynometryczną [metoda opracowana przez M. Gajewską i wsp.].

1 mol sulfanilamidu reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, następnie rozpuścić w zlewce o poj. 150 mL w 50 mL 15% HCl (161 g/L) na zimno lub lekko ogrzać. W przypadku ogrzania oziębić do temperatury pokojowej i miareczkować powoli roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu azotynu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada:

0.01722 sulfanilamidu

0,02362 g sulfacetamidu sodu,
0,02673 g sulfafurazolu,
0,02703 g sulfametyzolu,
0,02533 g sulfametoksazolu,
0,02552 g sulfatiazolu,
0.02773 g sulfatiazolu sodowego
0.02142 g sulfaguanidyny

PK można też wyznaczyć wobec papierka jodoskrobiowego.

Metoda bromianometryczna oznaczania sulfanilamidów polega na bromowaniu pierścienia aromatycznego. Stosowane są dwa typy oznaczenia: bezpośrednie miareczkowanie roztworem mianowanym $KBrO_3$ oraz miareczkowanie pośrednie. Mechanizmy obu metod bromianometrycznego oznaczania zostały opisane w rozdziale 1.4 na str. 26.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej do kolby z doszlifowanym korkiem, rozpuścić w 10 mL HCl (280 g/L) (ewentualnie ogrzać na łaźni wodnej), dodać 10 mL CH_3COOH (856,0 g/L), roztwór 1 g KBr w 1,5 mL wody i, ciągle mieszając, dodać 30,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM. Umieścić w ciemnym miejscu w zakorkowanej kolbie. Po 5 min. dodać 0,5 g KI i ponownie umieścić w zakorkowanej kolbie w ciemnym miejscu. Po 1 min. miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM (intensywnie mieszając) wobec roztworu skrobi (2 mL dodanego pod koniec miareczkowania} do odbarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada :
0,005905 g sulfacetamidu sodu,
0,006682 g sulfafurazolu,
0,004255 g sulfatiazolu,
0,005367 g sulfaguanidyny.

Obecność I-rzędowej aromatycznej grupy aminowej można wykorzystać do tworzenia barwnych połączeń z aldehydem 4-dimetyloaminobenzoesowym i oznaczać sulfanilamidy metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym [46]. Mechanizm oznaczania metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym został opisany w rozdziale 11.1.1.4..

- Metoda spektrofotometryczna w świetle widzialnym sulfanilamidów [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

Wykreślenie krzywej wzorcowej:

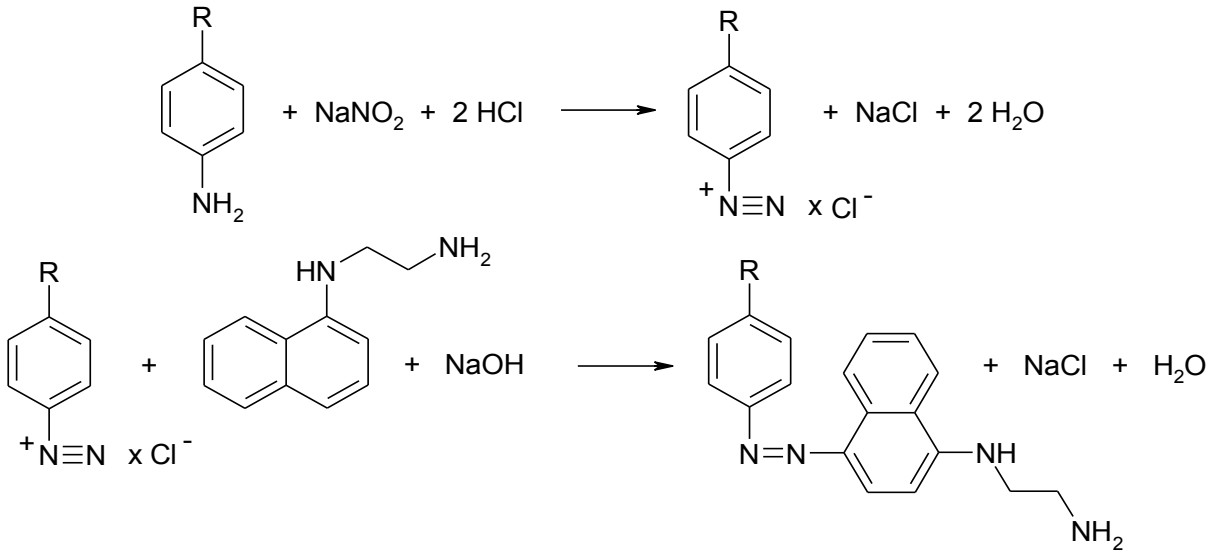
Odważyć dokładnie 0.120 g (na wadze analitycznej) sulfanilamidu**,** następnie rozpuścić w 100,0 mL wody destylowanej w kolbie miarowej. 5,0 mL otrzymanego roztworu przenieść do kolby miarowej na 100 mL (przed całkowitym uzupełnieniem zobojętnić roztwór wobec fenoloftaleiny 0,1 mol/L HCl lub 0,1 mol/LNaOH do słabo różowego zabarwienia) i uzupełnić wodą destylowaną do kreski. Przygotować następujące rozcieńczenia:

1. 2,0 mL roztworu + 8,0 mL wody
2. 3,0 mL roztworu + 7,0 mL wody

3. 4,0 mL roztworu + 6,0 mL wody
4. 5,0 mL roztworu + 5,0 mL wody
5. 6,0 mL roztworu + 4,0 mL wody

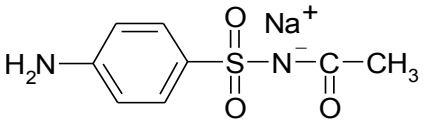
Do każdego z otrzymanych roztworów dodać 10,0 mL DMABA w 0,1 mol/L HCl (aldehyd p-dimetyloaminobenzoesowy) i po około 3 minutach dokonać pomiaru fotokolorymetrycznego: płyn porównawczy: woda destylowana, grubość warstwy: 1 cm, długość fali: 420 nm
Sporządzić wykres wartości absorbancji do stężenia roztworów w [mg/ml].
Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości sulfanilamidu
Odważyć dokładnie około 50 mg preparatu badanego, rozpuścić w wodzie destylowanej w kolbie miarowej na 100 mL. 5.1 mL tego roztworu przenieść do kolby miarowej na 100 mL (przed całkowitym uzupełnieniem zobojętnić roztwór wobec fenoloftaleiny 0,1 mol/L HCl lub 0,1 mol/LNaOH do słabo różowego zabarwienia) i uzupełnić do kreski. Pobrać 10 mL tego roztworu, następnie dodać 10,0 mL DMABA w 0,1 mol/L HCl i po około 3 minutach dokonać pomiaru kolorymetrycznego.
Odczytać stężenie z krzywej kalibracji i przeliczyć na zawartość procentową sulfanilamidu w preparacie.

Można również zdiazować I-rzędową aromatyczną grupę aminową, sprzęgnąć otrzymaną sól diazoniową z N-(2-aminoetylo)-1-naftyloaminą i wykonać oznaczenie metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym [26].



SULFACETAMIDUM NATRICUM

Sulfacetamid sodowy (Albucid Natrium)



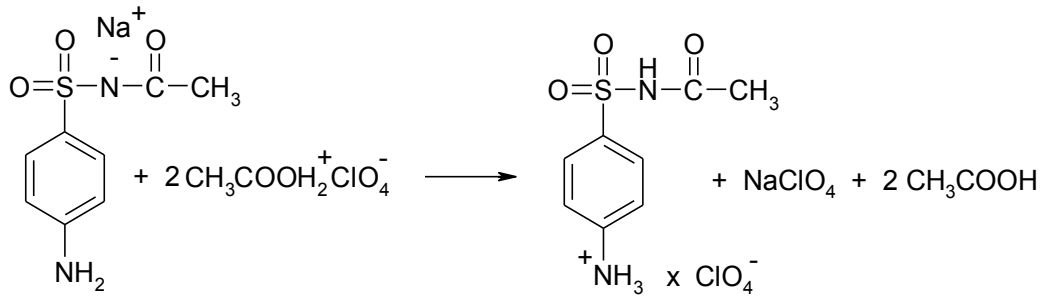
$C_8H_9N_2NaO_3S$ m.cz. 236,2
N-(4-aminobenzenosulfonylo)-acetamid sodu

Sulfacetamid sodu oznacza się metodą bromianometryczną [19]. Atomy bromu podstawiają się w pozycje 3, 5 pierścienia benzenowego,1 mol sulfacetamidu sodu reaguje z 4 molami bromu atomowego. Wykonanie oznaczenia str. 260.

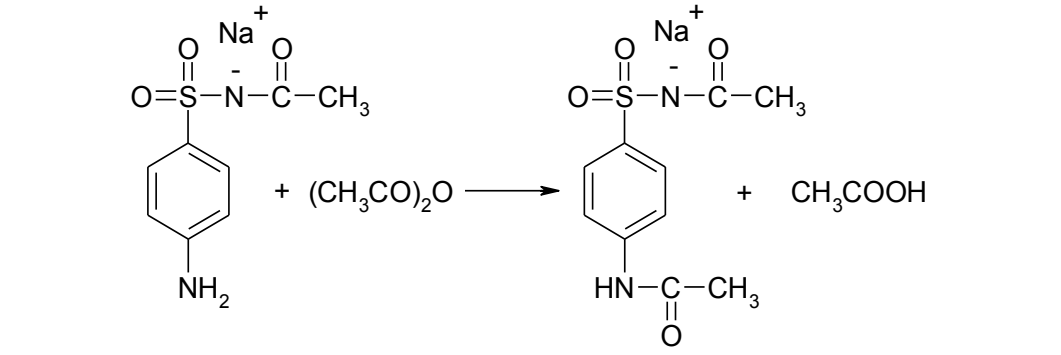
- Sulfacetamid sodu oznacza się metodą azotynometryczną [23].

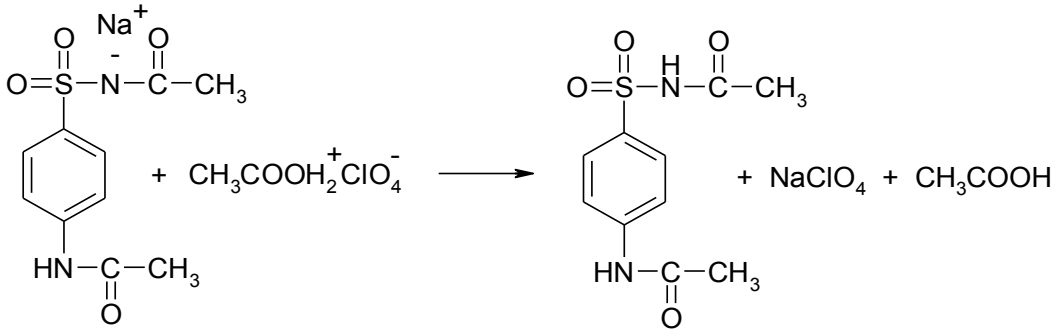
Opis wykonania oznaczenia metodą azotynometryczną opracowaną przez M. Gajewską i wsp. podano na str. 238.

- Sulfacetamid sodu można również oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym w roztworze bezwodnego CH_3COOH i benzenu wobec zieleni brylantowej. W reakcji biorą udział dwie cząsteczki $HClO_4$ odpowiadające kationowi sodu i I-rzędowej grupie aminowej.
  1 mol sulfacetamidu sodu reaguje z 2 molami $HClO_4$.



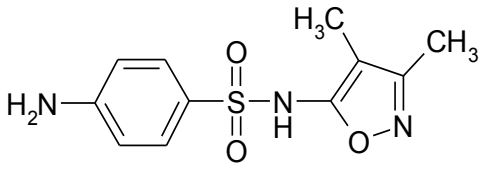
Jeżeli oznaczenie prowadzi się z dodatkiem bezwodnika kwasu octowego, wówczas grupa aminowa ulega acetylowaniu i z $HClO_4$ reaguje tylko kation sodu [53].





SULFAFURAZOLUM

Sulfafurazol (Amidoksal)



$C_{11}H_{13}N_3O_3S$ m.cz. 267,3

4-Amino-N-(3,4-dimetylo-1,2-oksazol-5-ilo)-benzenosulfonamid

Sulfafurazol oznacza się metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując obecność grupy sulfonamidowej w cząsteczce.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym.

1 mol sulfafurazolu reaguje z 1 molem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego [23].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej i rozpuścić w 50 mL acetonu. Miareczkować roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM wobec roztworu błękitu tymolowego w metanolu (4 g/L) jako wskaźnika. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02673 g sulfafurazolu.

Oznaczenie to można prowadzić także miareczkując metanolanem sodu [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków].

1 mol sulfafurazolu reaguje z 1 molem metanolanu sodu.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej i rozpuścić mieszając w 20 mL DMF uprzednio zobojętnionego roztworem CH_3ONa (0,1 mol/L) RM wobec roztworu błękitu tymolowego. Miareczkować roztworem metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM do ponownej zmiany barwy na niebieską.

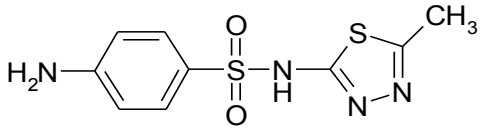
1 mL roztworu metanolanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02673 g sulfafurazolu.

Sulfafurazol oznacza się również metodą bromianometryczną [21]. Atomy bromu podstawiają się w pozycje 3 i 5 pierścienia benzenowego, 1 mol sulfafurazolu reaguje z 4 molami bromu atomowego.Wykonanie oznaczenia str.260.

- Sulfafurazol można również oznaczać metodą azotynometryczną opisaną na str. 259.

SULFAMETHIZOLUM

Sulfametyzol



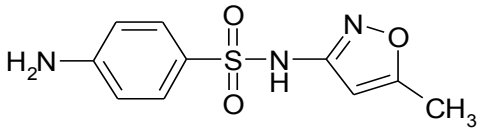
$C_9H_{10}N_4O_2S_2$ m.cz. 270,3

4-Amino-N-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)-benzenosulfonamid

● Sulfametyzol oznacza się metodą azotynometryczną [23].
Opis wykonania oznaczenia metodą azotynometryczną opracowaną przez M. Gajewską i wsp. podano na str. 259.

SULFAMETHOXAZOLUM

Sulfametoksazol (Kotrim, Kepinol)

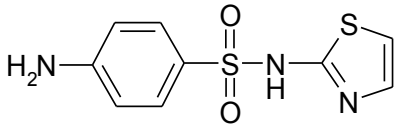


$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ m.cz. 253,3
4-Amino-N-(5-metylo-1,2-oksazol-3-ilo)-benzenosulfonamid

● Sulfametoksazol oznacza się metodą azotynometryczną [23].
Opis wykonania oznaczenia metodą azotynometryczną opracowaną przez M. Gajewską i wsp. podano na str. 259.

SULFATHIAZOLUM

Sulfatiazol



$C_9H_9N_3O_2S_2$ m.cz. 255,3
4-Amino-N-(1,3-tiazol-2-ilo)-benzenosulfonamid

Sulfatiazol oznacza się metodą bromianometryczną [19]. Atomy bromu podstawiają się w pozycje 3 i 5 pierścienia benzenowego oraz w pozycję 5 pierścienia tiazolu. 1 mol sulfatiazolu reaguje z 6 molami bromu atomowego. Wykonanie oznaczenia podano na str, 260.

Sulfatiazol oznacza się również metodą azotynometryczną [23].
Opis wykonania oznaczenia metodą azotynometryczną opracowaną przez M. Gajewską i wsp. podano na str. 259.

11.1.1.2 Pochodne diaminobenzylopirymidyny

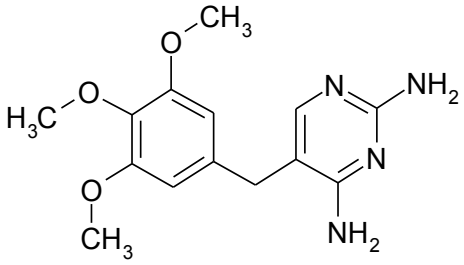
Chemioterapeutyki należące do tej grupy leków wykazują silną aktywność przeciwbakteryjną, zaś zakres ich działania zbliżony jest do zakresu działania sulfanilamidów. Głównym przedstawicielem diaminobenzylopirymidyn jest trimetoprim.

Mechanizm działania trimetoprimu polega na hamowaniu enzymu, reduktazy kwasu dihydrofoliowego, co uniemożliwia powstawanie kwasu tetrahydrofoliowego. Z tego też powodu trimetoprim wykazuje synergizm z sulfanilamidami i stosowany jest najczęściej jako składnik preparatów złożonych (np. Kotrimoksazol – trimetoprim +

sulfametoksazol, Kotrymazyna – trimetoprim + sulfadiazyna). W monoterapii trimetoprim jest rzadko stosowany.

TRIMETHOPRIMUM

Trimetoprim (Trimesan, Urotrim)



$C_{14}H_{18}N_4O_3$ m.cz. 290,3

5-[(3,4,5-Trimetoksyfenylo)-metylo]-pirymidyno-2,4-diamina

Trimetoprim jako pochodna pirymidyny wykazuje właściwości zasadowe. Można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując obecność zasadowego atomu azotu w pozycji 1 pierścienia pirymidyny. Atom azotu w pozycji 3 pirymidyny oraz azoty grup aminowych wykazują zbyt słabe właściwości zasadowe, aby można je było wykorzystać do oznaczenia metodą acydymetryczną.

● Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol trimetoprimu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i dodać 15 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02903 g trimetoprimu.

11.1.1.3 Fluorochinolony

Chemioterapeutyki należące do fluorochinolonów stanowią obecnie ważną grupę leków przeciwbakteryjnych posiadających wysoką aktywność i szeroki zakres działania biologicznego. Fluorochinolony działają silnie bakteriobójczo, nie są skuteczne przeciw wirusom i grzybom. Znaczna aktywność przeciwbakteryjna fluorochinolonów wiąże się z ich specyficznym mechanizmem działania. Mechanizm ten polega na hamowaniu dwóch enzymów bakteryjnych: gyrazy DNA (topoizomerazy II) oraz topoizomerazy IV odgrywających ważną rolę w procesie syntezy bakteryjnego DNA. Fluorochinolony stanowią jednorodną grupę leków pod względem budowy chemicznej. Podstawowym elementem struktury jest kwas 6-fluoro-4-okso-1*H*-chinolino-3-karboksylowy. Dla aktywności biologicznej konieczna jest obecność następujących elementów:

- podstawnik alkilowy, cykloalkilowy lub aromatyczny przy azocie N_1,
- obecność wiązania nienasyconego między C_2 a C_3,
- obecność wolnej grupy karboksylowej przy węglu C_3,

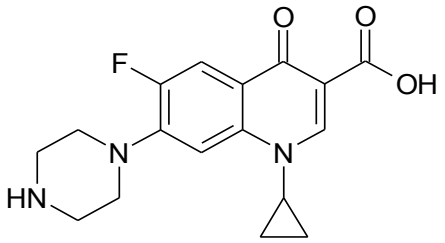
– obecność grupy karbonylowej przy węglu C_4.

Modyfikacje chemiczne polegające na wprowadzaniu do struktury podstawowej fluorochinolonów różnych podstawników w pozycje 5, 7 i 8 powodują wzrost siły działania przeciwbakteryjnego i rozszerzenie jego zakresu. W pozycji 7 obecne są 5- lub 6-członowe układy heterocykliczne, najczęściej jest to piperazyna lub N-metylopiperazyna. W pozycji 8 występują np. grupy metoksylowe.

Fluorochinolony mają właściwości amfoteryczne. Właściwości kwasowe nadaje im grupa karboksylowa, natomiast o właściwościach zasadowych decyduje atom azotu w położeniu 4 pierścienia piperazyny.

CIPROFLOXACINUM

Cyprofloksacyna (Ciprobay, Cipronex, Cipropol)



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$ m.cz. 331,4

Kwas 1-cyklopropylo-6-fluoro-4-okso-7-(piperazyn-1-ylo)-chinolino-3-karboksylowy

Cyprofloksacyna wykazuje charakter amfoteryczny. Charakter zasadowy związany jest z atomem azotu w pozycji 4 w pierścieniu piperazyny, co można wykorzystać w oznaczeniu metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Obecność grupy karboksylowej można wykorzystać w metodzie alkalimetrycznej w środowisku wodnym.

Cyprofloksacynę oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

- Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol cyprofloksacyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,4 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i 10 mL octanu rtęci. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec α-naftolobenzeiny

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03314 g cyprofloksacyny.

- Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol cyprofloksacyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

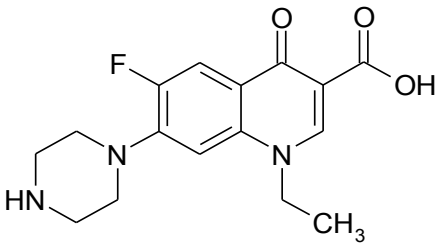
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,3 g substancji badanej, rozpuścić w 80 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03314 g cyprofloksacyny.

NORFLOXACINUM

Norfloksacyna (Nolicin, Norflosal)



$C_{16}H_{18}FN_3O_3$ m.cz. 319,3

Kwas 1-etylo-6-fluoro-4-okso-7-(piperazyn-1-ylo)chinolino-3-karboksylowy

Norfloksacyna wykazuje charakter amfoteryczny. Charakter zasadowy związany jest z atomem azotu w pozycji 4, w pierścieniu piperazyny, a charakter kwasowy z grupą karboksylową.

. Norfloksacynę oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczanie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol norfloksacyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,24 g substancji badanej, rozpuścić w 80 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03193 g norfloksacyny.

11.1.1.4 Pochodne nitroimidazolu

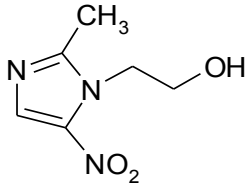
Pochodne nitroimidazolu zostały zsyntetyzowane jako leki przeciwpierwotniakowe, a dopiero po pewnym czasie stosowania stwierdzono ich działanie przeciwbakteryjne. Obecnie leki tej grupy są stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie bezwzględnie beztlenowe (np. *Bacteroides, Clostridium*) lub mikroaerofile (np. *Helicobacter*) oraz pierwotniaki (np. *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Gardia lamblia*).

Pod względem budowy chemicznej stanowią one stosunkowo mało zróżnicowaną grupę, w której zależnie od położenia grupy nitrowej wyróżnia się pochodne 5-nitroimidazolu oraz 2-nitroimidazolu. Pochodne 5-nitroimidazolu posiadają prostą strukturę chemiczną, w której wspólnym elementem jest pierścień imidazolu podstawiony grupą nitrową w pozycji 5 i grupą metylową w pozycji 2. Poszczególne pochodne tej grupy zawierają natomiast odmienne ugrupowanie w pozycji 1 pierścienia imidazolu. Głównym przedstawicielem pochodnych 5-nitroimidazolu i najczęściej stosowanym jest metronidazol, zawierający w pozycji 1 grupę 2-hydroksyetylową. Inne leki tej grupy to: tynidazol, ornidazol, nimorazol. Jednak są one stosowane rzadziej niż metronidazol. Przedstawicielem pochodnej 2-nitroimidazolu jest benznidazol. Mechanizm zarówno przeciwbakteryjnego, jak i przeciwpierwotniakowego działania jest podobny. Substancje te przenikają do

wnętrza komórki bakterii (pierwotniaka), gdzie pod wpływem układów oksydoredukcyjnych ich grupy nitrowe są redukowane, w wyniku tego powstają wysoce reaktywne, cytotoksyczne produkty pośrednie, które uszkadzają drobnoustrojowy DNA, prowadząc do rozerwania jego łańcucha. Jednocześnie związki pośrednie ulegają rozkładowi do nieaktywnych metabolitów.

METRONIDAZOLUM

Metronidazol (Arilin rapid, Rozex)



$C_6H_9N_3O_3$ m.cz. 171,2

2-(2-Metylo-5-nitro-1*H*-imidazol-1-ilo)-etanol

Metronidazol można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym ze względu na obecność w pozycji 3 imidazolu atomu azotu o właściwościach zasadowych.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol metronidazolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

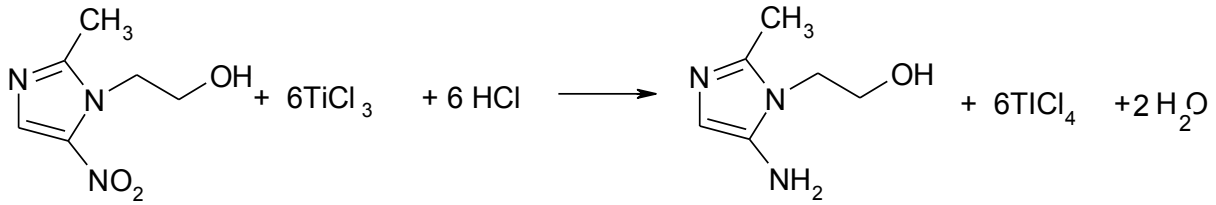
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej i rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), a następnie miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

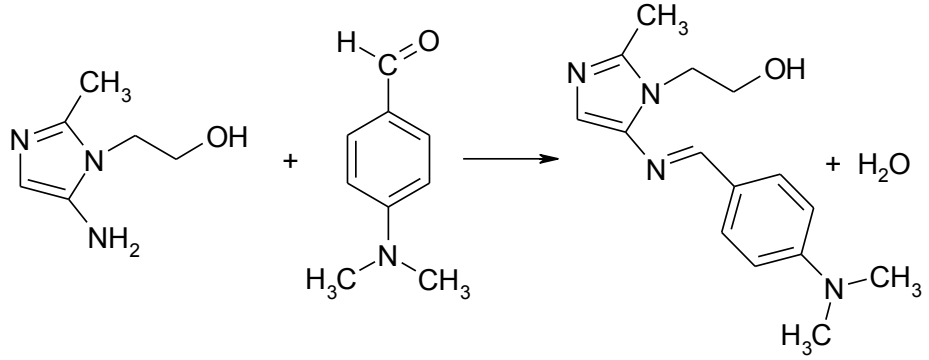
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01712 g metronidazolu.

Oznaczenie metronidazolu metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym można przeprowadzić wobec α-naftolobenzeiny jako wskaźnika [20] lub po jego rozpuszczeniu w bezwodniku kwasu octowego z wykorzystaniem zieleni malachitowej jako wskaźnika [71].

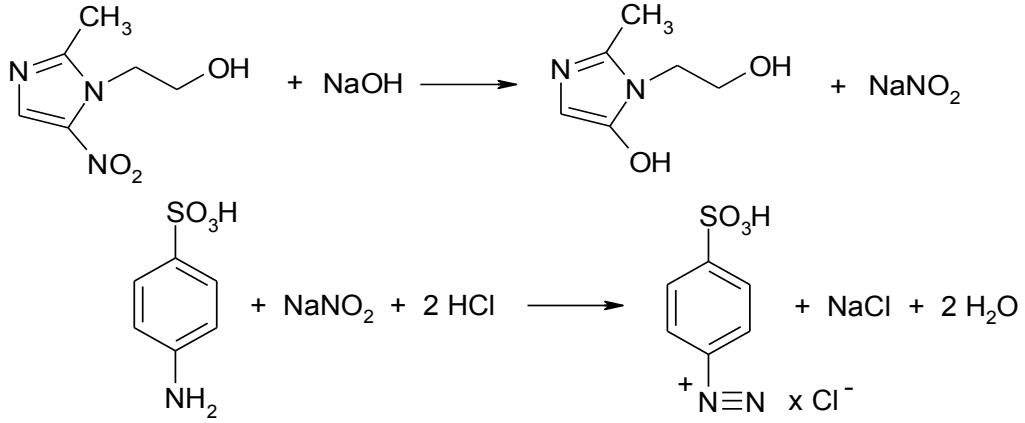
- Metronidazol oznacza się również metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym.

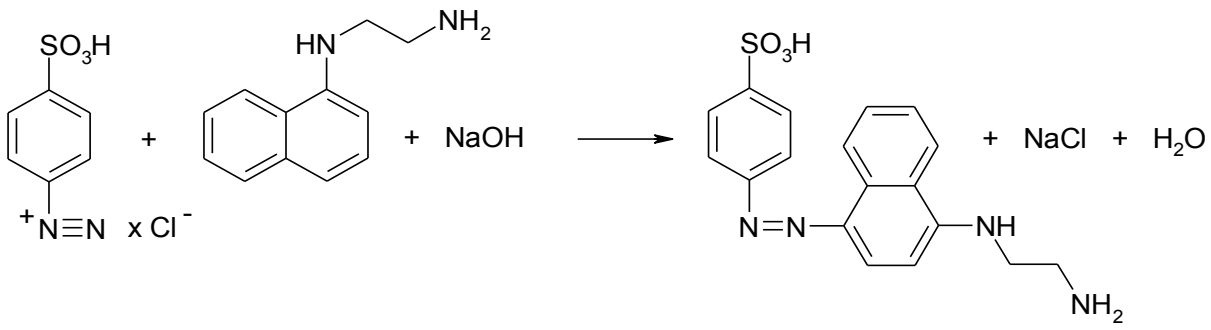
Oznaczanie spektrofotometryczne metronidazolu w świetle widzialnym umożliwia obecność grupy nitrowej, którą za pomocą wodoru *in statu nascendi* (Zn, HCl) lub chlorku tytanu(III) redukuje się do grupy aminowej, a następnie grupę aminową sprzęga się z aldehydem p-dimetyloaminobenzoesowym i powstaje barwny produkt – 5-[N-(4-dimetyloaminobenzylideno)-amino]-1-(2-hydroksyetylo)-2-metylo-1*H*-imidazol [55].





Inna metoda spektrofotometrycznego oznaczania metronidazolu w świetle widzialnym polega na jego alkalicznej hydrolizie (substancja badana jest ogrzewana przez 2 godziny w łaźni wodnej z roztworem wodorotlenku sodu), w wyniku której powstaje 2-(2-metylo-5-hydroksy-1*H*-imidazolilo)-etanol i azotan(III) sodu. W środowisku kwasowym z azotanu(III) sodu powstaje kwas azotowy(III), pod wpływem którego dodany do roztworu kwas sulfanilowy ulega reakcji diazowania. W wyniku tej reakcji powstaje chlorek sulfobenzenodiazoniowy, który następnie sprzęga się z N-(2-aminoetylo)-1-naftyloaminą, tworząc barwny produkt – kwas 4-[4-(2-aminoetyloamino)-1-naftyloazo]-benzenosulfonowy. Pomiar absorbancji związku wykonuje się przy 550 nm [13,42].





11.1.1.5 Antybiotyki

Antybiotyki pochodzenia naturalnego są wytwarzane zarówno przez mikroorganizmy, jak i makroorganizmy, m.in.: przez bakterie, promieniowce (np. z rodzaju *Streptomyces*), grzyby niedoskonałe (np. z rodzajów *Penicillium, Aspergillus Cephalosporium*), podstawczaki oraz porosty. Obecnie stosowane w lecznictwie antybiotyki, uwzględniając ich metody otrzymywania, można podzielić na trzy grupy: antybiotyki naturalne, półsyntetyczne i syntetyczne.

Antybiotyki stanowią bardzo zróżnicowaną grupę pod względem budowy chemicznej, występują tu obok prostych struktur złożone struktury wielkocząsteczkowe.

Antybiotyki β-laktamowe. Cechą wspólną leków tej grupy jest obecność w ich cząsteczce czteroczłonowego pierścienia β-laktamowego (1-azacyklobutan-4-on), z którym najczęściej połączony jest inny układ. Pierścień β-laktamowy jest niezbędny dla działania biologicznego, ale jest jednocześnie najbardziej wrażliwym fragmentem cząsteczki na działanie czynników biologicznych, chemicznych i fizycznych. Rozerwanie tego pierścienia prowadzi do zahamowania działania przeciwbakteryjnego leku. Szczególne znaczenie ma tutaj zdolność niektórych szczepów bakteryjnych do wytwarzania enzymów β-laktamaz, głównie penicylinazy. Antybiotyki β-laktamowe wykazują zróżnicowaną odporność na działanie β-laktamaz, najbardziej wrażliwe są penicyliny naturalne. Znane są leki, które unieczynniają β-laktamazy poprzez nieodwracalne wiązanie się z centrum aktywnym enzymu (tzw. inhibitory β-laktamaz). Stosowane razem z antybiotykami wrażliwymi na β-laktamazy zwiększają ich zakres i skuteczność działania. Mechanizm działania antybiotyków β-laktamowych, z wyjątkiem inhibitorów β-laktamaz, polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej. Antybiotyki β-laktamowe wykazują strukturalne podobieństwo do D-alanylo-D-alaniny i wiążą się kowalentnie przez otwarcie pierścienia β-laktamowego z aktywnym centrum transpeptydazy, co uniemożliwia powstawanie poprzecznego usieciowania peptydoglikanowych łańcuchów liniowych [39,49,80].

Wśród antybiotyków β-laktamowych wyróżnia się:

- Monobaktamy (pochodne zawierające tylko układ β-laktamowy, np. aztreonam, karumonam).
- Penicyliny (pochodne penamu – pierścień β-laktamowy połączony z układem tiazolidyny). Naturalną penicyliną nadal stosowaną w terapii jest benzylopenicylina (penicylina G) oraz jej pochodne.

- Cefalosporyny (pochodne cefemu – pierścień β-laktamowy połączony z układem dihydrotiazyny). Do tej grupy są zaliczane analogi cefalosporyn zawierające układ karbacefemu, w którym pierścień β-laktamowy połączony jest z układem tetrahydropirydyny.
- Karbapenemy (pochodne karbapenemu – pierścień β-laktamowy połączony z układem dihydropirolu, np. imipenem, meropenem).
- Inhibitory β-laktamazy (w tej grupie występują leki, w których pierścień β-laktamowy połączony z układem oksazolidyny – kwas klawulanowy; z układem tiazolidyny – sulbaktam, tazobaktam).

Antybiotyki aminoglikozydowe. Cechą wspólną leków tej grupy jest obecność w ich cząsteczce różniących się rodzajem i liczbą struktur sacharydowych, które są połączone z częścią niesacharydową. Część niesacharydową tworzą aminocyklitole, cykliczne wieloalkohole zawierające obok grup hydroksylowych grupy aminowe (np. 2-deoksystreptamina) lub grupy guanidynowe, (np. streptydyna). Mechanizm działania tych antybiotyków polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych oraz uszkadzaniu błon cytoplazmatycznych. Antybiotyki aminoglikozydowe nieodwracalnie wiążą się z podjednostką 30 S rybosomu bakteryjnego, przez co powodują powstawanie „fałszywych białek" o nieprawidłowej sekwencji amino-kwasów [39,49,80].
Wśród antybiotyków aminoglikozydowych wyróżnia się:
- grupę streptomycyny (np. streptomycyna),
- grupę neomycyny (np. neomycyna),
- grupę gentamycyny (np. gentamycyna, netilmicyna, sisomycyna),
- grupę kanamycyny (np. amikacyna, isepamicyna, tobramycyna).

Tetracykliny. Cechą wspólną leków tej grupy jest obecność w ich cząsteczce układu tetracenu (naftacenu) zbudowanego z 4 liniowo skondensowanych pierścieni benzenowych zawierających grupy alkoholowe, ketonowe i fenolowe w pozycjach 3,10,12 oraz grupę dimetyloaminową w pozycji 4 i grupę amidową w pozycji 2. W strukturze tetracenu tylko jeden pierścień jest aromatyczny, pozostałe zawierają po jednym wiązaniu podwójnym. Poszczególne tetracykliny różnią się rodzajem podstawników w pozycjach 5,6,7 układu tetracenu. Aktywność biologiczna tetracyklin uwarunkowana jest obecnością ugrupowania dimetyloaminowego oraz odpowiednim ułożeniem przestrzennym pozostałych podstawników względem układu tetracenu. Mechanizm działania tych antybiotyków polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych poprzez wiązanie się ich z podjednostką 30 S rybosomu bakteryjnego [39,49,80].
Wśród antybiotyków tej grupy wyróżnia się:
- tetracykliny naturalne (np. tetracyklina, oksytetracyklina),
- tetracykliny półsyntetyczne (np. doksycyklina, minocyklina, rolitetracyklina).

Chloramfenikol. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych poprzez wiązanie się z centrum aktywnym peptydylotransferazy.

Antybiotyki makrolidowe. Cechą wspólną leków tej grupy jest obecność w ich cząsteczce 14-16 – członowych bezazotowych pierścieni laktonowych stanowiących tzw. aglikon, połączonych wiązaniem glikozydowym z cząsteczką sacharydu. Część cukrową tworzą metylopentozy, z których jedna zawiera grupę aminową. Antybiotyki makrolidowe mogą zawierać także pierścienie laktonowe, w których występują sprzężone wiązania podwójne (np. spiramycyna). Mechanizm działania tych antybiotyków polega na zakłócaniu syntezy białek bakteryjnych poprzez hamowanie translokacji peptydylotransferazy [39,49,80].
Wśród antybiotyków tej grupy wyróżnia się:

- antybiotyki makrolidowe półsyntetyczne pochodne erytromycyny (np. klarytromycyna, roksytromycyna),
- ketolidy (np. telitromycyna),
- antybiotyki azalidowe (np. azytromycyna).

Linkozamidy. Linkozamidy stanowią małą grupę antybiotyków (linkomycyna i klindamycyna), których strukturę tworzą pierścień aminosacharydowy i kwas 1-metylo-4-propylopirolidyno-2-karboksylowy, połączone wiązaniem amidowym. Antybiotyki tej grupy hamują syntezę białek bakteryjnych, podobnie jak antybiotyki makrolidowe lub chloramfenikol.

Antybiotyki oksazolidynonowe. Przedstawicielem tej całkowicie nowej klasy antybiotyków jest linezolid. Główną strukturą cząsteczki tego leku jest układ oksazolidynonu zawierający ugrupowanie acetyloamidometylowe w pozycji 5 i ugrupowanie morfolinofluorofenylowe w pozycji 3. Mechanizm działania linezolidu polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych.

Do antybiotyków są zaliczane także antybiotyki peptydowe (np. gramicydyna, bacytracyna i wankomycyna), antybiotyki ansamycynowe (np. ryfampicyna – opisana w rozdziale 11.1.1.ryfabutyna) oraz antybiotyki spiranowe (np. gryzeofulwina – opisana w rozdziale 11.1.3).

11.1.1.5.1 Antybiotyki β-laktamowe

Jest to grupa antybiotyków, których jak wspomniano powyżej, wspólnym elementem budowy jest układ β-laktamowy. Dobudowując do pierścienia β-laktamowego inne układy otrzymuje się dwupierścieniowe struktury obecne we wszystkich antybiotykach tej grupy, zarówno naturalnych, jak i syntetycznych.

Penicyliny

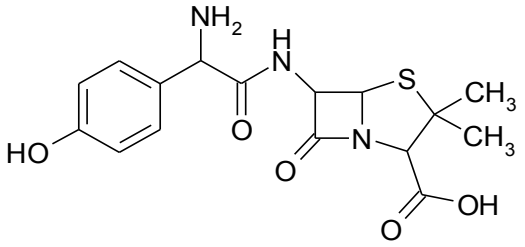
Wszystkie penicyliny naturalne oraz półsyntetyczne są pochodnymi kwasu 6-aminopenicylanowego i różnią się tylko rodzajem podstawnika w położeniu 6. Modyfikacje chemiczne tego podstawnika miały na celu wzmocnienie wiązania β-laktamowego i zmniejszenie jego wrażliwości na działanie czynników zarówno chemicznych, jak i biologicznych. Decydujące znaczenie dla trwałości wiązania

β-laktamowego mają efekty elektronowe podstawnika położonego przy węglu α w pozycji 6. Jeżeli jest to podstawnik eletronoakceptorowy, jak np.: grupa aminowa, fluorowce, tlen, zwiększa się odporność wiązania na działanie kwasów (ampicylina i amoksycylina). Istotny wpływ na trwałość wiązania β-laktamowego mają też efekty steryczne oraz wielkość samego podstawnika w pozycji 6. Może on utrudniać lub uniemożliwiać dostęp czynników rozszczepiających, w tym β-laktamaz bakteryjnych, do wiązania β-laktamowego. W tym celu acyluje się grupę aminową w położeniu 6 odpowiednimi kwasami zawierającymi duże podstawniki, np. pierścienie heterocykliczne (kloksacylina, dikloksacylina, które zawierają pierścień izoksazolu i atomy fluorowców). Penicyliny te są także odporne na działanie kwasów. Dodatkowo w pozycję 6 można wprowadzać inne ugrupowania osłaniające, np. grupy metoksylowe, co podnosi zwłaszcza odporność na β-laktamazy (temocylina). Innym rodzajem modyfikacji chemicznej penicylin jest estryfikacja grupy karboksylowej w pozycji 2. Zwiększa to właściwości lipofilne otrzymanego związku, a tym samym zwiększa jego biodostępność (piwampicylina).

Penicyliny z wolną grupą karboksylową mają charakter kwasowy i mogą być stosowane w postaci soli z różnymi zasadami.

AMOXICILLINUM

Amoksycylina (Amotaks, Duomox, Hiconcil)



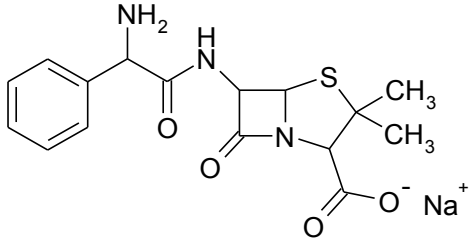
$C_{16}H_{19}N_3O_5S$ m.cz. 365,4

Kwas 6-[[2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)-acetylo]-amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylowy

- Amoksycylinę oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23] oraz metodą spektrofotometryczną [21].

AMPICILLINUM NATRICUM

Ampicylina sodowa (Ampicillin, Binotal)



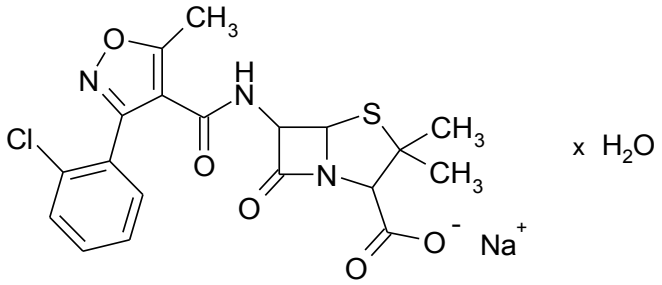
$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ m.cz. 371,4

6-[(2-Amino-2-fenyloacetylo)-amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylan sodu

Ampicylinę sodową oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23] oraz metodą spektrofotometryczną [21].

CLOXACILLINUM NATRICUM

Kloksacylina sodowa (Syntarpen)



$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S,H_2O$ m.cz. 475,9

6-[[[3-(2-Chlorofenylo)-5-metylo-1,2-oksazol-4-ilo]-karbonylo]-amino]-3,3-dimetylo-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptano-2-karboksylan sodu

- Kloksacylinę sodową oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23] oraz metodą spektrofotometryczną [21].

Kloksacylinę sodową można też oznaczyć metodą alkacymetryczną po hydrolizie zasadowej wiązania β-laktamowego mianowanym roztworem NaOH, którego nadmiar odmiareczkowuje się mianowanym HCl.

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną [21].

1 mol kloksacyliny sodowej reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,5 g substancji badanej, rozpuścić w 25 mL wody pozbawionej dwutlenku węgla i zobojętnionej roztworem NaOH (0,4 g/L) wobec 0,1 mL roztworu fenoloftaleiny. Roztwór zobojętnić ponownie roztworem NaOH (0,4 g/L), dodać 50,0 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM i ogrzewać 20 min w łaźni wodnej, chroniąc przed dostępem dwutlenku węgla. Szybko ochłodzić i nadmiar roztworu NaOH odmiareczkować HCl (0,1 mol/L) RM (próbka A). Jednocześnie w ten sam sposób wykonać próbkę kontrolną (próbka B).

Z różnicy objętości HCl (0,1 mol/L) RM zużytych do zmiareczkowania próbki B i próbki A obliczyć zawartość kloksacyliny sodowej.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04759 g kloksacyliny sodowej.

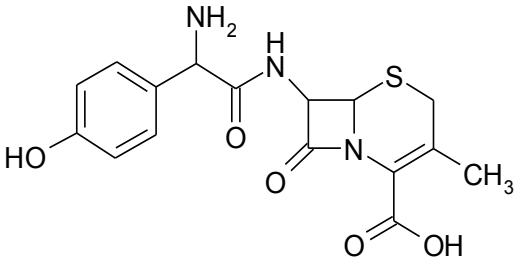
Cefalosporyny

Wszystkie cefalosporyny są pochodnymi kwasu 7-aminosporanowego. Układ cefemu można modyfikować przez wymianę podstawników w położeniach 3 i 7 oraz wprowadzanie dodatkowego podstawnika w pozycję 7 lub estryfikację grupy karboksylowej. Wszystkie te modyfikacje mają na celu zwiększenie odporności wiązania β-laktamowego na działanie czynników zewnętrznych, podobnie jak w przypadku opisanych wcześniej penicylin.

Wszystkie cefalosporyny posiadające wolną grupę karboksylową mają właściwości kwasowe i mogą tworzyć sole z zasadami.

CEFADROXILUM

Cefadroksyl (Biodroxil, Duracef)



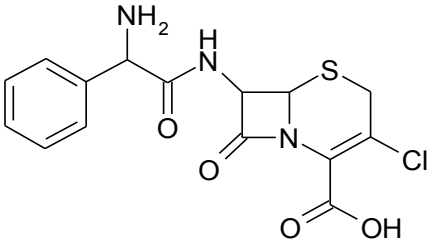
$C_{16}H_{17}N_3O_5S$ m.cz. 363,4

Kwas 7-[[2-amino-2-(4-hydroksyfenylo)-acetylo]-amino]-3-metylo-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-eno-2-karboksylowy

- Cefadroksyl oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

CEFACLORUM

Cefaklor (Ceclor, Vercef)



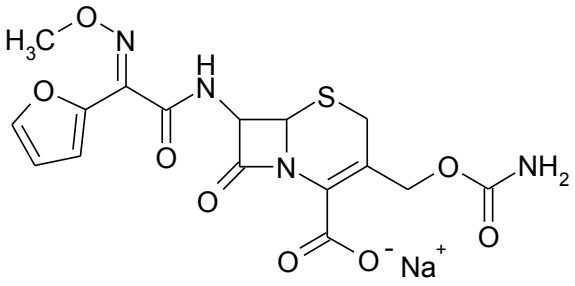
$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ m.cz. 367,8

Kwas 7-[[2-amino-2-fenyloacetylo]-amino]-3-chloro-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-eno-2-karboksylowy

- Cefaklor oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

CEFUROXIMUM NATRICUM

Cefuroksym sodowy (Biofuroksym, Zinacef)



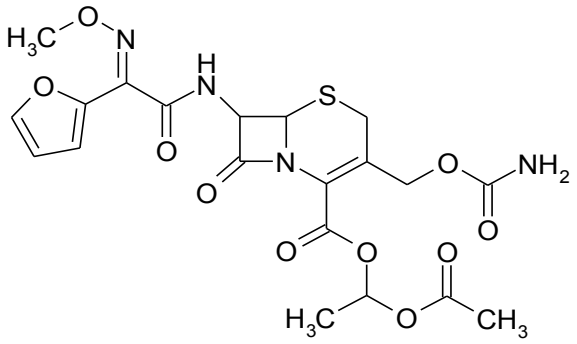
$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ m.cz. 446,4

3-(Karbamoiloksymetylo)-7-[[2-(furan-2-ylo)-2-metoksyiminoacetylo]-amino]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-eno-2-karboksylan sodu

● Cefuroksym sodowy oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

CEFUROXIMUM AXETILI

Cefuroksym aksetylu (Bioracef, Zinnat)



$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ m.cz. 510,5

3-(Karbamoiloksymetylo)-7-[[2-(furan-2-ylo)-2-metoksyiminoacetylo]-amino]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-eno-2-karboksylan 1-(acetyloksy)-etylu

● Cefuroksym aksetylu oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

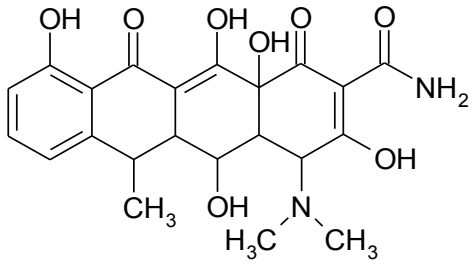
11.1.1.5.2 Tetracykliny

Jest to grupa naturalnych i półsyntetycznych antybiotyków zawierających w cząsteczce podstawowy układ tetracenu (naftacenu). Jak już wspomniano, składa się on z 4 skondensowanych liniowo pierścieni benzenowych o różnym stopniu wysycenia.

Wszystkie tetracykliny mają charakter amfoteryczny. Właściwości zasadowe nadaje im III-rzędowy atom azotu w położeniu 4, natomiast o właściwościach kwasowych decyduje obecność grupy fenolowej oraz grup enolowych.

DOXYCYCLINUM

Doksycyklina (Dotur, Unidox Solutab)



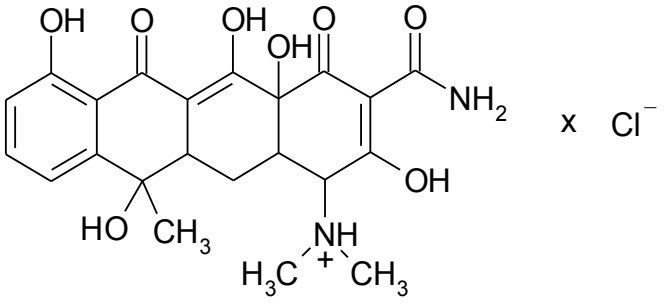
$C_{22}H_{24}N_2O_8$ m.cz. 444,5

4-(Dimetyloamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroksy-6-metylo-1,11-diokso-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydrotetraceno-2-karboksamid

● Doksycyklinę oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

TETRACYCLINI HYDROCHLORIDUM

Tetracykliny chlorowodorek (Achromycin, Tetracyclinum)



$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ m.cz. 480,9

Chlorowodorek 4-(dimetyloamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroksy-6-metylo-1,11-diokso-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydrotetraceno-2-karboksamidu

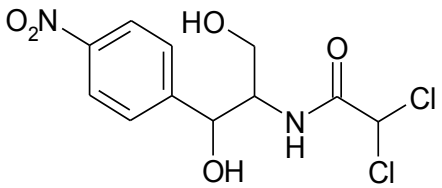
● Chlorowodorek tetracykliny oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23] oraz metodą spektrofotometryczną [19,21].

11.1.1.5.3 Chloramfenikol

W celach leczniczych chloramfenikol jest otrzymywany wyłącznie syntetycznie. Podstawowym elementem struktury chloramfenikolu jest propan-1,3-diol o charakterze obojętnym. Cząsteczka chloramfenikolu ma 2 węgle chiralne w pozycjach 1 i 2 propandiolu, przez co może występować w 4 odmianach stereoizomerycznych, wśród których można wyróżnić odpowiednio D- i L-erytrozy, posiadające konfigurację cis oraz D- i L-treozy o konfiguracji trans. Aktywność biologiczną wykazuje tylko forma o konfiguracji D-treozy, w której chiralne atomy węgla mają konfigurację bezwzględną 1R, 2R.

CHLORAMPHENICOLUM

Chloramfenikol (Detreomycyna)

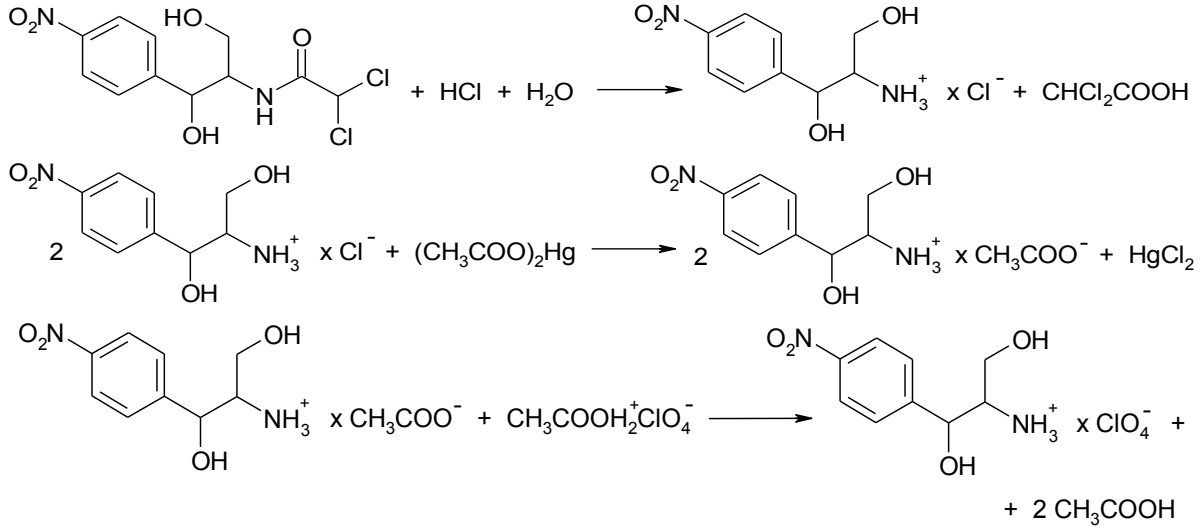


$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ m.cz. 323,1

2,2-Dichloro-N-[1,3-dihydroksy-1-(4-nitrofenylo)-propan-2-ylo]-acetamid

Chloramfenikol wykazuje charakter obojętny. można oznaczać metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym dopiero po po hydrolizie kwasowej. W wyniku hydrolizy kwasowej powstaje chlorowodorek 1-(4-nitrofenylo)-2-aminopropandiolu-1,3, który oznacza się acydymetrycznie po odparowaniu nadmiaru HCl użytego do hydrolizy oraz uwolnionego w reakcji kwasu dichlorooctowego.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19].



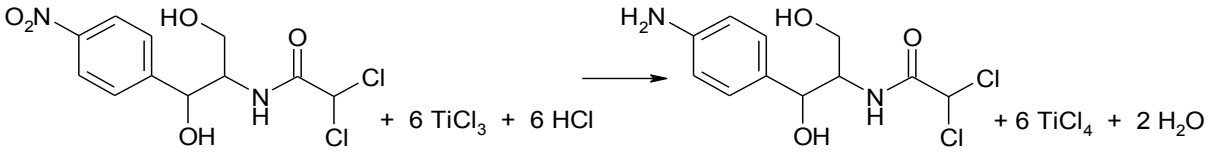
1 mol chloramfenikolu reaguje z 1 molem $HClO_4$

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, dodać 10 mL HCl (160,9 g/L) i odparować do sucha. Pozostałość rozpuścić lekko ogrzewając w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego do zmiany barwy na turkusową. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03231 g chloramfenikolu.

- Wykorzystując obecność w cząsteczce grupy nitrowej można oznaczać też chloramfenikol metodą tytanometryczną. Polega ona na redukcji grupy nitrowej do aminowej za pomocą chlorku tytanu(III), w warunkach beztlenowych, wobec błękitu metylenowego lub difenyloaminy [5].



Chloramfenikol oznacza się również metodą spektrofotometryczną [23].

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

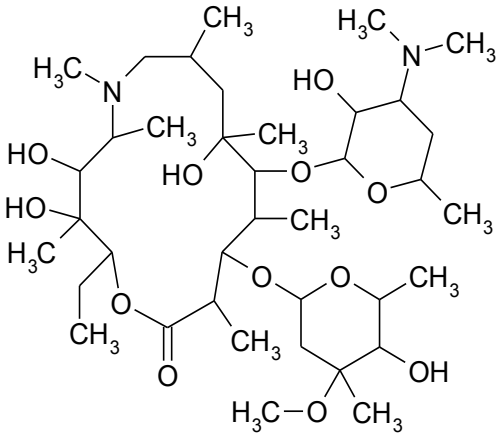
Wykreślenie krzywej wzorcowej.
Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji wzorcowej do kolby o poj. 250,0 mL, rozpuścić w 0,1 mol/L HCl i uzupełnić tym samym roztworem do 250,0 mL (roztwór podstawowy). Pobrać 1,0 mL tego roztworu i dopełnić do 50,0 mL 0,1 mol/L HCl. Roztwór ten posłuży do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczenie. Z roztworu podstawowego pobrać kolejno 0,5 mL, 1,0 mL, 1,5 mL, 2 mL i 2,5 mL do kolb o poj. do 50,0 mL i dopełnić 0,1 mol/L HCl każdą z nich. Obliczyć stężenie g/mL związku w poszczególnych próbkach do krzywej wzorcowej, uwzględniając kolejność rozcieńczeń.

Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości chloramfenikolu.
Odważyć dokładnie ok. 0,1 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL, rozpuścić w 0,1 mol/L HCl i uzupełnić tym samym roztworem do 100,0 mL. Pobrać z tego roztworu 1,5 mL i uzupełnić do 100,0 mL. Obliczyć stężenie g/mL roztworu badanego i na podstawie uzyskanej wartości obliczyć zawartość procentową substancji czynnej w preparacie.

11.1.1.5.4 Antybiotyki makrolidowe

AZITHROMYCINUM

Azytromycyna (Azitrox, Sumamed)



$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ m.cz. 749,0

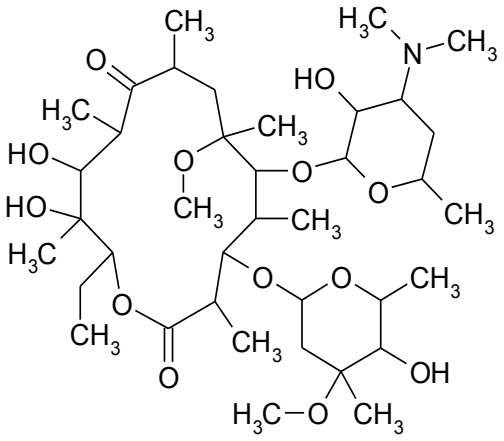
13-[(2,6-Dideoksy-3-C-metylo-3-O-metylo-α-L-rybo-heksopiranozylo)-oksy]-2-etylo-3,4,10-trihydroksy-3,5,6,8,10,12,14-heptametylo-11-[(3,4,6-trideoksy-3-dimetylo-amino-β-D-ksylo-heksopiranozylo)-oksy]-1-oksa-6-azacyklopentadekan-15-on

Azytromycyna jest przedstawicielem antybiotyków makrolidowych azalidowych. W jej strukturze zamiast 14-członowego, bezazotowego pierścienia laktonowego, występuje pierścień 15-członowy zawierający atom azotu. Azytromycyna wykazuje charakter zasadowy ze względu na obecność III-rzędowego atomu azotu połączonego z pierścieniem sacharydu oraz atomu azotu pierścienia laktonowego.

- Azytromycynę oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

CLARITHROMYCINUM

Klarytromycyna (Fromilid, Klacid)



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ m.cz. 748,0

4-[(2,6-Dideoksy-3-C-metylo-3-O-metylo-α-L-rybo-heksopiranozylo)-oksy]-14-etylo-12,13-dihydroksy-7-metoksy-3,5,7,9,11,13-heksametylo-6-[(3,4,6-trideoksy-3-dimetyloamino-β-D-ksylo-heksopiranozylo)-oksy]-1-oksacyklotetradekano-2,10-dion

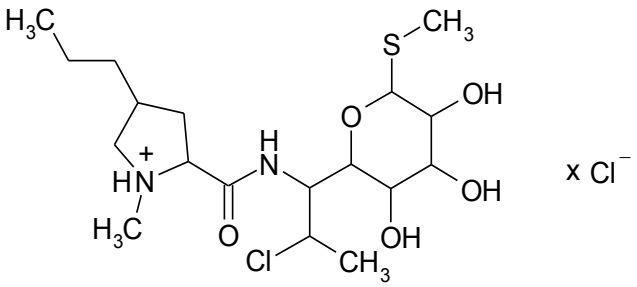
Klarytromycyna jest przedstawicielem antybiotyków makrolidowych pochodnych erytromycyny. W odróżnieniu od erytromycyny, która w pozycji 7 pierścienia laktonowego zawiera grupę hydroksylową, klarytromycyna w tej samej pozycji zawiera grupę metoksy. Klarytromycyna wykazuje właściwości zasadowe związane z III-rzędowym atomem azotu połączonym z pierścieniem sacharydu (grupa dimetyloaminowa).

- Klarytromycynę oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

11.1.1.5.5 Linkozamidy

CLINDAMYCINI HYDROCHLORIDUM

Klindamycyny chlorowodorek (Dalacin C)



$C_{18}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ m.cz. 461,5

Chlorowodorek 7-chloro-6,7,8-trideoksy-6-[[(1-metylo-4-propylopirolidyn-2-ylo)-karbonylo]-amino]-1-tio-L-treo-α-D-galakto-oktopiranozydu metylu

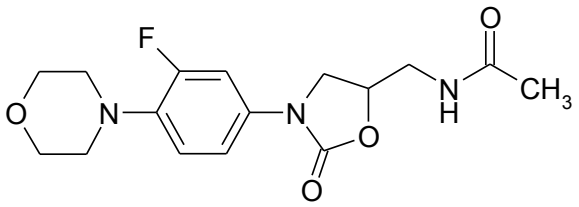
Cząsteczka klindamycyny ma właściwości zasadowe związane z azotem układu pirolidyny.

- Chlorowodorek klindamycyny oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

11.1.1.5.6 Antybiotyki oksazolidynonowe

LINEZOLIDUM

Linezolid



$C_{16}H_{20}N_3O_4F$ m.cz. 337,4

N-[[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-ylofenylo)-2-okso-1,3-oksazolidyn-5-ylo]-metylo]-acetamid

Linezolid jest amidem o właściwościach obojętnych.

- Linezolid oznacza się metodą spektrofotometryczną [60].
- Linezolid oznacza się metodą chromatografii cieczowej [50].

11.1.1.6 Leki przeciwgruźlicze

Gruźlica jest chorobą zakaźną wywoływaną przez *Mycobacterium tuberculosis*. Prątki gruźlicy zaliczane są do bakterii Gram-dodatnich, kwasoopornych. Różnią się one od innych bakterii Gram-dodatnich budową ściany komórkowej, przede wszystkim występuje w niej duża zawartość lipidów, których głównym składnikiem jest kwas mykolowy. Warunkuje to dużą odporność prątków na działanie czynników zewnętrznych, w tym leków przeciwbakteryjnych. Zmniejszona wrażliwość tych patogenów na działanie chemioterapeutyków może wynikać również z tego, że tworzą one w organizmie ludzkim trzy różne populacje, które rozmnażają się zarówno poza komórkami, jak i wewnątrz komórek organizmu. Biorąc to pod uwagę, leki przeciwgruźlicze powinny charakteryzować się dobrą penetracją do tkanek zmienionych chorobowo oraz wykazywać optimum działania przy różnych wartościach pH [39,49].

Najczęstszą postacią gruźlicy jest gruźlica płuc, gdy zmiany o charakterze gruźliczym pojawiają się w innych narządach, wtedy występuje gruźlica pozapłucna. Leczenie gruźlicy jest długotrwałe i przebiega w dwóch fazach: wstępnej, intensywnej oraz w fazie kontynuacyjnej wyjaławiającej. Stosuje się zawsze terapię kombinowaną z wykorzystaniem przynajmniej dwóch leków, na które prątki są wrażliwe. Przy czym leki te powinny wykazywać odmienne mechanizmy działania. W fazie wstępnej, intensywnej leczenia jeden z zastosowanych leków musi wykazywać działanie bakteriobójcze [39,49].

Leki przeciwgruźlicze, uwzględniając ich skuteczność oraz działania niepożądane podzielono na dwie grupy:

- leki główne, zwane także lekami pierwszej linii (izoniazyd, ryfampicyna, pirazynamid, streptomycyna i etambutol; wykazują one działanie bakteriobójcze, z wyjątkiem etambutolu),
- leki uzupełniające, zwane także lekami drugiej linii (m.in. cykloseryna, etionamid, kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, kwas p-aminosalicylowy, fluorochinolony, ryfabutyna).

Leki przeciwgruźlicze pierwszej linii są stosowane w każdym przypadku leczenia gruźlicy. Leki przeciwgruźlicze drugiej linii są stosowane dopiero, gdy leki pierwszej linii nie są tolerowane lub wystąpi oporność na ich działanie.

Leki przeciwgruźlicze, uwzględniając ich budowę chemiczną można podzielić na następujące grupy:

- Kwas p-aminosalicylowy i jego pochodne,
- Antybiotyki:
  - ansamycynowe (ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna),
  - aminoglikozydowe (streptomycyna, kanamycyna),
  - cykloseryna,
  - peptydowe (kapreomycyna),
- Hydrazyd kwasu izonikotynowego (izoniazyd),
- Pochodne tiomocznika (etionamid i protionamid),
- Inne leki przeciwgruźlicze (pirazynamid, etambutol).

Leki przeciwgruźlicze charakteryzują się dużym zróżnicowaniem pod względem mechanizmów działania. Uwzględniając mechanizmy działania, chemioterapeutyki o działaniu przeciwgruźliczym można podzielić na kilka grup.

Pierwszą grupę stanowią leki zakłócające biosyntezę kwasu mykolowego, występującego w ścianie komórkowej tylko *Mycobacterium*. Hamują one syntezę kwasu mykolowego wpływając na aktywność enzymów biorących udział w tym procesie. Etambutol jest inhibitorem transferazy arabinozylowej. Izoniazyd oraz pochodne tiomocznika (etionamid i protionamid) ulegają w komórce bakteryjnej biotransformacji do kwasu izonikotynowego i w takiej formie hamują aktywność reduktazy enolowej InhA. Izoniazyd i pochodne tiomocznika wykazują złożony mechanizm działania, ponieważ obok wpływu na syntezę ściany komórkowej zakłócają aktywność układów oksydacyjno-redukcyjnych w prątkach gruźlicy (kwas izonikotynowy jest antymetabolitem kwasu nikotynowego) [39,49].

Do leków zakłócających syntezę ściany komórkowej należy również cykloseryna, która hamuje izomerazę D-alaninową i syntetazę D-alanylo-D-alanylową, co wiąże się z zahamowaniem syntezy dipeptydu będącego składnikiem ściany komórkowej [39,49].

Następną grupę stanowią leki zakłócające biosyntezę kwasów nukleinowych Ten mechanizm działania wykazują przede wszystkim antybiotyki ansamycynowe (ryfampicyna, ryfambutyna). Hamują one polimerazę RNA w komórce bakteryjnej, co prowadzi do zahamowania syntezy RNA i w końcowym efekcie przerwania syntezy białka bakteryjnego [39,49].

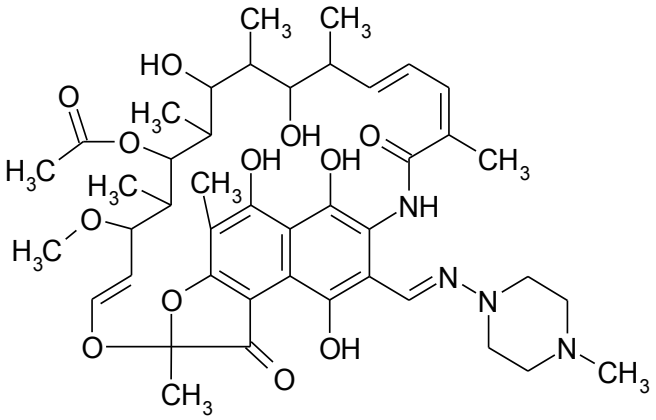
Antybiotyki aminoglikozydowe i peptydowe hamują biosyntezę białka bakteryjnego. Dokładne mechanizmy ich działania zostały opisane w rozdziale 11.1.1.5.

11.1.1.6.1 Antybiotyki

Ryfampicyna jest zaliczana do grupy antybiotyków ansamycynowych. Zawiera ona układ naftohydrochinofuranowy połączony z 15-węglowym nienasyconym łańcuchem alifatycznym w pozycji 2 mostkiem enoloketalowym, a w pozycji 7 ugrupowaniem karboamidowym. W ten sposób węglowy łańcuch alifatyczny tworzy strukturę pierścieniową typu „ansa" z układem naftohydrochinofuranu. Aktywność biologiczna ryfampicyny jest w dużym stopniu związana z obecnością w pozycji 5 i 6 grup fenolowych i w pozycji 17 i 19 łańcucha „ansa" wolnych grup wodorotlenowych, odpowiednio ułożonych w przestrzeni.

RYFAMPICINUM

Ryfampicyna (Eremfat, Rifadin, Rimactan)



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ m.cz. 822,9

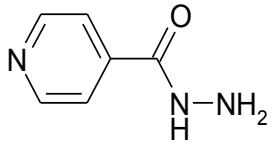
Octan 5,6,9,17,19-pentahydroksy-23-metoksy-2,4,12,16,18,20,22-heptametylo-8-[[(4-metylopiperazyn-1-ylo)-imino]-metylo]-1,11-diokso-1,2-dihydro-2,7-(epoksypentadeka-1,11,13-trienimino)-nafto[2,1-b]furan-21-ylu

- Ryfampicynę oznacza się metodą spektrofotometryczną [23].

11.1.1.6.2 Hydrazyd kwasu izonikotynowego

ISONIAZIDUM

Izoniazyd (Isozid, Nidrazid, Rimifon)



$C_6H_7N_3O$ m.cz.137,1

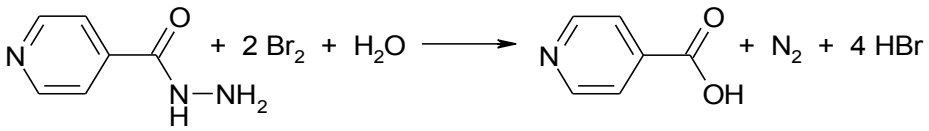
Hydrazyd kwasu 4-pirydynokarboksylowego

Izoniazyd wykazuje charakter amfoteryczny. Ze względu na obecność grupy hydrazydowej wykazuje właściwości redukujące i można go oznaczać metodą bromianometryczną, jodometryczną lub redoksymetryczną z zastosowaniem dichromianu(VI) potasu. W przebiegu tych reakcji oznaczania fragment hydrazydowy izoniazydu w środowisku silnie kwasowym ulega utlenieniu przez brom, jod lub dichromian(VI) potasu do wolnego azotu i powstaje kwas izonikotynowy. Spośród wszystkich wyżej wymienionych metod najczęściej stosuje się metodę bromianometryczną. Izoniazyd oznacza się zarówno metodą bromianometryczną bezpośrednią, jak i pośrednią.

- Oznaczenie metodą bromianometryczną (metoda bezpośrednia) [23].

1 mol izoniazydu reaguje z 4 molami bromu atomowego.

$$KBrO_3 + 5\ KBr + 6\ HCl \rightarrow 3\ Br_2 + 6\ KCl + 3\ H_2O$$



Wykonanie oznaczenia:

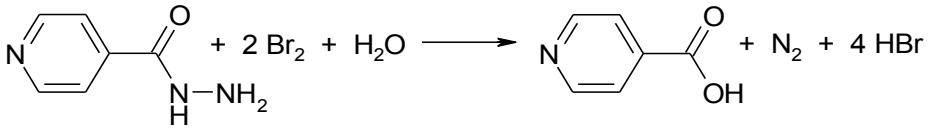
Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL. Rozpuścić w wodzie, wymieszać i uzupełnić wodą do 100,0 mL. Do 20,0 mL tego roztworu dodać 100 mL wody, 20 mL HCl (281 g/L), 0,2 g KBr, 0,05 mL roztworu czerwieni metylowej. Miareczkować roztworem $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM do zmiany barwy na żółtą.

1 mL roztworu bromianu potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,003429 g izoniazydu.

- Oznaczenie metodą bromianometryczną (metoda pośrednia) [21].

1 mol izoniazydu reaguje z 4 molami bromu atomowego.

$$KBrO_3 + 5\ KBr + 6\ HCl \rightarrow 3\ Br_2 + 6\ KCl + 3\ H_2O$$



$$Br_2 + 2\ HI \rightarrow 2\ HBr + I_2$$

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 \rightarrow 2\ NaI + Na_2S_4O_6$$

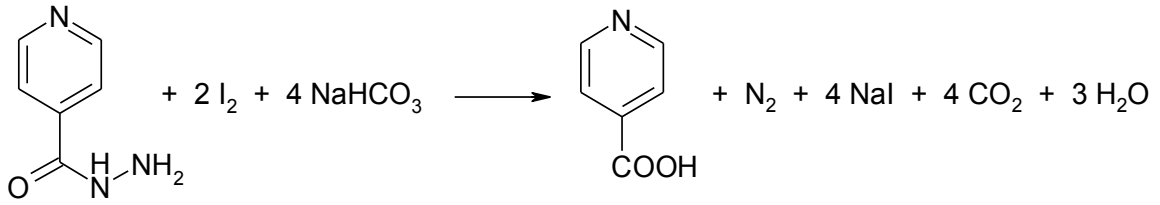
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL wody w kolbie z doszlifowanym korkiem, dodać 25,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM, 1 g KBr, 10 mL HCl (281 g/L). Po upływie 15 min.(w ciemnym miejscu i kolbie zakrytej korkiem) dodać 5 mL roztworu KI (233 g/L) i zmieszać. Po 1 minucie miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM, dodając pod koniec miareczkowania 2 mL roztworu skrobi. Wykonać próbę kontrolną.

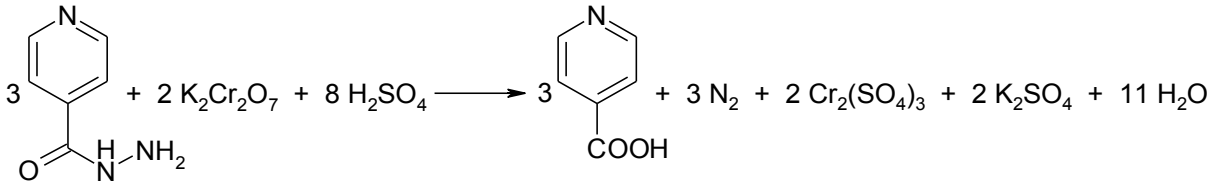
1mL roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,003429 g izoniazydu.

- W przypadku oznaczania metodą jodometryczną z użyciem nadmiaru roztworu jodu, reakcję utlenienia izoniazydu przeprowadza się w obecności wodorowęglanu sodu, który jest dodawany w celu zobojętnienia tworzącego się jodowodoru.

W tych warunkach reakcja utleniania izoniazydu przebiega wolno. Następnie, po zakwaszeniu roztworu, nadmiar jodu odmiareczkowuje się tiosiarczanem sodu. W oznaczaniu tą metodą 1 mol izoniazydu reaguje z 4 molami jodu atomowego [69].



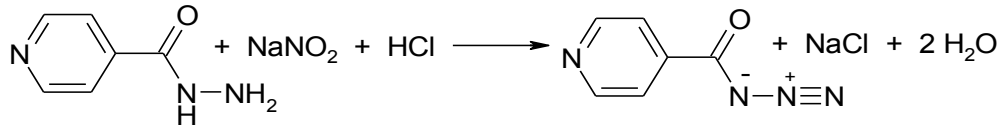
- W metodzie redoksymetrycznej z zastosowaniem dichromianu(VI) potasu, reakcję utleniana izoniazydu przeprowadza się w środowisku silnie kwasowym, a nadmiar dichromianu(VI) potasu oznacza się jodometrycznie [14].



$K_2Cr_2O_7 + 6\ KI + 14\ HCl \rightarrow 3\ I_2 + 2\ CrCl_3 + 8\ KCl + 7\ H_2O$

$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 \rightarrow 2\ NaI + Na_2S_4O_6$

- Izoniazyd ze względu na obecność grupy hydrazydowej można oznaczyć także metodą azotynometryczną [2] lub spektrofotometryczną w świetle widzialnym [59]. W metodzie azotynometrycznej izoniazyd miareczkuje się roztworem azotanu(III) sodu w środowisku kwasowym. Produktem reakcji jest azydek izonikotynoilu, a koniec reakcji wyznacza się potencjometrycznie.



- Oznaczenie metodą azotynometryczną [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

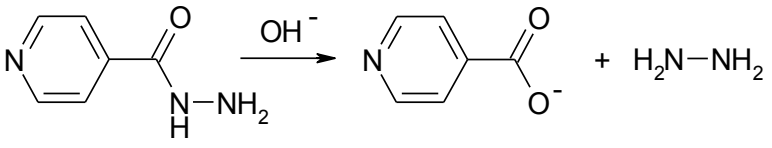
1 mol izoniazydu reaguje z 1 molem $NaNO_2$.

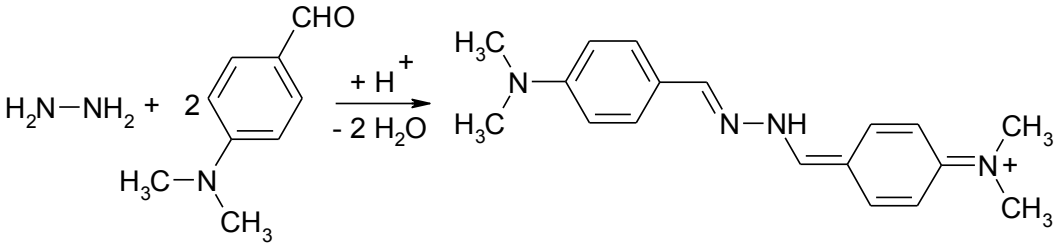
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej do zlewki o po. 150 mL, rozpuścić w 50 15% mL HCl (161 g/L) na zimno lub po lekkim ogrzaniu. W przypadku ogrzewania, ochłodzić do temperatury pokojowej i miareczkować roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu azotynu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01372 g izoniazydu.

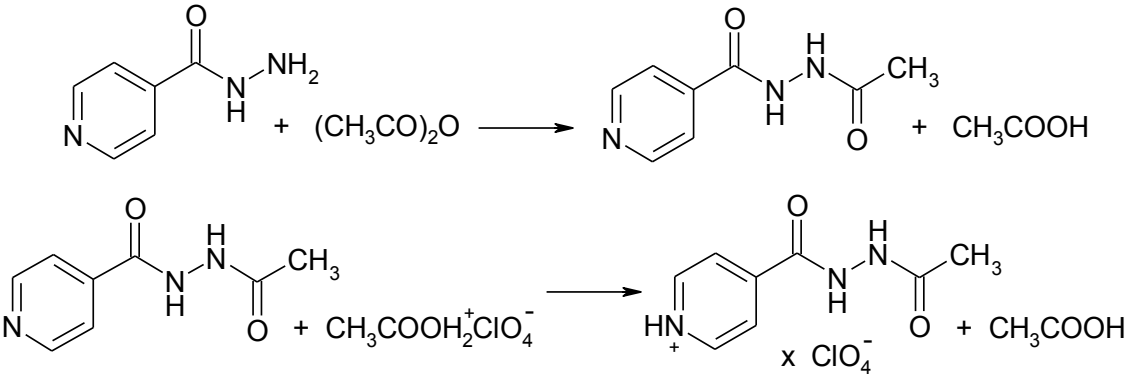
W metodzie spektrofotometrycznej w świetle widzialnym, w środowisku zasadowym lub kwasowym zostaje uwolniona z cząsteczki izoniazydu ilościowo hydrazyna, która w reakcji z aldehydem p-dimetyloaminobenzoesowym tworzy barwny związek. Pomiar absorbancji utworzonego związku wykonuje się przy 601 nm.



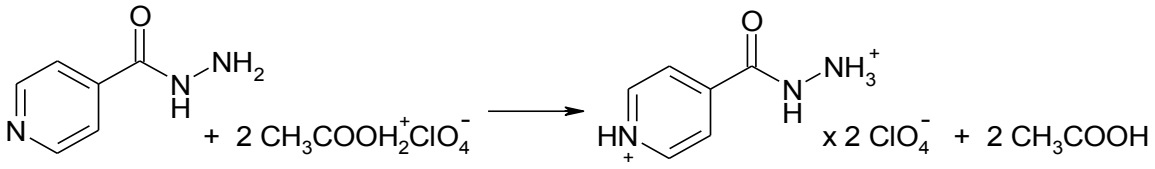


● Izoniazyd można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe zewnętrznego atomu azotu grupy hydrazydowej oraz atomu azotu w pierścieniu pirydyny [40].

Przebieg reakcji zależy od rodzaju użytego rozpuszczalnika. Podczas oznaczania izoniazydu rozpuszczonego w 100% kwasie octowym z dodatkiem niewielkiej ilości bezwodnika octowego tworzy się acetylohydrazyd kwasu izonikotynowego i proton pochodzący od kwasu nadchlorowego przyjmowany jest tylko przez atom azotu pierścienia pirydyny. W tych warunkach oznaczania 1 mol izoniazydu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

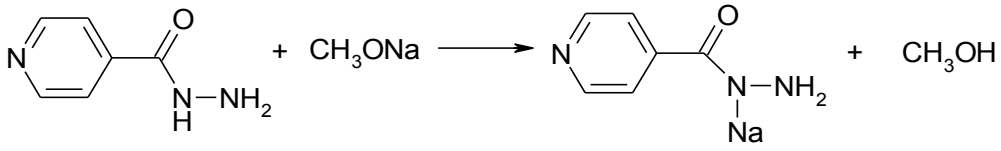


Inny przebieg występuje w przypadku oznaczania izoniazydu bez dodatku bezwodnika octowego, po jego rozpuszczeniu w acetonitrylu i miareczkowaniu $HClO_4$ rozpuszczonym w dioksanie, przy wyznaczeniu PK potencjometrycznie. W tych warunkach oznaczania obserwuje się dwa skoki potencjału. Pierwszy, gdy proton kwasu nadchlorowego przyjmowany jest w pierwszej kolejności przez zewnętrzny atom azotu grupy hydrazydowej, a następnie drugi, gdy proton kwasu nadchlorowego przyjmowany jest przez atom azotu w pierścieniu pirydyny. W tych warunkach oznaczania 1 mol izoniazydu reaguje z 2 molami $HClO_4$.



● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].
1 mol metronidazolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej i rozpuścić w 40 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika octowego a następnie miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego (do barwy zielonej) lub wobec zieleni brylantowej do barwy żółtej
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01371 g izoniazydu.

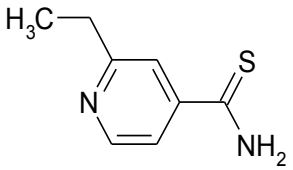
Izoniazyd można również oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując obecność w cząsteczce grupy NH o słabych właściwościach kwasowych (wewnętrzny atom azotu grupy hydrazydowej). Izoniazyd oznacza się po rozpuszczeniu w dietyloaminie miareczkując mianowanym roztworem metanolanu sodu [11].



11.1.1.6.3 Pochodne tiomocznika

ETHIONAMIDUM

Etionamid (Trecator)



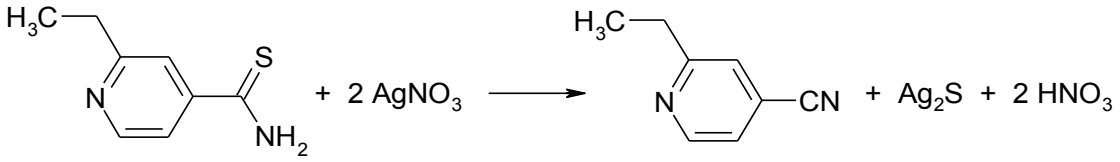
$C_8H_{10}N_2S$ m.cz. 166,2
2-Etylopirydyno-4-karbotioamid

Etionamid wykazuje właściwości zasadowe wynikające z obecności w pierścieniu pirydyny atomu azotu o słabym charakterze zasadowym. W związku z tym można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].
1 mol etionamidu reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01662 g etionamidu.

Oznaczenie etionamidu metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym można przeprowadzić wobec α-naftolobenzeiny jako wskaźnika [20].

- Etionamid można oznaczyć także metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. W wyniku reakcji etionamidu z azotanem srebra zostają odłączone jony siarczkowe i tworzy się kwas azotowy(V). Wydzielony kwas azotowy, po odsączeniu powstałego siarczku srebra, odmiareczkowuje się mianowanym roztworem wodorotlenku sodu wobec fenoloftaleiny [58].



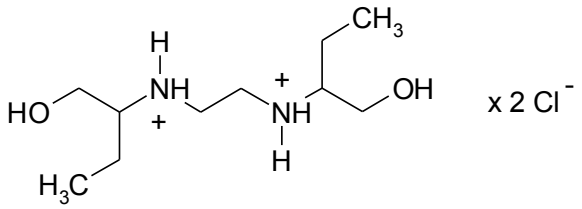
- Etionamid oznacza się również metodą spektrofotometryczną [71].

11.1.1.6.4 Inne leki przeciwgruźlicze

Do tej grupy należy chlorowodorek etambutolu. Pod względem budowy chemicznej jest on pochodną etylenodiaminy i posiada dwa chiralne atomy węgla. W lecznictwie jest stosowany prawoskrętny izomer etambutolu o konfiguracji S,S.

ETHAMBUTOLI HYDROCHLORIDUM

Etambutolu chlorowodorek (Myambutol)



$C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$ m.cz. 277,2

Dichlorowodorek 2,2'-(etylenodiimino)-dibutan-1-olu

Dichlorowodorek 2-[2-[(1-hydroksybutan-2-ylo)amino]etyloamino]butan-1olu

Dichlorowodorek etambutolu zawiera dwie II-rzędowe grupy aminowe alifatyczne o charakterze zasadowym i można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Dichlorowodorek etambutolu oznacza się także metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Metoda ta polega na wyparciu wolnego etambutolu z soli mocniejszą zasadą sodową.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol dichlorowodorku etambutolu reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL wody i dodać 1 mL HCl (0,1 mol/L) RM. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02772 g dichlorowodorku etambutolu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol dichlorowodorku etambutolu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić, ogrzewając w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), następnie ochłodzić i dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II), 0,1 mL roztworu fioletu krystalicznego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do pierwszej zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

Miareczkowanie można wykonać wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01386 g dichlorowodorku etambutolu.

• Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [opracowano w Zakładzie Chemii Leków WUM przez studentów Koła Naukowego Jakuba Gawła i Wiktorię Wiatr]

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,12 g substancji badanej, rozpuścić, ogrzewając w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), następnie ochłodzić, dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego i 15 mL roztworu octanu rtęci(II), 4 krople roztworu zieleni brylantowej i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia na żółte. Wykonać próbę kontrolną.

Miareczkowanie można wykonać wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01386 g dichlorowodorku etambutolu.

11.1.2 Leki przeciwwirusowe

Przyczynowe leczenie zakażeń wirusowych jest trudnym zagadnieniem, ponieważ wirusy mogą namnażać się jedynie w żywych komórkach gospodarza. Obecnie znane chemioterapeutyki przeciwwirusowe hamują namnażanie się wirusów, jednak nie są w stanie ich wyeliminować (działanie wirusostatyczne). Leki przeciwwirusowe wykazują na ogół wąski zakres działania i niewielką selektywność w stosunku do mikro- i makroorganizmu. Leki przeciwwirusowe działają hamująco na jeden lub kilka etapów cyklu rozwojowego wirusa w zakażonych komórkach.

Mechanizmy działania chemioterapeutyków przeciwwirusowych są następujące:

- zapobieganie adhezji wirusów do błony komórkowej (enfuwirtyd),
- hamowanie wnikania wirusów do komórek i/lub usuwania osłonek białkowych (amantadyna, inhibitory kapsydu),
- hamowanie syntezy kwasów nukleinowych – inhibitory polimeraz (acyklowir, zydowudyna),
- hamowanie syntezy białek – inhibitory proteazy (sachinawir, lopinawir),
- hamowanie rozprzestrzeniania się wirusów – inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir, zanamiwir) [39,49].

Chemioterapeutyki przeciwwirusowe stanowią grupę leków zróżnicowaną pod względem budowy chemicznej. Można je podzielić na:

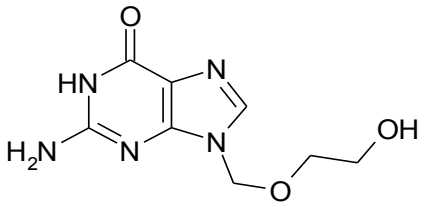
- antymetabolity zasad pirymidynowych (cytarabina, cydofowir, idoksurydyna) lub zasad purynowych (acyklowir, walacyklowir, widarabina),

- pochodne cykloalkiloamin (amantadyna, rymantadyna),
- kwasy fosfonowe (foskarnet sodowy, kwas fosfonooctowy),
- leki o różnej budowie (denotywir),
- interferon i substancje indukujące interferon (interferon α, interferon β, ampligen).

Interferon i substancje indukujące interferon wykazują aktywność wirusostatyczną, ale w odróżnieniu od innych chemioterapeutyków przeciwwirusowych mają również właściwości immunomodulujące i immunostymulujące.

ACICLOVIRUM

Acyklowir (Hascovir, Heviran, Zovirax)



$C_8H_{11}N_5O_3$ m.cz. 225,2

2-Amino-9-(2-hydroksyetoksymetylo}-3*H*-puryn-6-on

Acyklowir można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując obecność w cząsteczce atomu azotu o właściwościach zasadowych w pozycji 7.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol acyklowiru reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02252 g acyklowiru.

11.1.3 Leki przeciwgrzybicze

Leki przeciwgrzybicze są substancjami czynnymi stosowanymi do leczenia zakażeń grzybiczych. Zakażenia te są wywoływane przez różne rodzaje grzybów chorobotwórczych. Najczęściej są one wywoływane przez: dermatofity (*Microsporon spp., Trichophyton spp., Epidermophyton spp.*), drożdżaki (*Candida, Cryptococcus, Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*)), pleśniaki (*Aspergillus, Penicillum*) oraz grzyby dimorficzne (*Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides*). Wyróżnia się dwie grupy grzybic. Grzybice powierzchniowe, które obejmują infekcje skóry i tkanki podskórnej oraz układowe zwane także infekcjami uogólnionymi. Leczenie grzybic jest w wielu przypadkach trudne i długotrwałe. Dodatkowo grzyby mogą wykazywać działanie alergizujące, a także toksyczne z powodu wytwarzania przez nie mykotoksyn. W leczeniu zakażeń grzybiczych stosuje się antybiotyki oraz leki pochodzenia syntetycznego. Leki te działają grzybostatycznie lub grzybobójczo

[39,49]. Wywierają one swoje działanie poprzez zróżnicowane mechanizmy. Wymienić tu należy pięć różnych sposobów oddziaływania leków na grzyby chorobotwórcze.

Leki przeciwgrzybicze mogą zakłócać różne etapy biosyntezy ergosterolu. Nagromadzenie się produktów pośrednich syntezy ergosterolu powoduje zaburzenie prawidłowych funkcji błony komórkowej, przede wszystkim zostaje upośledzona czynność enzymów trwale związanych z błoną komórkową grzyba, między innymi zmniejszenie aktywności syntetazy chityny. Upośledzenie syntezy chityny prowadzi do zahamowania wzrostu i podziału komórek grzybów. Ten mechanizm działania wykazują pochodne azolowe, które hamują lanosterolo-14α-demetylazę; pochodne alliloamin, które hamują epoksydazę skwalenową oraz pochodna morfoliny, która blokuje zarówno Δ^{14}-izomerazy, jak i Δ^{8}-Δ^{7}-izomerazy [39,49].

Leki przeciwgrzybicze mogą łączyć się ze sterolami błonowymi tworząc trwałe kompleksy, przez co w błonie komórkowej grzyba powstają pory przepuszczalne dla jonów. W konsekwencji prowadzi to do naruszenia równowagi osmotycznej komórki. Mechanizm działania charakterystyczny dla antybiotyków polienowych. Antybiotyki te wykazują znacznie większe powinowactwo w stosunku do ergosterolu występującego w błonie komórkowej grzyba niż cholesterolu znajdującego się w organizmie ludzkim [39,49].

Leki przeciwgrzybicze mogą hamować przebieg mitozy komórek grzyba. Przedstawicielem tej grupy leków jest antybiotyk spiranowy (gryzeofulwina). Uważa się, że upośledza ona syntezę ściany komórkowej grzyba, a także hamuje biosyntezę RNA [39,49].

Leki przeciwgrzybicze mogą również upośledzać biosyntezę ściany komórkowej grzyba poprzez hamowanie syntezy 1,3-β-D-glukanu. Ten mechanizm działania wykazuje pochodna echinokandyny (kaspofungina).

Antymetabolit zasad pirymidynowych (flucytozyna) hamuje syntezę kwasów nukleinowych. Na działanie tego leku są wrażliwe tylko grzyby, które wytwarzają deaminazę cytozynową, enzym niezbędny do przekształcenia flucytozyny w 5-fluorouracyl. Metabolit 5-fluorouracylu blokuje syntetazę tymidylanową i zostaje wbudowany do RNA jako fałszywy metabolit [39,49].

Leki przeciwgrzybicze stanowią bardzo zróżnicowaną grupę pod względem budowy chemicznej, występują tu obok prostych struktur złożone struktury wielkocząsteczkowe. Obecnie stosowane leki przeciwgrzybicze, uwzględniając ich strukturę chemiczną, można zakwalifikować do jednej z następujących grup:

- antybiotyki spiranowe (gryzeofulwina) i antybiotyki polienowe, także określane jako makrolidy polienowe (nystatyna, amfoterycyna B, natamycyna),
- pochodne azolowe, wśród których wyróżnia się pochodne imidazolowe (klotrymazol, ekonazol, ketokonazol, mikonazol) i pochodne triazolowe (flukonazol, itrakonazol, worikonazol, pozakonazol),
- pochodne alliloamin, wśród których wyróżnia się pochodne naftalenoaminy (terbinafina, naftyfina) i morfoliny (amorolfina),
- antymetabolity (flucytozyna),
- pochodne pirydynonu (cyklopiroks),

- kwasy karboksylowe (kwas undecylenowy),
- leki o innej budowie (pochodna echinokandyny – kaspofungina),
- leki niespecyficzne.

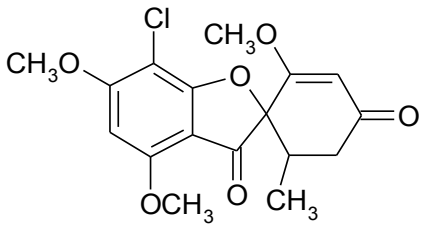
Leki niespecyficzne są stosowane do miejscowego leczenia chorób grzybiczych skóry. Klasyfikowane są one także jako środki odkażające, działające grzybostatycznie lub grzybobójczo.

11.1.3.1 Antybiotyki

Gryzeofulwina jest zaliczana do grupy antybiotyków spiranowych. Zawiera ona układ gryzanu, który jest zbudowany z połączonych wspólnym atomem węgla (C_2, $C_{1'}$) pierścieni benzofuranu i cykloheksenu. Ten wspólny atom węgla stanowi centrum asymetrii cząsteczki. W pozycji 6' gryzeofulwiny występuje drugi atom chiralny węgla. Działanie grzybostatyczne wykazuje tylko związek optycznie czynny o konfiguracji 1'S, 6'R.

GRISEOFULVINUM

Gryzeofulwina (Griséfuline, Likuden M)



$C_{17}H_{17}ClO_6$ m.cz. 352,8

7-Chloro-2',4,6-trimetoksy-6'-metylospiro[1-benzofurano-2,1'-cykloheks-2-eno]-3,4'-dion

Gryzeofulwina jest związkiem o charakterze obojętnym.

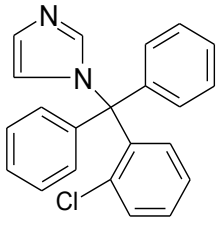
- Gryzeofulwinę oznacza się metodą spektrofotometryczną [23].

11.1.3.2 Pochodne azolowe

11.1.3.2.1 Pochodne imidazolu

CLOTRIMAZOLUM

Klotrymazol



$C_{22}H_{17}ClO_2$ m.cz. 344,84

1-[(2-chlorofenylo)-difenylometylo]-imidazol

Klotrymazol oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe atomu azotu w pozycji 3 imidazolu. Atom azotu w pozycji 1 imidazolu oddaje swoją wolną parę elektronów do aromatycznego sekstetu elektronów π, z tego powodu jest pozbawiony właściwości zasadowych.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [85].

1 mol klotryzmayolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

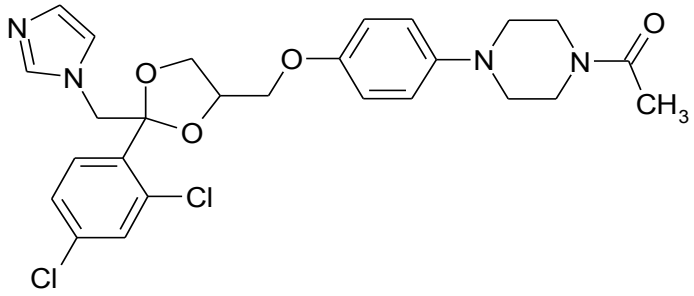
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 80 mL bezwodnika octowego OD. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wobec α-naftolobenzeiny do zmiany zabarwienia z brunatnożółtego na zielone.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03448 g klotrymazolu.

KETOCONAZOLUM

Ketokonazol (Ketokonazol, Nizoral, Oronazol)



$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ m.cz. 531,4

1-[4-[4-[[2-(2,4-Dichlorofenylo)-2-(imidazol-1-ilometylo)-1,3-dioksolan-4-ylo]-metoksy]-fenylo]-piperazyn-1-ylo]-etanon

Ketokonazol oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe atomu azotu w pozycji 3 imidazolu i atomu azotu w pozycji 4 piperazyny. Atom azotu w pozycji 1 imidazolu oddaje swoją wolną parę elektronów do aromatycznego sekstetu elektronów π, z tego powodu jest pozbawiony właściwości zasadowych. Atom azotu w pozycji 1 piperazyny również praktycznie nie wykazuje właściwości zasadowych, wynika to z efektu elektronoakceptorowego grupy karbonylowej.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol ketokonazolu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

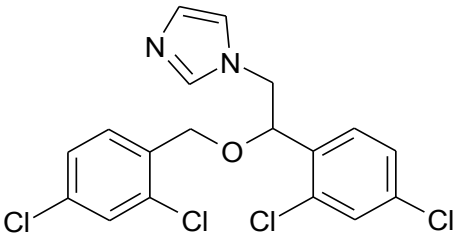
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 70 mL mieszaniny 1 objętości CH_3COOH (1,05 kg/L) i 7 objętości metyloetyloketonu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02657 g ketokonazolu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].
1 mol ketokonazolu reaguje z 2 molami $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w 40 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM zieleni malachitowej do barwy żółtej lub wobec fioletu krystalicznego do barwy ciemnoniebieskiej.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02657 g ketokonazolu.

MICONAZOLUM

Mikonazol (Miconal)



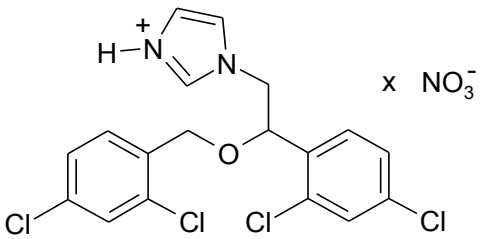
$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ m.cz. 416,1
1-[2-(2,4-Dichlorobenzyloksy)-2-(2,4-dichlorofenylo)-etylo]-imidazol
1-[2-(2,4-Dichlorofenylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)-metoksy]-etylo]-imidazol

Mikonazol oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe atomu azotu w pozycji 3 imidazolu. Atom azotu w pozycji 1 imidazolu praktycznie nie wykazuje właściwości zasadowych, ponieważ oddaje swoją wolną parę elektronów do aromatycznego sekstetu elektronów π.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].
1 mol mikonazolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL mieszaniny 1 objętości CH_3COOH (1,05 kg/L) i 7 objętości metyloetyloketonu. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,2 mL roztworu α-naftolobenzeiny do zmiany barwy na zieloną. Wykonać próbę kontrolną.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04161 g mikonazolu.

MICONAZOLI NITRAS

Mikonazolu azotan (Daktarin, Gyno-Femidazol, Mikonazol VP)



$C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_4$ m.cz. 479,1

Azotan 1-[2-(2,4-dichlorobenzyloksy)-2-(2,4-dichlorofenylo)-etylo]-imidazolu
Azotan 1-[2(-(2,4-dichlorofenylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)-metoksy]-etylo]-imidazolu

Azotan mikonazolu oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym. Podobnie jak w mikonazolu, w oznaczeniu zawartości azotanu mikonazolu wykorzystuje się obecność w cząsteczce atomu azotu o właściwościach zasadowych w pozycji 3 imidazolu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol azotanu mikonazolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,35 g substancji badanej, rozpuścić w 75 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), jeżeli jest to niezbędne do rozpuszczenia łagodnie ogrzać. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04791 g azotanu mikonazolu.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną w nadfiolecie [86].

Wykreślenie widma

Odważyć dokładnie około 0,10 g substancji wzorcowej azotanu mikonazolu. Naważkę przeniesiono ilościowo do kolby miarowej o pojemności 50,0 mL (**roztwór podstawowy)**. Substancję rozpuścić w mieszaninie metanol – 0,1 M HCl (9:1; v/v), ogrzać na łaźni wodnej do rozpuszczenia. Po ochłodzeniu uzupełnioną w/w mieszaniną do 50,0 mL. Pobrać 12,0 mL roztworu i do kolby miarowej o pojemności 25,0 mL, uzupełniono mieszaniną metanol – 0,1 M HCl (9:1; v/v). Wykreślić widmo w zakresie od 200-400 nm stosując mieszaninę metanol-0,1 M HCl (9:1; v/v) jako odnośnik. Wybrać analityczną długość fali do dalszych oznaczeń.

Wykreślenie krzywej wzorcowej

Z **roztworu podstawowego** przygotować następujące rozcieńczenia:

1. 0,5 mL roztworu podstawowego
2. 2,0 mL roztworu podstawowego
3. 4,0 mL roztworu podstawowego
4. 6,0 mL roztworu podstawowego
5. 8,0 mL roztworu podstawowego

Roztwory uzupełnić mieszaniną metanol – 0,1 M HCl (9:1; v/v) do objętości 25,0 mL.

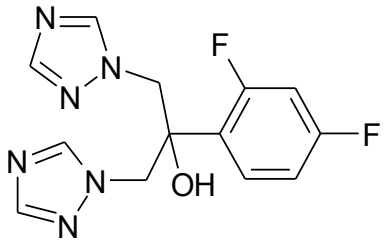
Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości azotanu mikonazolu.

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 50,0 mL i rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej w metanol – 0,1 M HCl (9:1; v/v). Z roztworu pobrać 4,0 mL i uzupełnić ww. mieszanina do 25,0 mL. Zmierzyć absorbancję i odczytać zawartość z krzywej wzorcowej.

11.1.3.2.2 Pochodne triazolu

FLUCONAZOLUM

Flukonazol (Diflucan, Fluconazin, Flumycon)



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ m.cz. 306,3

2-(2,4-Difluorofenylo)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)-propan-2-ol

Flukonazol można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując obecność w cząsteczce atomów azotu o właściwościach zasadowych w pozycji 4 w dwóch pierścieniach triazolu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol flukonazolu reaguje z 2 molami $HClO_4$.

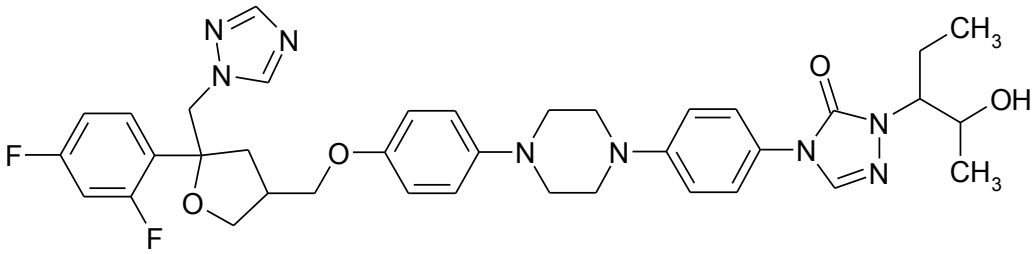
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,125 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01532 g flukonazolu.

POSACONAZOLUM

Pozakonazol (Noxafil, Posaconazole SP, Spriafil)



$C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$ m.cz. 700,8

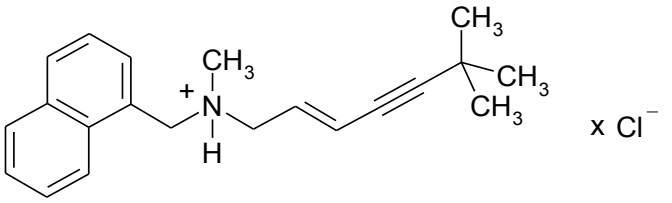
4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorofenylo)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilometylo)-oksolan-3-ylo]-metoksy]-fenylo]-piperazyn-1-ylo]-fenylo]-1-(2-hydroksypentan-3-ylo)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on

- Pozakonazol oznacza się metodą chromatografii cieczowej [28].

11.1.3.3 Pochodne alliloamin

TERBINAFINI HYDROCHLORIDUM

Terbinafiny chlorowodorek (Erfin, Lamisil, Terbinafine)



$C_{21}H_{26}ClN$ m.cz. 327,9

Chlorowodorek N,6,6-trimetylo-N-(naftalen-1-ylometylo)-hept-2-en-4-yno-1-aminy

Cząsteczka terbinafiny zawiera wiązanie podwójne w pozycji 2, przez co może występować w dwóch formach izomerycznych: E i Z. Działanie przeciwgrzybicze wykazuje izomer 2E terbinafiny.

Chlorowodorek terbinafiny zawiera III-rzędową grupę aminową alifatyczną o właściwościach zasadowych. Zawartość chlorowodorku terbinafiny oznacza się metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Metoda ta polega na wyparciu wolnej terbinafiny z jej soli mocniejszą zasadą sodową.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorowodorku terbinafiny reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L), dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03279 g chlorowodorku terbinafiny.

11.1.4 Leki przeciw pierwotniakom

Leki przeciwpierwotniakowe stanowią obszerną i ważną grupę chemioterapeutyków ze względu na częstość i zasięg występowania chorób wywołanych przez pierwotniaki. W Polsce występują najczęściej choroby wywołane przez: *Trichomonas vaginalis* (rzęsistkowica), *Giardia intestinalis* (lamblioza) i *Toxoplasma gondii* (toksoplazmoza). Najbardziej rozpowszechnioną na świecie jest zimnica wywoływana przez pierwotniaki z rodzaju *Plasmodium*. Z uwagi na skomplikowany cykl rozwojowy plazmodium obejmujący postacie rozmnażające się w erytrocytach (gametocyty) oraz występujące w osoczu (postacie potomne, m.in. merozoity) leczenie zimnicy jest trudnym zagadnieniem. Chemioterapeutyki przeciwzimnicze działają selektywnie na różne fazy rozwojowe plazmodium, co zmniejsza skuteczność terapii i utrudnia zapobieganie rozprzestrzenianiu się tej choroby [49,80].

Do grupy leków przeciwpierwotniakowych należy metronidazol, który został opisany w rozdziale 11.1.1.4.

11.1.4.1 Leki przeciwzimnicze

Leki przeciwzimnicze, uwzględniając ich mechanizmy działania, można podzielić na:
- inhibitory hemopolimerazy, enzymu warunkującego polimeryzację metabolitu hemu (ferryprotoporfiryny IX) do pigmentu hemazoiny i w ten sposób zapobiegającemu uszkodzeniu błony komórkowej Plasmodium (chlorochina, chinina, meflochina, halofantryna, artemeter),
- leki hamujące biosyntezę kwasu nukleinowego-inhibitory reduktazy dihydrofolianowej (proguanil, pirymetamina, atowakwon),
- leki o nieznanym mechanizmie (prymachina).

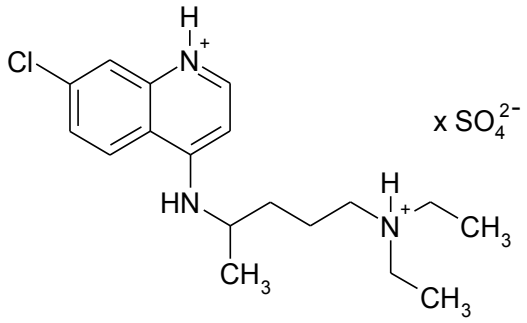
Leki przeciwzimnicze stanowią zróżnicowaną grupę pod względem budowy chemicznej. Wśród nich występują pochodne:
- 4-aminochinoliny (chlorochina, hydroksychlorochina, amodiachina),
- 8-aminochinoliny (prymachina),
- 4-hydroksymetylochinoliny (chinina, meflochina),
- fenantrenu i fluorenu (halofantryna, lumefantryna),
- akrydyny (mepakryna),
- biguanidu (proguanil, prolek ulegający cyklizacji do cykloguanilu),
- pirymidyny (pirymetamina).

11.1.4.1.1 Pochodne 4-aminochinoliny

Do tej grupy należą sole chlorochiny (siarczan, fosforan i chlorowodorek). Substancje te uzyskano w wyniku modyfikacji struktury chininy. Cząsteczka zarówno chlorochiny, jak i amodiachiny w pozycji 7 zawiera atom chloru. Jego obecność zwiększa siłę działania tych leków.

CHLOROQUINI SULFAS

Chlorochiny siarczan (Nivaquine)



$C_{18}H_{28}ClN_3O_4S$ m.cz. 418,0

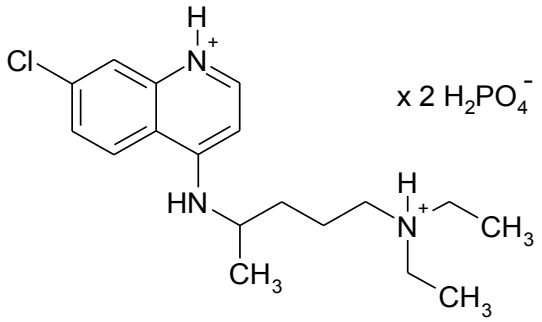
Siarczan N^4-(7-chlorochinolin-4-ylo)-N^1,N^1-dietylopentano-1,4-diaminy

Siarczan chlorochiny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe atomu azotu w III-rzędowej grupie aminowej alifatycznej i atomu azotu w pierścieniu chinoliny. Atom azotu w II-rzędowej grupie aminowej praktycznie nie wykazuje właściwości zasadowych, wynika to z elektronoakceptorowego działania pierścienia chinoliny w stosunku do wolnej pary elektronowej tego azotu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].
1 mol siarczanu chlorochiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,40 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,04180 g siarczanu chlorochiny.

CHLOROQUINI PHOSPHAS

Chlorochiny fosforan (Aralen, Arechin, Resochin)



$C_{18}H_{32}ClN_3O_8P_2$ m.cz. 515,9
Bis(diwodorofosforan) N^4-(7-chlorochinolino-4-ylo)-N^1,N^1-dietylopentano-1,4-diaminy

Bis(diwodorofosforan) chlorochiny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując obecność w cząsteczce atomu azotu w III-rzędowej grupie aminowej alifatycznej i atomu azotu w pierścieniu chinoliny o właściwościach zasadowych (omówienie właściwości chemicznych przy siarczanie chlorochiny).

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].
1 mol bis(diwodorofosforanu) chlorochiny reaguje z 2 molami $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02579 g bis(diwodorofosforanu) chlorochiny.

Oznaczenie bis(diwodorofosforanu) chlorochiny metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym można przeprowadzić wobec roztworu fioletu krystalicznego jako wskaźnika [21].

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

1 mol bis(diwodorofosforanu) chlorochiny reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wobec zieleni malachitowej (5 kropli) do zmiany zabarwienia z żółtego na zielone.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02579 g bis(diwodorofosforanu) chlorochiny.

- Oznaczenie po ekstrakcji wolnej zasady metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19].

1 mol bis(diwodorofosforanu) chlorochiny reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL wody, dodać 5 mL amoniaku (226,8 g/L) i wytrząsnąć pięciokrotnie z eterem po 20 mL. Zebrane wyciągi eterowe przemyć 10 mL wody, odparować i pozostałość wysuszyć w temp. 105°C w ciągu godziny. Pozostałość rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fioletu krystalicznego do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

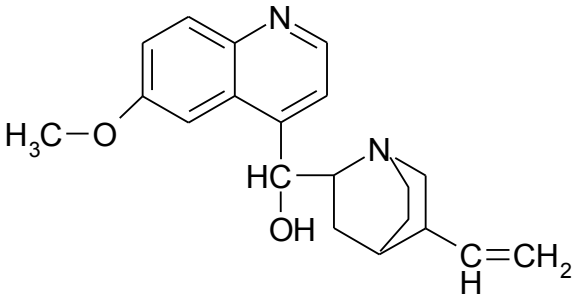
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02579 g bis(diwodorofosforanu) chlorochiny.

11.1.4.1.2 Pochodne 4-hydroksymetylochinoliny

Do tej grupy pochodnych należy alkaloid chinina i jej sole: siarczan chininy i diwodorofosforan chininy. W strukturze chininy występuje układ chinoliny i chinuklidyny. Układ chinuklidyny zbudowany jest z dwóch skondensowanych pierścieni piperydynowych. Oba heterocykliczne układy połączone są grupą hydroksymetylenową. Chinina posiada cztery chiralne atomy węgla: 2S, 4S, 5R (chinuklidyna), R (-C*OH) oraz określoną konfigurację przestrzenną podstawników przy atomie C_2, w której grupa etenylowa oraz II-rzędowa grupa alkoholowa wraz z pierścieniem chinolinowym znajdują się w położeniu trans.

Chinina wykazuje właściwości zasadowe ze względu na obecność w jej cząsteczce dwóch atomów azotu. Silniej zasadowy jest atom azotu w pierścieniu chinuklidyny. Jego zasadowość jest równa zasadowości III-rzędowych amin alifatycznych. Atom azotu w pierścieniu chinoliny o hybrydyzacji sp^2 ma o wiele słabszy charakter zasadowy. Znaczne różnice właściwości zasadowych atomów azotu w cząsteczce chininy obserwuje się w środowisku wodnym, w którym tylko azot w pierścieniu chinuklidyny wykazuje charakter zasadowy. Charakter zasadowy oba atomy azotu wykazują w środowisku bezwodnym.

CHININUM
Chinina



$C_{20}H_{24}N_2O_2$ m.cz. 324,42

5-Etenylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo)-(6-metoksychinolin-4-ylo)metanol

Chinina zbudowana jest z dwóch pierścieni heterocyklicznych chinoliny i chinuklidyny (1-azabicyklo[2.2.2]oktan) połączonych mostkiem hydroksyl-metylenowym. Ma właściwości zasadowe. Atom azotu pierścienia chinuklidyny jest bardziej zasadowy od azotu pierścienia chinolinowego. Chininę można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku wodnym i bezwodnym. W środowisku wodnym reaguje tylko azot w układzie chinuklidyny, w środowisku bezwodnym reagują obydwa azoty : w układzie chinuklidyny i chinoliny Ze względu na obecność podstawnika winylowego w poz. 5 pierścienia chinuklidyny związek można oznaczać bromianometrycznie.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

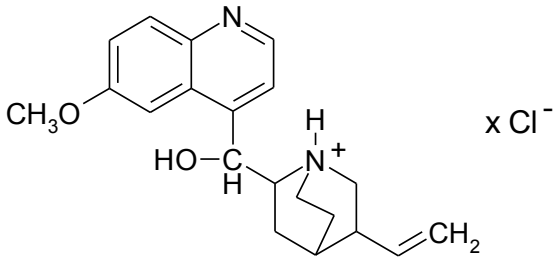
1 mol chininy reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i 5 mL bezwodnka kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wobec zieleni brylantowej (8 kropli) do zmiany barwy na żółtą

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01622 g chininy.

CHININI HYDROCHLORIDUM
Chininy chlorowodorek (Quinimax)



$C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ m.cz. 360,9

Chlorowodorek (5-etenylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo)-(6-metoksychinolin-4-ylo)-metanolu

Chlorowodorek chininy można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując właściwości zasadowe atomów azotu w pierścieniu chinoliny i chinuklidyny. Ponadto chlorowodorek chininy oznacza się także metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym. Metoda ta polega na wyparciu wolnej chininy z jej soli mocniejszą zasadą sodową.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

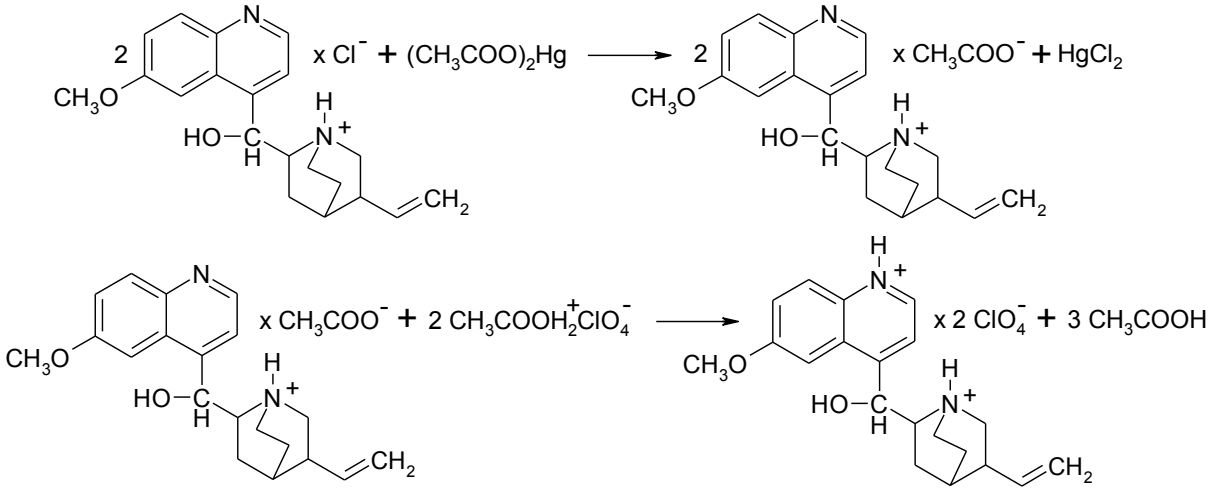
1 mol chlorowodorku chininy reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,25 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL etanolu (760 g/L), dodać 5 mL HCl (0,01 mol/L) RM i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Odczytać objętość dodaną pomiędzy dwoma punktami przegięcia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03609 g chlorowodorku chininy.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda oznaczania wg [19] zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].



1 mol chlorowodorku chininy reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego, 5 mL roztworu octanu rtęci(II). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu zieleni brylantowej do zmiany barwy na żółtą. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01804 g chlorowodorku chininy.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

Wykonanie oznaczenia:

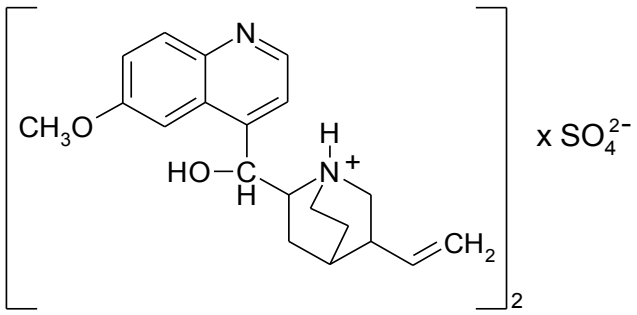
Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji wzorcowej chlorowodorku chininy do kolby miarowej o poj. 100,0 mL, rozpuścić w 0,1 mol/L HCl i uzupełnić do 100,0 mL (roztwór podstawowy).

Wyznaczenie analitycznej długości fali.

Z roztworu podstawowego pobrać 2,0 mL do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i uzupełnić 0,1 mol/L HCl do 100,0 mL. Roztwór ten wykorzystać do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczenie.
Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 1,0 mL; 2,0 mL; 3,0 mL; 4,0 mL, 5.0 mL i uzupełnić 0,1 mol/L HCl do 100,0 mL.
Obliczyć stężenia (g/mL) związku w poszczególnych próbkach do krzywej wzorcowej, uwzględnić kolejność rozcieńczeń.
Oznaczenie preparatu o nieznanej zawartości chlorowodorku chininy.
Odważyć dokładnie ok. 0,05 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL, rozpuścić w 0,1 mol/L HCl i uzupełnić do 100,0 mL. Pobrać z tego roztworu 3,0 mL i uzupełnić do 100,0 mL. Obliczyć stężenie (g/mL) roztworu badanego.
Na podstawie uzyskanej wartości stężenia, obliczyć zawartość procentową chlorowodorku chininy.

CHININI SULFAS

Chininy siarczan (Limptar N)



$C_{40}H_{50}N_4O_8S$ m.cz. 746,9

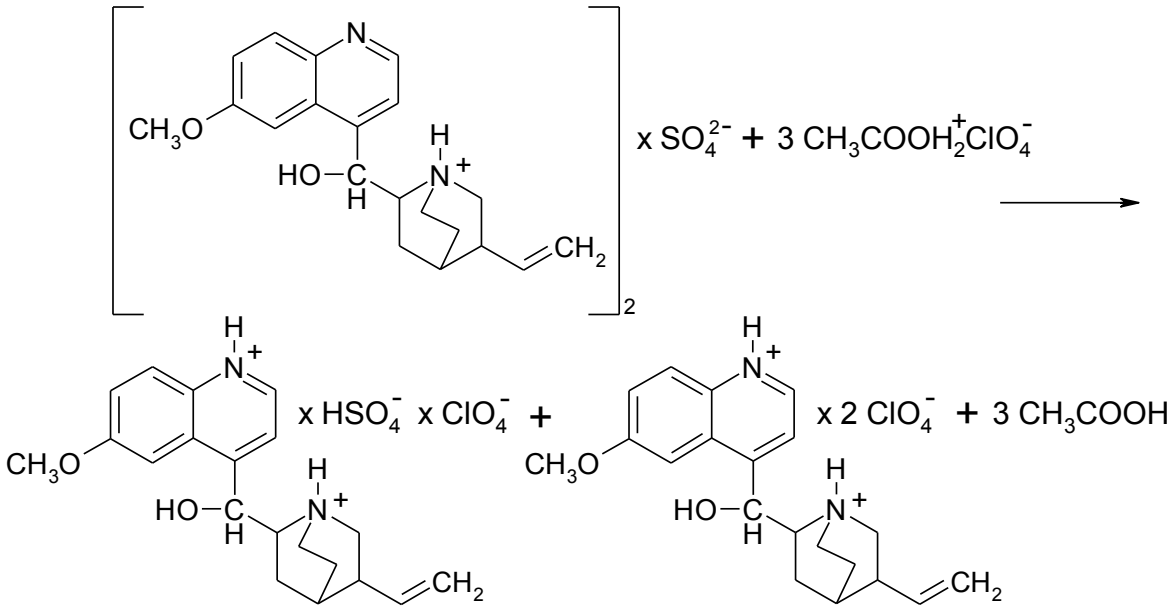
Siarczan (5-etenylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo)-(6-metoksychinolin-4-ylo)-metanolu

Siarczan chininy można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym wykorzystując właściwości zasadowe atomów azotu w pierścieniu chinoliny i chinuklidyny.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol siarczanu chininy reaguje z 3 molami $HClO_4$.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,30 g substancji badanej, rozpuścić w mieszaninie 10 mL chloroformu i 20 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02490 g siarczanu chininy.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [metoda oznaczania wg [19] zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].



1 mol siarczanu chininy reaguje z 3 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego, jeżeli jest to niezbędne do rozpuszczenia ogrzać 5 min. na łaźni wodnej. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu zieleni brylantowej do zmiany barwy na żółtą. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02490 g siarczanu chininy.

Wykonanie oznaczenia:[metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków WUM]

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i dodać 10 mL bezwodnika kwasu octowego, jeżeli jest to niezbędne do rozpuszczenia ogrzać na łaźni wodnej. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec fioletu krystalicznego do zmiany barwy na turkusową lub miareczkować wobec roztworu zieleni brylantowej do zmiany barwy na żółtą.Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02490 g siarczanu chininy.

- Oznaczenie po ekstrakcji wolnej zasady metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [19].

1 mol siarczanu chininy reaguje z 4 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

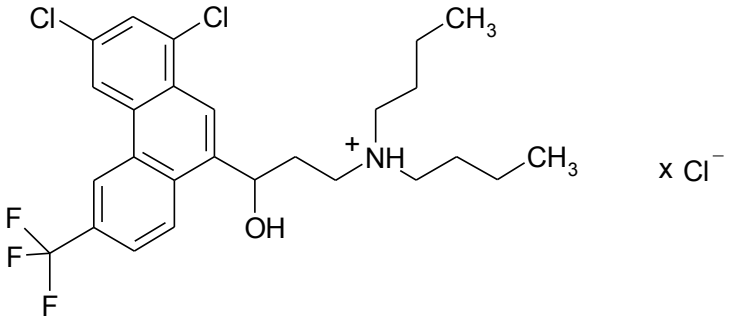
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL wody ogrzewając w łaźni wodnej, przenieść ilościowo do rozdzielacza, dodać 4 mL roztworu Na_2CO_3 (300 g/L) i wytrząsać czterokrotnie z chloroformem po 10 mL. Połączone wyciągi chloroformowe przesączyć, sączek przemyć 10 mL chloroformu i chloroform odparować w łaźni wodnej do sucha. Pozostałość rozpuścić w 10 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu zieleni brylantowej do zmiany barwy na żółtą. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01867 g siarczanu chininy.

11.1.4.1.3 Pochodne fenantrenu i fluorenu

HALOFANTRINI HYDROCHLORIDUM

Halofantryny chlorowodorek (Halfan)



$C_{26}H_{31}Cl_3F_3NO$ m.cz. 536,9

Chlorowodorek 3-(dibutyloamino)-1-[1,3-dichloro-6-(trifluorometylo)-fenantren-9-ylo]-propan-1-olu

Chlorowodorek halofantryny zawiera III-rzędową grupę aminową alifatyczną o właściwościach zasadowych.

- Chlorowodorek halofantryny oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

11.2 Środki antyseptyczne i dezynfekujące

Środki antyseptyczne niszczą drobnoustroje lub hamują ich namnażanie. Środki te są stosowane do eliminowania drobnoustrojów ze skóry lub innych tkanek.

Środki dezynfekujące zabijają wszystkie wegetatywne postacie drobnoustrojów i są używane do odkażania przedmiotów.

To czy dany środek odkażający jest wykorzystywany jako antyseptyczny lub dezynfekujący może wynikać ze stężenia, w jakim jest stosowany. Wiele spośród tych środków znajduje zastosowanie zarówno jako antyseptyk, jak i środek dezynfekujący.

Mechanizm działania środków antyseptycznych i dezynfekujących zależy od ich budowy chemicznej. Zazwyczaj posiadają one wiele punktów uchwytu, a ich działanie może polegać na [39,49,80]:

- uszkadzaniu błon cytoplazmatycznych drobnoustrojów poprzez zmiany w warstwie białkowo-lipidowej w wyniku zmniejszenia napięcia powierzchniowego (chlorek dekwaliniowy, chlorek benzalkoniowy, chlorek cetylpirydyniowy, chloroheksydyna) lub denaturacji białek (aldehydy, fenole),
- inhibicji enzymów drobnoustrojów w wyniku ich denaturacji lub blokowania grup ich centrów aktywnych, np. -SH lub aminowych (środki utleniające i związki metali ciężkich),
- reakcjach chemicznych z kwasami nukleinowymi (mleczan etakrydyny),
- zdolności chelatowania jonów metali, głównie Fe, biorących udział w procesach metabolicznych drobnoustrojów (chlorochinaldol).

Środki odkażające stanowią bardzo zróżnicowaną grupę leków pod względem budowy chemicznej. Wyróżnia się wśród nich dwie główne grupy.

- Środki odkażające nieorganiczne:

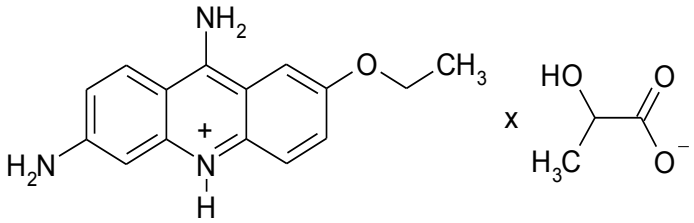
- środki o właściwościach utleniających (ozon, nadtlenek wodoru, związki jodu lub chloru),
- związki metali ciężkich (związki srebra, bizmutu i cynku).

- Środki odkażające organiczne:
  - aldehydy (formaldehyd, aldehyd glutarowy, taurolidyna),
  - alkohole (etanol, n-propanol, izopropanol),
  - fenole (eugenol, tymol, triklosan),
  - tlenek etylenu i β-propiolakton,
  - związki heterocykliczne zawierające azot:
    - pochodne akrydyny (mleczan etakrydyny),
    - pochodne chinoliny (chlorchinaldol),
    - heksahydropirymidyny (heksetydyna)
  - pochodne guanidyny (dioctan chloroheksydyny i inne sole),
  - związki amoniowe:
    - tenzydy kationowo czynne (chlorek benzalkoniowy, chlorek cetylpirydyniowy, chlorek dekwaliniowy, chlorek oktenidyny),
    - związki powierzchniowo czynne (amfotenzydy).

11.2.1 Pochodne akrydyny

ETHACRIDINI LACTAS

Etakrydyny mleczan (Rivanol, Rivanolum VP, Rivel)



$C_{18}H_{21}N_3O_4$ m.cz. 343,4

2-Hydroksypropionian 7-etoksyakrydyno-3,9-diaminy

Mleczan etakrydyny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe azotu w pozycji 10 akrydyny. Atomy azotu w grupach aminowych wykazują zbyt słabe właściwości zasadowe, aby można było je wykorzystać do oznaczenia mleczanu etakrydyny wyżej podaną metodą. Wynika to z efektu elektronoakceptorowego pierścieni aromatycznych.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol mleczanu etakrydyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

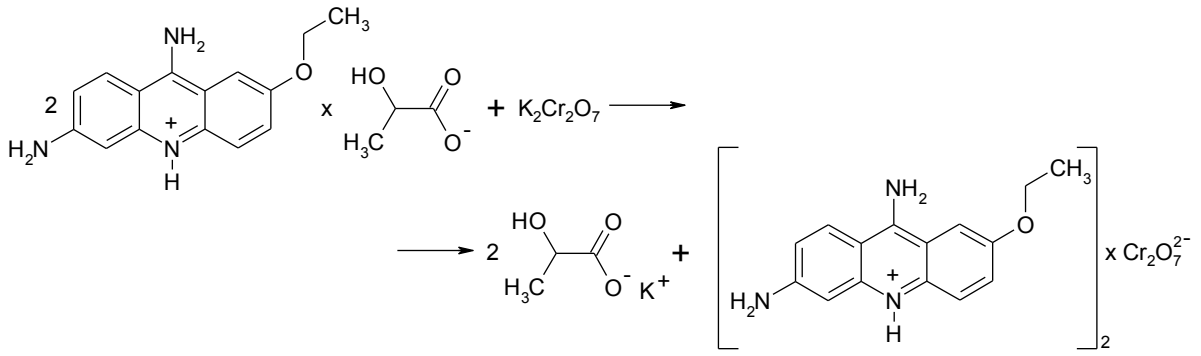
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,27 g substancji badanej, rozpuścić w 5 mL HCOOH (1,22 kg/L) i dodać 60 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03434 g mleczanu etakrydyny.

Oznaczenie mleczanu etakrydyny metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym można przeprowadzić wobec zieleni brylantowej jako wskaźnika [21].

Mleczan etakrydyny można również oznaczyć metodą redoksymetryczną z zastosowaniem dichromianu(VI) potasu. W metodzie redoksymetrycznej mleczan etakrydyny tworzy z dichromianem(VI) potasu trudno rozpuszczalną sól – dichromian etakrydyny. Po odsączeniu wytrąconej soli, w przesączu oznacza się jodometrycznie nadmiar użytego w reakcji dichromianu(VI) potasu.
W dichromianie etakrydyny dwóm jednododatnim kationom odpowiada jeden dwuujemny anion, który w reakcji z jodowodorem wydziela 6 atomów jodu.



$K_2Cr_2O_7 + 6\ KI + 14\ HCl \rightarrow 3\ I_2 + 2\ CrCl_3 + 8\ KCl + 7\ H_2O$
$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 \rightarrow 2\ NaI + Na_2S_4O_6$

● Oznaczanie metodą redoksymetryczną z zastosowaniem dichromianu(VI) potasu [19].
1 mol mleczanu etakrydyny reagują z 1/2 mola dichromianu(VI) potasu, co odpowiada 3 molom tiosiarczanu sodu.
Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej do kolby miarowej poj. 100,0 mL, rozpuścić w 30 mL wody, dodać 13 mL roztworu CH_3COONa (200 g/L), 2,9 mL CH_3COOH (311,5 g/L), 50,0 mL roztworu $K_2Cr_2O_7$ (0,0167 mol/L) RM, uzupełnić wodą i odstawić na 15 min. Następnie przesączyć przez suchy sączek, odrzucając pierwsze 15 mL przesączu. Pobrać 50,0 mL przesączu do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem, dodać 2 g KI, 8 mL HCl (424,4 g/L) i odstawić na 5 min.. Dodać 150 mL wody, zmieszać i miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM wobec roztworu skrobi.
1 mL roztworu dichromianu(VI) potasu (0,0167 mol/L) RM odpowiada 0,01144 g mleczanu etakrydyny.

Obecność dwóch I-rzędowych aromatycznych grup aminowych wykorzystuje się do oznaczenia azotynometrycznego oraz spektrofotometrycznego w świetle widzialnym.Oznaczenie azotynometryczne polega na diazowaniu w środowisku kwasowym obu grup za pomocą kwasu azotowego(III). W oznaczeniu spektrofotometrycznym wykorzystać reakcję kondensacji I-rzędowych aromatycznych grup aminowych z p-dimetyloaminobenzaldehydem.(DMABA)

● Oznaczanie metodą azotynometryczną [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków].
1 mol mleczanu etakrydynyreaguje z 2 molami $NaNO_2$.

Wykonanie oznaczenia:
Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej. Rozpuścić w 40 - 50 mL HCl (161 g/L), oziębić i miareczkować powoli roztworem $NaNO_2$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.
1 mL roztworu azotynu sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01717 g mleczanu etakrydyny
PK można też wyznaczyć wobec papierka jodoskrobiowego.

● Oznaczanie spektrofotometryczne w świetle widzialnym [metoda zmodyfikowana w Zakładzie Chemii Leków].
Wykreślenie krzywej wzorcowej:
Odważyć dokładnie 25 mg (na wadze analitycznej) mleczanu etakrydyny, rozpuścić w 50 mL metanolu w kolbie miarowej. Następnie 12,5 mL tego roztworu przenieść do kolby miarowej na 50 mL i uzupełnić metanolem do kreski. Z tego roztworu należy przygotować rozcieńczenia służące do sporządzenia krzywej wzorcowej.
Wykonanie krzywej wzorcowej
Należy przygotować następujące rozcieńczenia:

1. 4,0 mL roztworu + 6,0 mL wody
2. 5,0 mL roztworu + 5,0 mL wody
3. 6,0 mL roztworu + 4,0 mL wody
4. 7,0 mL roztworu + 3,0 mL wody
5. 8,0 mL roztworu + 2,0 mL wody

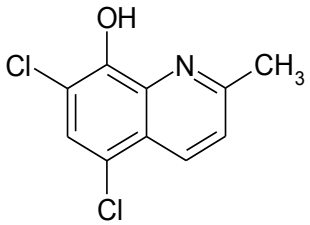
Do każdego z otrzymanych roztworów dodać 1,0 ml 0,1 mol/L $NaNO_2$ i 1,0 ml 10% H_2SO_4 w MeOH.
Po około 30 minutach dokonać pomiaru kolorymetrycznego:
Płyn porównawczy: metanol
Grubość warstwy: 1 cm
Długość fali: 426 nm
Sporządzić wykres wartości absorbancji od stężenia roztworów w [mg/ml].
Oznaczanie preparatu o nieznanej zawartości mleczanu etakrydyny
Odważyć dokładnie około 30 mg preparatu badanego, następnie rozpuścić w metanolu w kolbie miarowej na 100 mL.
12,5 mL tego roztworu przenieść do kolby miarowej na 50 mL i uzupełnić do kreski.
Pobrać 8 ml tego roztworu, dodać 1,0 mL 0,1mol/L $NaNO_2$ i 1,0 mL 10% H_2SO_4 w MeOH. Po około 30 minutach dokonać pomiaru kolorymetrycznego.
Odczytać stężenie z krzywej kalibracji i przeliczyć na zawartość procentową mleczanu etakrydyny w preparacie.

11.2.2 Pochodne chinoliny

Do tej grupy należy pochodna 8-hydroksychinoliny, chlorochinaldol. Działanie biologiczne tego leku warunkuje obecność grupy hydroksylowej w pozycji 8, która razem z atomem azotu układu chinoliny bierze udział w chelatowaniu jonów metali. Jednocześnie posiada on w pozycjach 5 i 7 atomy chloru, co pozwoliło na zwiększenie siły i zakresu działania.

CHLORQUINALDOLUM

Chlorochinaldol (Chlorchinaldin, Chlorchinaldin VP)



$C_{10}H_7Cl_2NO$ m.cz. 228,1

5,7-Dichloro-2-metylochinolin-8-ol

Chlorochinaldol wykazuje właściwości amfoteryczne wynikające z obecności w jego cząsteczce atomu azotu w pierścieniu chinoliny o charakterze zasadowym i kwasowej grupy fenolowej. Można go oznaczać metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym i metodą spektrofotometryczną.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [21].

1 mol chlorochinaldolu reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 20 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i dodać 5 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM wobec 0,1 mL roztworu zieleni brylantowej do zmiany barwy na żółtą. Wykonać próbę kontrolną.

Oznaczenie można wykonać wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02281 g chlorochinaldolu.

- Oznaczenie metodą spektrofotometryczną [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków].

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,01 g substancji wzorcowej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL, rozpuścić w 0,1 mol/L HCl i uzupełnić tym samym roztworem do 100,0 mL (roztwór podstawowy).

<u>Wyznaczenie analitycznej długości fali.</u>

Z roztworu podstawowego pobrać 3,0 mL do kolby miarowej o poj. 100,0 mL i uzupełnić 0,1 mol/L HCl do 100,0 mL. Roztwór ten wykorzystać do wykreślenia widma i odczytania analitycznej długości fali, przy której prowadzone będzie dalsze oznaczenie.

<u>Wykreślenie krzywej wzorcowej.</u>

Z roztworu podstawowego przygotować następujące rozcieńczenia: 1,0 mL; 2,0 mL; 3,0 mL; 4,0 mL; 5.0 mL i uzupełnić 0,1 mol/L HCl do 100,0 mL.

Obliczyć stężenia (g/mL) związku w poszczególnych próbkach do krzywej wzorcowej, uwzględnić kolejność rozcieńczeń.

<u>Oznaczenie preparatu o nieznanej zawartości chlorochinaldolu</u>

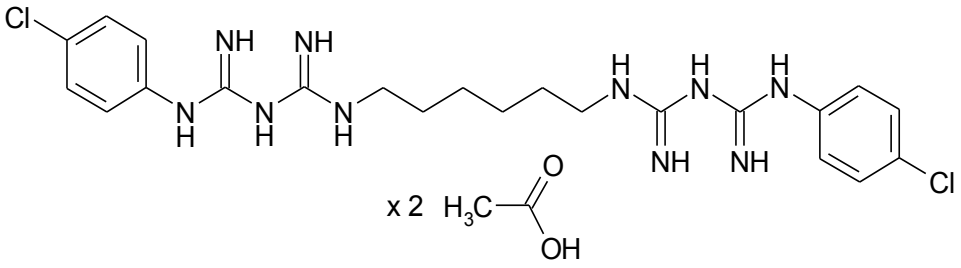
Odważyć dokładnie ok. 0,01 g substancji badanej do kolby miarowej o poj. 100,0 mL, rozpuścić w 0,1 mol/L HCl i uzupełnić tym samym roztworem do 100,0 mL. Pobrać z tego roztworu 3,0 mL i uzupełnić do 100,0 mL. Obliczyć stężenie (g/mL) roztworu badanego.

Na podstawie uzyskanej wartości stężenia, obliczyć zawartość procentową chlorochinaldolu

11.2.3 Pochodne guanidyny

CHLORHEXIDINI DIACETAS

Chloroheksydyny dioctan



$C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$ m.cz. 625,6

Dioctan 1,1'-(heksano-1,6-diylo)-bis[5-(4-chlorofenylo)-biguanidu]

Dioctan chloroheksydyny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując obecność w cząsteczce 4 atomów azotu o właściwościach zasadowych.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol dioctanu chloroheksydyny reaguje z 4 molami $HClO_4$.

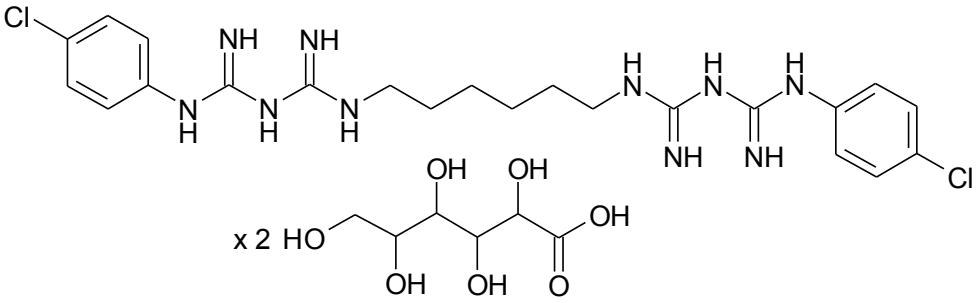
Odważyć dokładnie ok. 0,14 g substancji badanej, rozpuścić w 100 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01564 g dioctanu chloroheksydyny.

Oznaczenie dioctanu chloroheksydyny metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym można przeprowadzić z wykorzystaniem roztworu fioletu krystalicznego jako wskaźnika [21].

CHLORHEXIDINI DIGLUCONATIS SOLUTIO

Chloroheksydyny diglukonian, roztwór wodny (Corsodyl, Hibitane, Manusan)



$C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$ m.cz. 897,8

Di-D-glukonian 1,1'-(heksano-1,6-diylo)-bis[5-(4-chlorofenylo)-biguanidu]

Diglukonian chloroheksydyny podobnie jak dioctan chloroheksydyny można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując właściwości zasadowe czterech atomów azotu.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol diglukonian chloroheksydyny reaguje z 4 molami $HClO_4$.

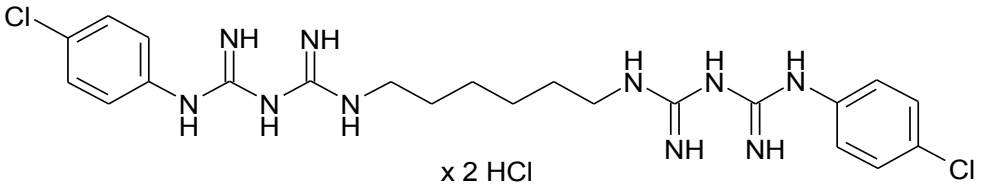
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 1,00 g preparatu do zlewki o poj. 250 mL, rozpuścić w 50 mL CH_3COOH (1,05 kg/L) i miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02244 g diglukonianu chloroheksydyny.

CHLORHEXIDINI DIHYDROCHLORIDUM

Chloroheksydyny dichlorowodorek (Cathejell S)



$C_{22}H_{32}Cl_4N_{10}$ m.cz. 578,4

Dichlorowodorek 1,1'-(heksano-1,6-diylo)-bis[5-(4-chlorofenylo)-biguanidu]

Dichlorowodorek chloroheksydyny zawiera cztery atomy azotu o właściwościach zasadowych i można go oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol dichlorowodorku chloroheksydyny reaguje z 4 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 5 mL HCOOH (1,22 kg/L) i dodać 70 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

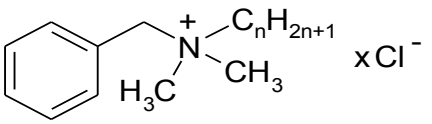
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01446 g dichlorowodorek chloroheksydyny.

11.2.4 Czwartorzędowe związki amoniowe

Cechą charakterystyczną budowy leków należących do tej grupy jest obecność w ich cząsteczce przy atomie azotu jednego długiego łańcucha alkilowego (od 8 do 18 atomów węgla), co zapewnia odpowiednio wysoką lipofilowość związku niezbędną do wykazywania działania w obrębie błony cytoplazmatycznej drobnoustrojów. Atom azotu może występować również w pierścieniu heterocyklicznym (pirydyny lub chinoliny).

BENZALKONII CHLORIDUM

Benzalkoniowy chlorek (Benzalkoniowy chlorek, Laudamonium, Zephirol)



n=8,10,12,14,16,18

Średnia masa cząsteczkowa wynosi 360.0g

Chlorek benzalkoniowy jest mieszaniną chlorków alkilobenzylodimetyloamoniowych o różnych rodnikach alkilowych. Jako sól czwartorzędowej zasady amoniowej można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym i redoksymetryczną Czwartorzędowe związki amoniowe wykazują silne właściwości zasadowe odpowiadające właściwościom zasadowym wodorotlenku sodu. To powoduje, że nie można wyprzeć wolnej zasady z ich soli.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym (tylko Benzalkonii chloridi solutio 10%) [21].

1 mol chlorku benzalkoniowego reaguje z 1 molem $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,30 g preparatu, dodać 40 mL bezwodnika kwasu octowego, gotować 5 min pod chłodnicą zwrotną, ochłodzić, dodać 10 mL roztworu octanu rtęci(II) i 0,2 mL roztworu fioletu krystalicznego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM do zmiany zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,0360 g chlorku benzalkoniowego.

W metodzie redoksymetrycznej wykorzystuje się zdolność chlorku benzalkoniowego do tworzenia połączenia z jodkiem potasu. Oznaczenie to opiera się na reakcji chlorku benzalkoniowego z heksacyjanożelazianem(III)potasu. Tworzy się połączenie w postaci osadu w stosunku molowym 3:1. Po odsączeniu osadu, do przesączu dodaje się jodek potasu i roztwór siarczanu cynku. Wydzielony w reakcji jod odmiareczkowuje się mianowanym roztworem tiosiarczanu sodu wobec skrobi. Siarczan cynku służy do zabezpieczenia przed utlenieniem jodem powstającego cyjanożelazianu(II), wytrąca się cyjanożelazian(II)potasowo cynkowy. Dzięki temu reakcja przebiega do końca.

● Oznaczenie metodą redoksymetryczną [41].

3 mole chlorku benzalkoniowego reaguje z 1 molem tiosiarczanu sodu

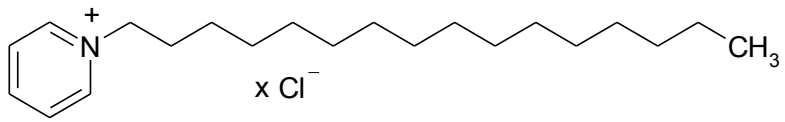
Wykonanie oznaczenia :

Odważyć dokładnie ok. 10g substancji do kolby miarowej poj. 200.0 mL, dodać 90 mL wody, 8 mL buforu (otrzymanego przez rozpuszczenie 25 g octanu sodu OD w 22 mL kwasu octowego 96% (1.02 kg/L) OD i uzupełnienie wodą do 100,0 mL. Następnie dodać 25,0 mL roztworu heksacyjanożelazianu(III) potasu (0,1 mol/L) RM i uzupełnić wodą do 200,0 mL. Po zmieszaniu, odstawieniu na 1 godzinę i przesączeniu (należy odrzucić pierwsze 25 mL przesączu), pobrać 100,0 mL przesączu do kolby stożkowej z doszlifowanym korkiem, dodać kolejno: 10 mL roztworu jodku potasu (100 g/L) OD, 10 mL roztworu siarczanu cynku (100 g/L) OD i po minucie miareczkować roztworem tiosiarczanu sodu (0,05 mol/L) RM wobec skrobi. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu heksacyjanożelazianu(III) potasu odpowiada 108,0 mg chlorku benzalkoniowego

CETYLPYRIDINII CHLORIDUM

Cetylpirydyniowy chlorek (Ceepryn)



$C_{21}H_{38}ClN$ m.cz. 340,0

Chlorek 1-heksadecylopirydyniowy

Chlorek cetylpirydyniowy jest solą czwartorzędowej zasady amoniowej o silnych właściwościach zasadowych. Oznacza się go metodą redoksymetryczną ze względu na tworzenie połączeń z jodkiem potasu. Mechanizm reakcji oznaczania został podany w opisie chlorku benzalkoniowego.

● Oznaczenie metodą redoksymetryczną z zastosowaniem jodanu potasu [23].

1 mol chlorku cetylopirydyniowego reaguje z 1 molem KI.

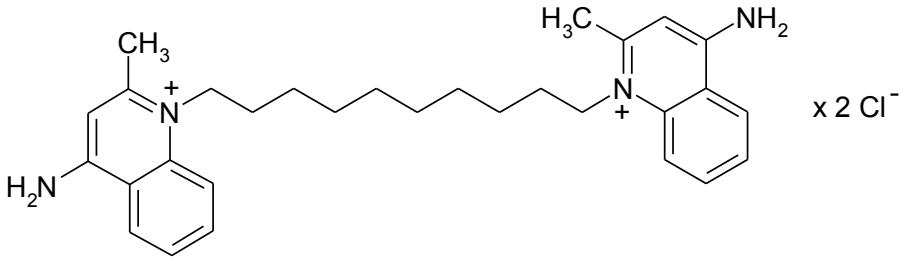
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 2,0 g substancji badanej, rozpuścić w wodzie i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 100,0 mL. Przenieść 25 mL roztworu do rozdzielacza, dodać 25 mL chloroformu, 10 mL roztworu NaOH (0,1 mol/L) RM i 10 mL świeżo przygotowanego roztworu KI (50 g/L). Dokładnie wytrząsnąć, pozostawić do rozdzielenia i odrzucić warstwę chloroformową. Wytrząsać warstwę wodną z 3 porcjami, każda po 10 mL chloroformu i odrzucić warstwy chloroformowe. Dodać do warstwy wodnej 40 mL HCl, pozostawić do ochłodzenia i miareczkować roztworem KIO_3 (0,05 mol/L) RM do prawie całkowitego zaniku ciemnobrunatnego zabarwienia. Dodać 2 mL chloroformu i kontynuować miareczkowanie, energicznie wytrząsając, aż warstwa chloroformu nie zmienia już zabarwienia. Wykonać próbę kontrolną z mieszaniną 10,0 mL świeżo przygotowanego roztworu KI (50 g/L), 20 mL wody i 40 mL HCl.

1 mL roztworu jodanu potasu (0,05 mol/L) RM odpowiada 0,0340 g bezwodnego chlorku cetylopirydyniowego.

DEQUALINII CHLORIDUM

Dekwaliniowy chlorek (Evazol, Fluomizin, Fluomycin N)



$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ m.cz. 527,6

Dichlorek 1,1'-(dekano-1,10-diylo)-bis(4-amino-2-metylochinoliniowy)

Dichlorek dekwaliniowy można oznaczyć metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym ze względu na obecność w cząsteczce atomów azotu w pierścieniach chinoliny o silnych właściwościach zasadowych (IV-rzędowe azoty), odpowiadających zasadowości wodorotlenku sodu.

- Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol dichlorku dekwaliniowego reaguje z 2 molami $HClO_4$.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 5 mL HCOOH (1,22 kg/L) i dodać 50 mL bezwodnika kwasu octowego. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

W celu uniknięcia przegrzania środowiska reakcji, przez cały czas dokładnie mieszać i miareczkowanie zakończyć zaraz po osiągnięciu punktu końcowego.

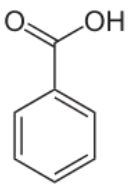
1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02638 g dichlorku dekwaliniowego.

11.2.5 Kwasy i fenole

Drobnoustroje chorobotwórcze namnażają się zwykle w środowisku zasadowym, stąd związki o dzialaniu zakwaszającym ograniczają na ogół ich aktywność. Mechanizm działania fenolu i jego pochodnych polega na zdolności denaturacji białek bakteryjnych.

ACIDUM BENZOICUM

Kwas benzoesowy



$C_7H_6O_2$ m.cz. 122.12

Kwas benzenokarboksylowy

Kwas benzoesowy ze względu na obecność grupy karboksylowej i trudną rozpuszczalność w wodzie oznacza się metodą alkalimetryczną po rozpuszczeniu w etanolu (lub metanolu) wobec fenoloftaleiny [41].

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [41].

1 mol kwasu benzoesowego reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g badanej substancji, a następnie rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej (naczynie należy przykryć szkiełkiem zegarkowym) w 15 mL metanolu uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM wobec 0.5 mL fenoloftaleiny. Nastepnie dodać 20 mL wody i miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do barwy lekko różowej.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01221 g kwasu benzoesowego.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [41,modyfikacja wykonana w Zakładzie Chemii Leków WUM,].

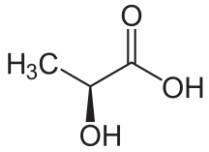
Wykonanie oznaczenia

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji , rozpuścić w 15 mL metanolu uprzednio zobojętnionego roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM po dodaniu 0,1 mL fenoloftaleiny OD , dodać 20 mL wody następnie miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do zmiany barwy na różową.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01221 g kwasu benzoesowego

ACIDUM LACTICUM

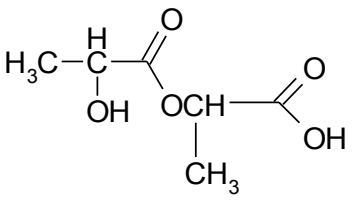
Kwas mlekowy



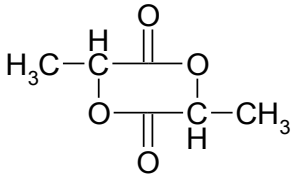
$C_3H_6O_3$ m.cz. 90.08

Kwas 2-hydroksypropanowy

Preparat farmakopealny jest mieszaniną kwasu mlekowego, kwasu laktoilomlekowego i laktydy kwasu mlekowego.



Kwas laktoilomlekowy



laktydy kwasu mlekowego

Preparat oznacza się metodą alkacymetryczną, ogrzewając go z nadmiarem wodorotlenku sodu. Następuje zobojętnienie wolnego kwasu mlekowego i laktoilomlekowego oraz hydroliza laktydu i kwasu laktoilomlekowego do soli sodowej kwasu mlekowego. Nadmiar wodorotlenku sodu odmiareczkowuje się kwasem solnym.

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną [41].

1 mol kwasu mlekowego reaguje z 1 molem NaOH.

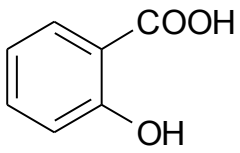
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 1,5 g kwasu mlekowego, dodać 50 mL wody i 50,0 mL roztworu wodorotlenku sodu (0.,5 mol/L) RM i gotować przez 5 minut pod chłodnicą zwrotną. Gorący roztwór miareczkować kwasem solnym (0,5 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM odpowiada 0,04504 g kwasu mlekowego.

ACIDUM SALICYLICUM

Kwas salicylowy



$C_7H_6O_3$ m.cz. 138.12

Kwas 2-hydroksybenzoesowy

Kwas salicylowy oznacza się metodami : alkalimetryczną, bromianometryczną i spektrofotometryczną w świetle widzialnym.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [41].

1 mol kwasu salicylowego reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,250 g badanej substancji, a następnie rozpuścić w 15 mL metanolu uprzednio zobojętnionego roztworem wodorotlenku sodu (0.1 mol/L) wobec 0,5 mL fenoloftaleiny. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM do barwy lekko różowej.

Jako wskaźnik można zastosować również czerwień fenolową.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01381 g kwasu salicylowego.

- Oznaczenie metodą alkacymetryczną w środowisku wodnym [metoda opracowana w Zakładzie Chemii Leków WUM].

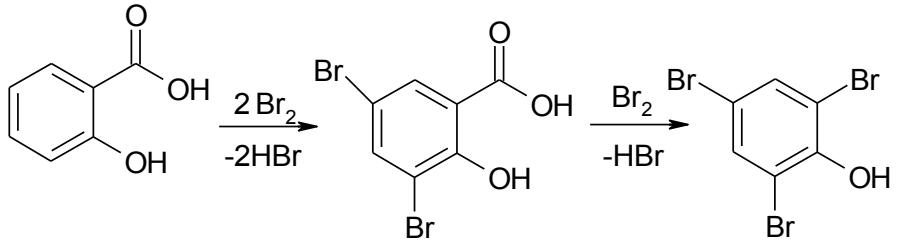
1 mol kwasu salicylowego reaguje z 1 molem NaOH.

Wykonanie oznaczenia:

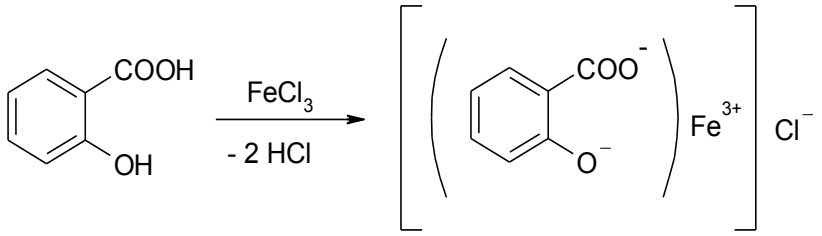
Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji, rozpuścić ogrzewając na łaźni wodnej w 20,0 mL (0,1 mol/L) RM roztworu wodorotlenku sodu . Po ostudzeniu dodać 0,5 mL fenoloftaleiny i miareczkować kwasem solnym (0,1mol/L) RM do odbarwienia.

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0.01381 g kwasu salicylowego

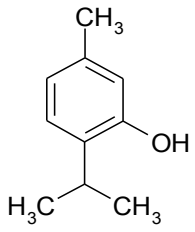
Kwas salicylowy można oznaczyć metodą bromianometryczną ze względu na obecność grupy fenolowej. Fenole ulegają bromowaniu w pozycję orto i para. W przypadku kwasu salicylowego w pierwszym etapie powstaje kwas 3,5-dibromosalicylowy, który pod wpływem wydzielonego bromu ulega dekarboksylacji do 2,4,6-tribromofenolu.
1 mol kwasu salicylowego reaguje z 6 molami bromu atomowego.



Kwas salicylowy ma zdolność tworzenia trwałego fioletowego kompleksu z solami żelaza(III). Reakcję wykorzystuje się w oznaczeniu metodą spektrofotometryczną w świetle widzialnym.

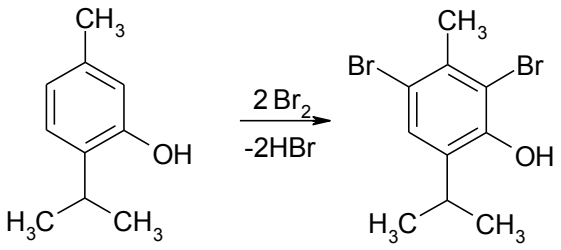


TYMOL
Tymol



$C_{10}H_{14}O$ m.cz.150.22
2-izopropylo-5-metylofenol

Tymol ze względu na obecność grupy fenolowej można oznaczyć metodą bromianometryczną. W wyniku reakcji powstaje 2,6-dibromofenol. Tymol jest trudno rozpuszczalny w wodzie i rozcieńczonych kwasach, dlatego rozpuszcza się go w wodorotlenku sodu, a przed zakwaszeniem dodaje się czterochlorku węgla lub chloroformu. Dodatek rozpuszczalników zapobiega wytrącaniu dibromofenolu. Możliwe jest również bezpośrednie miareczkowanie tymolu roztworem bromianu potasu wobec oranżu metylowego jako wskaźnika.



- Oznaczenie bromianometryczne [41].

1 mol tymolu reaguje z 4 molami bromu atomowego.

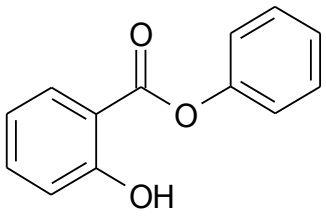
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,60 g substancji badanej do kolby miarowej poj. 100,0 mL, rozpuścić w 10 mL wodorotlenku sodu (110 g/mL) , uzupełnić wodą i wymieszać.. Odmierzyć 10,0 mL roztworu do kolby stożkowej z korkiem na szlif, dodać 20 mL wody, 10 mL czterochlorku węgla i 25,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,0167 mol/L) RM 2 g KBr i i 20 mL HCl (105 g/L) i odstawić w ciemne miejsce na 30 minut. Następnie dodać 2 g KI i ponownie odstawić w ciemne miejsce. Po 5 min miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM dodając pod koniec miareczkowania 1,5 mL skrobi. Wykonać próbę kontrolną.

1ml roztworu bromianu potasu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03756 g tymolu

PHENYLIS SALICYLAS

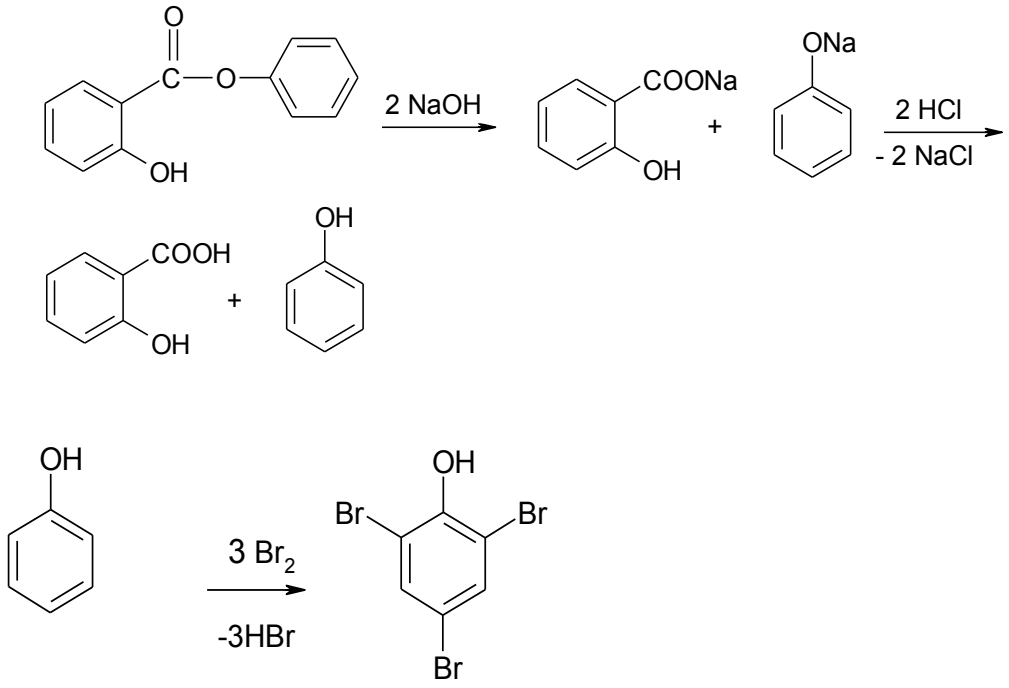
Fenylu salicylan (Salol)



$C_{13}H_{10}O_3$ m.cz.214.22

2-Hydroksybenzoesan fenylu

Salol oznacza się metoda bromianometryczną, po hydrolizie zasadowej preparatu do salicylanu sodu i fenollanu sodu, które reagują po zakwaszeniu z bromem. Następuje dekarboksylacja kwasu salicylowego i w końcowym efekcie otrzymuje się z cząsteczki salolu dwie cząsteczki tribromofenolu.



● Oznaczenie bromianometryczne [41].

1 mol salolu reaguje z 12 molami bromu atomowego

Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,2 g substancji badanej do kolby miarowej poj. 100,0 mL, dodać 10,0 mL wodorotlenku sodu (0,5 mol/L) RM i ogrzewać w 10 minut na wrzącej łażni wodnej pod chlodnicą zwrotną. Roztwór po ochlodzeniu przenieść do kolby miarowej poj. 100,0 mL i uzupełnić wodą. Pobrać 20,0 mL tego roztworu do kolby stożkowej poj. 500 mL z korkiem na szlif, dodać 200 mL wody, 50,0 mL roztworu $KBrO_3$ (0,1 mol/L) RM z bromkiem potasu, 10 mL roztworu HCl (286,7g/L) i wytrząsać przez 1 minutę. Pozostawić na 30 minut w ciemnym miejscu, wytrząsając co jakiś czas. Następnie dodać 15 mL roztworu KI (100 g/L) i odstawić w ciemne miejsce na 15 minut (wstrząsając co jakiś czas), a następnie miareczkować roztworem $Na_2S_2O_3$ (0,1 mol/L) RM dodając pod koniec miareczkowania 1,5 mL skrobi. Wykonać próbę kontrolną.

1ml roztworu bromianu potasu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,00179 g salicylanu fenylu.

Salicylan fenylu oznacza się również metoda spektrofotometryczną w świetle widzialnym. Salol poddaje się hydrolizie,a powstały kwas salicylowy reaguje z chlorkiem żelaza (III). Absorbancje powstałego związku mierzy się przy długości fali 530 nm.

Salicylan fenylu można oznaczyć alkacymetrycznie. Zwiazek hydrolizuje się namiarem mianowanego roztworu wodorotlenku sodu, poastaje salicylan sodu i wolny fenol. Nadmiar wodorotlenku sodu odmiareczkowuje się kwasem solnym. 1 mol salicylanu fenylu reaguje z jednym molem wodorotlenku sodu.

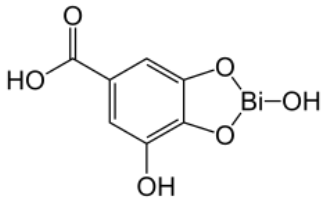
Salicylan fenylu ze względu na obecność grupy fenolowej można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym. Zwiazek rozpuszcza się w etylenodiaminie i miareczkuje metanolanem sodu wobec p-nitroaminobenzenu jako wskaźnika.
1 mol salicylanu fenylu reaguje z 1 molem metanolanu sodu.

11.2.6 Związki zawierające metale ciężkie

Praktyczne znaczenie terapeutyczne mają jedynie zasadowe sole bizmutu (III), które nie rozpuszczają się w wodzie i lipidach. Są stosowane jako środki odkażajce, ściągające i przeciwzapalne. Najczęściej stosowanymi nieorganicznymi związkami bizmutu są : zasadowy węglan bizmutu (III) i zasadowy azotan bizmutu (III). Spośród organicznych – zasadowy galusan bizmutu (III). Dermatol stosowany jest w postaci zasypek jako antyseptyk i środek ściągający [80].

BISMUTHI SUBGALLAS

Zasadowy galusan bizmutu (Dermatol)



$C_7H_5BiO_6$ m.cz.394,09

Hydrat kwasu 4-hydroksy-1,3,2λ^2-benzodioksabizmuto-6-karboksylowego

Preparat oznacza się metoda kompleksometryczną wobec oranżu ksylenolowego, po uprzedniej mineralizacji stężonym kwasem azotowym lub nadtlenkiem wodoru. Można też oznaczyć go grawimetrycznie po wyprażeniu do stałej masy.

12. CYTOSTATYKI

Leki przeciwnowotworowe (cytostatyki) ze względu na różnice w mechanizmie działania dzielimy na szereg grup. Wyróżniamy wśród nich m. in. leki alkilujące (Chlorambucyl, Cyklofosfamid, Dakarbazyna), antymetabolity kwasu dihydrofoliowego (Metotreksat), antymetabolity zasad pirymidynowych (Cytarabina, Fluorouracyl) oraz antymetabolity zasad purynowych (Merkaptopuryna).

Chlorambucyl i cyklofosfamid należą do pochodnych β-chloroetyloaminy. Cyklofosfamid jest prolekiem czynników alkilujących powstających podczas biotransformacji w wątrobie. Obecny w cząsteczce heterocykliczny atom azotu stanowi część struktury fosforoamidu. W wyniku tego osłabiony jest charakter nukleofilowy związku. Stabilność układu pierścieniowego cząsteczki oksafosfinianu umożliwia doustne podawanie cyklofosfamidu.

Metotreksat blokuje reduktazę dihydrofolianową. Różni się od kwasu foliowego częścią pterydynową oraz podstawnikiem w pozycji N_{10}. W pozycji 4 karbonylowy atom tlenu jest zastąpiony grupą aminową, co w znaczący sposób wpływa na zmianę właściwości z akceptorowych na donorowe w procesie tworzenia wiązań wodorowych. W wyniku tego sposób wiązania metotreksatu z receptorem jest inny niż w przypadku kwasu dihydrofoliowego.

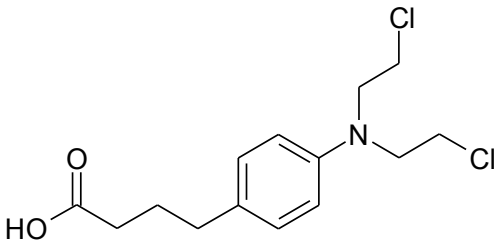
Cytarabina to pochodna pirymidyny o budowie nukleozydowej. Jest analogiem cytozyny różniącym się od niej częścią cukrową – zawiera arabinozę (grupa OH w pozycji 1' ma konfigurację β) zamiast rybozy lub dezoksyrybozy.

Fluorouracyl jest pochodną fluorowcową zasady pirymidynowej. Różnica pomiędzy nim a uracylem polega na obecności w pozycji 5 cząsteczki atomu fluoru.

Merkaptopuryna jest prolekiem enzymatycznie przekształcanym w odpowiedni nukleotyd aktywny biologicznie jako metabolit. Jest ona analogiem hipoksantyny lub adeniny dzięki zjawisku izosterii grup funkcyjnych OH, NH_2 i SH. W roztworze związek występuje w postaci dwóch form – tiolowej i tioamidowej będących w stanie równowagi.

CHLORAMBUCILUM

Chlorambucyl (Chlorbutin, Leukeran)



$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ m.cz. 304,2

Kwas 4-[4-[bis(2-chloroetylo)-amino]-fenylo]-butanowy

Chlorambucyl można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym, dzięki obecności grupy karboksylowej.

- Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku wodnym [23].

1 mol chlorambucylu reaguje z 1 molem NaOH

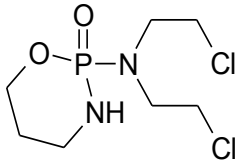
Wykonanie oznaczenia:

- Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 10 mL acetonu i dodać 10 mL wody. Miareczkować roztworem NaOH (0,1 mol/L) RM wobec roztworu fenoloftaleiny (0,1 mL).

1 mL roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,03042 g chlorambucylu.

CYCLOPHOSPHAMIDUM

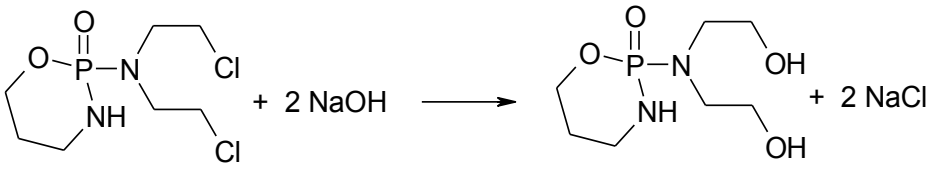
Cyklofosfamid (Neosar, Procytox)



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ m.cz. 261,1

2-Tlenek N,N-bis(2-chloroetylo)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-oksazafosforyno-2-aminy

Cyklofosfamid można oznaczyć metodą argentometryczną pośrednią, dokonując uprzednio odszczepienia atomów chloru poprzez hydrolizę zasadową.



- Oznaczenie metodą argentometryczną [23].

1 mol cyklofosfamidu reaguje z 2 molami $AgNO_3$.

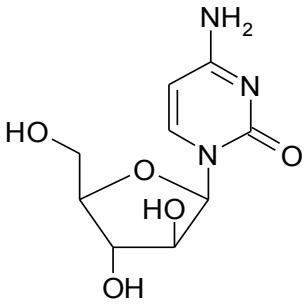
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL roztworu NaOH w glikolu etylenowym (1 g/L) i utrzymywać 30 min. we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Pozostawić do ochłodzenia i przepłukać chłodnicę 25 mL wody. Dodać 75 mL 2-propanolu, 15 mL kwasu azotowego (105,4 g/L), 10,0 mL roztworu $AgNO_3$ (0,1 mol/L) RM, 2,0 mL roztworu $FeNH_4(SO_4)_2$ i miareczkować roztworem NH_4SCN (0,1 mol/L) RM.

1 mL roztworu azotanu srebra (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01305 g cyklofosfamidu.

CYTARABINUM

Cytarabina (Arabinocytozyna, Arabinozyd cytozyny)



$C_9H_{13}N_3O_5$ m.cz. 243,2

4-amino-1β-D-arabinofuranozylo-1*H*-pirymidyn-2-on

Cytarabinę oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując zasadowy charakter atomu azotu w pozycji 3 pierścienia pirymidyny.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol cytarabiny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

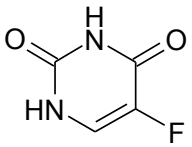
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,20 g substancji badanej, rozpuścić w 60 mL CH_3COOH (1,05 kg/L), ogrzewając jeżeli to konieczne. Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,02432 g cytarabiny.

FLUOROURACILUM

Fluorouracyl (Efudex, Fluoroplex)



$C_4H_3FN_2O_2$ m.cz. 130,1

5-Fluoro-1*H*,3*H*-pirymidyno-2,4-dion

Fluorouracyl można oznaczyć metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym dzięki właściwościom kwasowym wodoru przy atomie azotu w pozycji 3, położonego między dwiema grupami karbonylowymi.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol fluorouracylu reaguje z 1 molem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego.

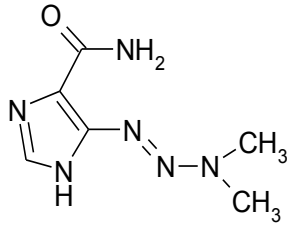
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej i rozpuścić w 80 mL DMF łagodnie ogrzewając. Ochłodzić i miareczkować roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM, używając 0,25 mL roztworu błękitu tymolowego w DMF (10 g/L) jako wskaźnika. Wykonać próbę kontrolną.

1 mL roztworu wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01301 g fluorouracylu.

DACARBAZINUM

Dakarbazyna (Biocarbazine, Deticene)



$C_6H_{10}N_6O$ m.cz. 182,2

5-[3,3-Dimetylotriaz-1-enylo]-1*H*-imidazolo-4-karboksamid

Dakarbazynę oznacza się metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym, wykorzystując obecność w cząsteczce zasadowego atomu azotu grupy w pozycji 3.

● Oznaczenie metodą acydymetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol dakarbazyny reaguje z 1 molem $HClO_4$.

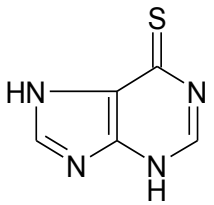
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,15 g substancji badanej, rozpuścić w 30 mL CH_3COOH (1,05 kg/L). Miareczkować $HClO_4$ (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL kwasu nadchlorowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01822 g dakarbazyny.

MERCAPTOPURINUM

Merkaptopuryna (Leukerin, Mercapurin)



$C_5H_4N_4S$ m.cz. 152,2

3,7-Dihydropuryno-6-tion

Merkaptopurynę oznacza się metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym dzięki właściwościom kwasowym wodoru przy atomie azotu w pozycji 7.

● Oznaczenie metodą alkalimetryczną w środowisku bezwodnym [23].

1 mol merkaptopuryny reaguje z 1 molem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego.

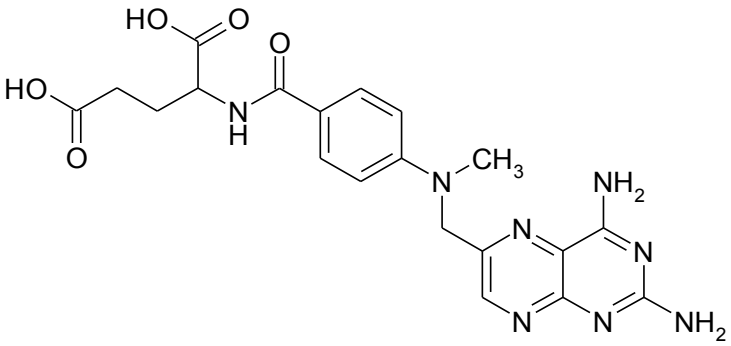
Wykonanie oznaczenia:

Odważyć dokładnie ok. 0,10 g substancji badanej, rozpuścić w 50 mL DMF. Miareczkować roztworem wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM, wyznaczając PK potencjometrycznie.

1 mL roztworu wodorotlenku tetrabutyloamoniowego (0,1 mol/L) RM odpowiada 0,01522 g merkaptopuryny.

METHOTREXATUM

Metotreksat (Amethopterin, Trexall)



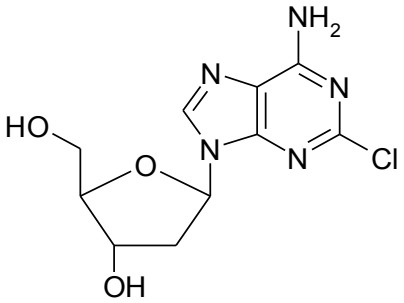
$C_{20}H_{22}N_8O_5$ m.cz. 454,4

Kwas 2-[[4-[N-[(2,4-diaminopterydyn-6-ylo)-metylo]-N-metyloamino]-benzoilo]-amino]-pentanodiowy

- Metotreksat oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

CLADRIBINUM

Kladrybina



$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$ m.cz. 285,7

2-Chloro-9-(2-deoksy-β-D-erytro-pentafuranozylo)-9*H*-puryno-6-amina

5-(6-Amino-2-chloropuryn-9-ylo)-2-(hydroksymetylo)furan-3-ol

- Kladrybinę oznacza się metodą chromatografii cieczowej [23].

13. BIBLIOGRAFIA

1. Abdolmohammad-Zadeh H., Kohansal S.: Determination of Mesalamine by Spectrofluorometry in Human Serum after Solid-Phase Extraction with Ni-Al Layered Double Hydroxide as a Nanosorbent; J. Braz. Chem. Soc., 23 (3), 473-481, 2012,
2. Anastasi A., Mecarelli E., Novacic L.: Über die Anwendung elektrometrischer Methoden zur Bestimmung pharmazeutischer Produkte; Mikrochim. Acta, 40 (1), 53-59, 1952,
3. Apostolou C., Dotsikas Y., Kousoulos C., Loukas YL.: Quantitative determination of donepezil in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry employing an automated liquid-liquid extraction based on 96-well format plates. Application to a bioequivalence study; J Chromatogr B Analyt. Technol. Biomed Life Sci., 848 (2), 239-44, 2007,
4. Auterhoff H.: Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie; Wissenschaftliche Verlagsgellschaft MBH, Stuttgart, 1976,
5. Awe W., Stohlman H.: Arzneim. Forsch.; 7, 495, 1957,
6. British Pharmacopoeia; 1968,
7. British Pharmacopoeia; 1999,
8. Chandra B. S., Bhogela S. S., Shaik M., Vadlamudi Ch. S., Chappa M., Maddirala N.S.: Simple and sensitive spectrophotometric methods for the analysis of mesalamine in bulk and tablet dosage forms; Quim. Nova, 34 (6), 1068-1073, 2011,
9. Cygański A.: Chemiczne metody analizy ilościowej; Wyd. 5. WNT, Warszawa 1999,
10. Czerwińska K., Wyszomirska E., Mazurek A. P.: Identification and determination of selected histamine antagonists by densitometric method; Acta Pol Pharm, 70 (1), 19-26, 2013,
11. Danzer K., Than E., Molch D., Kühler L.: Analityka; WNT, Warszawa, 1980, 1993,
12. Deliyannis A.: Chem. Abstr. 48, 5739, 1954,
13. De Silva J. A. F., Munno N., Strojny N.: Absorptiometric, Polarographic and Gas Chromatographic Assays for the Determination of N-1 Substituted Nitroimidazoles in Blood and Urine; J. Pharm. Sci., 59, 201, 1970,
14. Deutsches Arzneibuch 7; Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 1968,
15. Enz A., Chappuis A., Dattler A.: A simple, rapid and sensitive method for simultaneous determination of rivastigmine and its major metabolite NAP 226-90 in rat brain and plasma by reversed-phase liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry; Biomed Chromatogr.,18 (3), 160-6, 2004,
16. European Pharmacopoeia 3; 1997,
17. European Pharmacopoeia 8; 2014,
18. Farmakopea Polska III; 1954,
19. Farmakopea Polska IV; 1965,
20. Farmakopea Polska V; 1993,
21. Farmakopea Polska VI; 2002,

22. Farmakopea Polska VIII; 2008,
23. Farmakopea Polska IX; 2013,
24. Firdous S., Aman T., Nisa A.: Determination of Olanzapine by UV Spectrophotometry and Non-aqueous Titration; Jour. Chem. Soc. Pak., 27, 2005,
25. Fortuna A., Sousa J., Alves G., Falcão A., Soares-da-Silva P.: Development and validation of an HPLC-UV method for the simultaneous quantification of carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate and their main metabolites in human plasma; Anal Bioanal Chem., 397 (4), 1605-15, 2010,
26. Funk K.F.: Hints and practical experiences in the determination of sulfonamides in biological material; Pharmazie, 22 (6), 241-6, 1967,
27. Gajewska M., Jarzębiński J.: Chemiczna analiza leków jednoskładnikowych cz. 1 i 2; AM, Warszawa 1975,
28. Garcia C. V., Costa G. R., Mendez A. S. L.: Stability – Indicating HPLC Method for Posaconazole Bulk Assay; Sci. Pharm., 80, 317-327, 2012,
29. Garratt D.C.: The Quantitative Analysis of Drugs; London, 1964,
30. Gaweł W., Sułkowska J., Skibiński P., Błaśkiewicz T.: Potentiometric and spectrophotometric determination of moclobemide in tablets; Chemia Analityczna, 51, 99-107, 2006,
31. Gorczyca M., Zejc A.: Ćwiczenia z chemii leków; Collegium Medicum U.J., Kraków 1996,
32. Gosudarstwiennaja Farmakopea SSSR X; Izdatielstwo Medicina, Moskwa 1968,
33. Gyenes I.: Titrations In Non-Aqueous Media; Akademiai Kiado, Budapest, 1967,
34. Gylbert L.: The crystal and molecular structure of morphine hydrochloride trihydrate; Acta Cryst., 29, 1630-35, 1973
35. Hopkała H., Misztal G., Przyborowski L.: Analiza środków leczniczych, AM w Lublinie 1997,
36. Hulanicki A.: Współczesna chemia analityczna. Wybrane zagadnienia, PWN, Warszawa 2001,
37. Janiec W., Krupińska J.: Farmakodynamika; PZWL 1999,
38. Khan M. G., Jain P. S., Shirkhedkar A. A., Fursule R. A., Kale N. K., Surana S. J.: Stability indicating HPLC determination of Erdosteine in bulk drug and pharmaceutical dosage form; Journal of Pharmaceutical and Bio Sciences, 1 (3), 105–109, 2013,
39. Kostowski W., Herman Z. S.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii; Tom 1-2, PZWL, Warszawa, 2010,
40. Kühni E., Jacob M., Grossglanger H.: Various volumetric methods for determination of isoniazid; Pharm Acta Helv., 29 (8), 233-50, 1954,
41. Kwapiszewski W., Dobrzańska R., Matusiak R., Paruszewski R., Radecki R., Zduńska A.: Chemiczna analiza ilościowa środków leczniczych; PZWL, Warszawa 1975,
42. Lau P. K., Yao C. M., Lewis M., Senkowski B. Z.: Colorimetric determination of some N-1-substituted nitroimidazoles; J. Pharm. Sci., 58, 55-57, 1969,
43. Minczewski J., Marczenko Z.: Chemia analityczna, T.1. Chemiczne metody analizy ilościowej; PWN, Warszawa 2009,

44. Minczewski J., Marczenko Z.: Chemia analityczna. T.2. Chemiczne metody analizy ilościowej; PWN, Warszawa 2009,
45. Moharana A. K., Banerjee M., Panda S., Muduli J. N.: Development and validation of UV spectrophotometric method for the determination of mesalazine in bulk and tablet formulation; Int. J. Pharm. Pharm. Sci., 3 (2), 19-21, 2011,
46. Morris C.J.O.: The determination of sulphanilamide and its derivatives; Biochem. J., 35, 952-59, 1941,
47. Mostafa N. M., Badawey A. M., Lamie N. T., El-Aziz A. B.: Stability-indicating methods for the determination of rosuvastatin calcium in the presence of its oxidative degradation products; Int. J. Pharm. Biomed. Sci., 3 (4), 193-202, 2012,
48. Mostafa A., El-Gindy A., Emara S.: Development, application and validation of RP-HPLC method for the simultaneous determination of butamirate citrate and its main degradation product in pharmaceutical dosage forms; Analytical Methods, 3, 1643-1651, 2011,
49. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Ruth P., Schäfer-Korting M.: Farmakologia i toksykologia; MedPharm Polska, 2013,
50. Olszowy P., Szultka M., Nowaczyk J., Buszewski B.: A new way of solid-phase microextraction fibers preparation for selected antibiotic drug determination by HPLC-MS; Journal of Chromatography B, 879, 2542-2548, 2011,
51. Pawełczyk E., Płotkowiak Z., Zając M.: Chemiczna analiza leków; PZWL, Warszawa 1981,
52. Pathak A., Rajput S. J.: Development of a stability-indicating HPLC method for simultaneous determination of olanzapine and fluoxetine in combined dosage forms; J Chromatogr Sci., 47 (7), 605-11, 2009,
53. Pharmacopea Hungarica VI; Academiai Kiado, Budapest 1970,
54. Pommier F., Frigola R.: Quantitative determination of rivastigmine and its major metabolite in human plasma by liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry; Journal of Chromatography B, 784, 301–313, 2003,
55. Populaire P., Decouvelaere B., Lebreton G., Pascal S.: Dosage colorimetrique de 1' (hydroxy-2 ethyl)-l methyl-2 nitro-5 imidazole (metronidazole); Ann. Pharm. Fr., 26, 549, 1968,
56. Ramakrishna N. V. S.: Rapid quantification of nebivolol in human plasma by liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry; J. Pharm. Biomed Anal., 39, 1006-13, 2005,
57. Venkateswara Reddy B., Suresh Reddy K. V. N., Sreeramulu J., Kanumula G. V.: Simultaneous Determination of Olanzapine and Fluoxetine by HPLC; Chromatographia, 66, (1-2), 111-114, 2007,
58. Roth H. J., Eger K., Troschütz R.: Pharmazeutischen Chemie II, Arzneistoffanalyse; Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1985,
59. Różyńska M., Goszczyńska K.: Farm. Pol.; 1, 16, 1953,
60. Saviano A. M., Lourenco F. R.: Uncertainty evaluation for determining linezolid in injectable solution by UV spectrophotometry; Measurement, 46 (10), 3924-3928, 2013,

61. Sayanna K., Venkateshwarlu G.: Journal of Applied Chemistry.: 5 (4), 1-9, 2013,
62. Skibiński R., Misztal G.: Determination of moclobemide, paroxetine, and fluvoxamine in tablets by HPLC; Acta Pol. Pharm., 58 (2), 97-100, 2001,
63. Steinhilber D., Schubert-Zsilavecz M., Roth H. J.: Chemia Medyczna; MedPharm Polska, Wrocław 2012,
64. Szczeklik A.: Medycyna praktyczna; Kraków 2005,
65. Szczepaniak W.: Metody instrumentalne w analizie chemicznej; Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1999,
66. Szmal Z. S., Lipiec T.: Chemia analityczna z elementami analizy instrumentalnej; Wyd. PZWL, Warszawa 1996,
67. Tantawy M. A, Hassan N. Y., Elragehy N. A., Abdelkawy M.: Simultaneous determination of olanzapine and fluoxetine hydrochloride in capsules by spectrophotometry, TLC-spectrodensitometry and HPLC; J Advanc Res., 4 (2), 173–180, 2013,
68. The International Pharmacopoeia 4; 2014
69. The Pharmacopeia of the United States of America; 18 Rev., U.S. Pharmaceutical Convention, New York, 1970,
70. The United States Pharmacopeia 21 and National Formulary 16, 1985 edition,
71. The United States Pharmacopeia 26 and National Formulary 21, 2003 edition,
72. The United States Pharmacopeia 29 and National Formulary 24, 2006 edition,
73. Yoshida H., Ohno Y., Yoshikuni K., Todoroki K., Nohta H., Yamaguchi M.: Determination of midodrine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection; Anal. Sci., 19 (2), 317, 2003,
74. Tomasik P.: Mechanizmy reakcji organicznych; Łódź PWN, 1998,
75. Wrasse-Sangoi M., Sangoi M. S., Oliveira P. R., Secretti L. T., Rolim C. M. B.: Determination of Aliskiren in Tablet Dosage Forms by a Validated Stability-indicating RP-LC Method; J Chromatogr Sci, 49 (2), 170-175, 2011,
76. Xie Z., Liao Q., Xu X., Yao M., Wan J., Liu D.: Rapid and sensitive determination of donepezil in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study; Rapid Commun Mass Spectrom., 20 (21), 3193-8, 2006,
77. Zabielska I.: Zastosowanie 4-amino-N,N-dietyloaniliny do fotokolorymetrycznego oznaczania paracetamolu w tabletkach; praca magisterska, Zakład Analizy Leków AM w Warszawie, 1993,
78. Zając M., Pawełczyk E., Jelińska A.: Chemia Leków; AM Poznań, 2006,
79. Zając M., Jelińska A.: Ocena jakości substancji i produktów leczniczych; UM w Poznaniu, Poznań 2010,
80. Zejc A., Gorczyca M.: Chemia leków; wyd. III, PZWL 2008,
81. Zheng J., Rustum A. M.: Rapid separation of desloratadine and related compounds in solid pharmaceutical formulation using gradient ion-pair chromatography; J Pharmaceut Biomed Anal, 51 (1), 146-152, 2010,

82. Balcerczyk J., Opracowanie nowych metod analitycznych oznaczania Walsartanu. Praca magisterska 2018..
83. Amborska D., Opracowanie i walidacja metod oznaczania chlorowodorku ambroksolu i chlorowodorku bromheksyny. Praca magisterska 2020,.
84. Zawada E., Pirianowicz-Chaber E., Somogi A., Pawiński T. - Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 74 No. 2 pp. 401-404, 2017
Development and validation of bromatometric, diazotization and Vis-spectrophotometric metods for the determination of Mesalazine in pharmaceutical
85. Farmakopea Polska XI; 2017
86. Gelo J., Opracowanie metod oznaczania mikonazolu w różnych postaciach leku, Praca magisterska, 2021,
87. Kocik A., Opracowanie nowych metod analitycznych maleinianu mepiraminy i maleinianu chlorofenaminy. Praca magisterska, 2021.
88. Okurowska M., Opracowanie metod oznaczania bezylanu amlodypiny. Praca magisterska, 2022.
89. Jakubczak K., Opracowanie i walidacja metod oznaczania symwastatyny, leku stosowanego w zaburzeniach hiperlipidemicznych, z użyciem znzlizy objętościowej i spektralnwj. Praca magisterska, 2022,
90. Kosińska I., Opracowanie metod oznaczania winpocetyny. Praca magisterska 2023.

14. SKOROWIDZ

ACEMETACINUM 121
ACEMETACYNA 121
ACETYLOCYSTEINA 218
ACETYLOCYSTEINUM 218
ACETYLCHOLINI CHLORIDUM 166
ACETYLOCHOLINY CHLOREK 166
ACICLOVIRUM 291
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM 114
ACIDUM BENZOICUM 315
ACIDUM CITRICUM 235
ACIDUM LACTICUM 316
ACIDUM MEFENAMICUM 125
ACIDUM SALICYLICUM 316
ACIDUM TOLFENAMICUM 126
ACIDUM VALPROICUM 62
ACYKLOWIR 291
ADRENALINA 151
ADRENALINUM 151
ALISKIREN 186
ALISKIRENUM 186
ALPPRAZOLAM 68
ALPRAZOLAMUM 68
ALUMINII HYDROXIDUM 239
AMBROKSOLU CHLOROWODOREK 221
AMBROXOLI HYDROCHLORIDUM 221
AMFETAMINI SULFAS 93
AMFETAMINY SIARCZAN 93
AMILORIDI HYDROCHLORIDUM 177
AMILORYDU CHLOROWODOREK 177
AMIODARONI HYDROCHLORIDUM 198
AMIODARONU CHLOROWODOREK 198
AMITRYPTYLINI HYDROCHLORIDUM 88
AMITRYPTYLINY CHLOROWODOREK 88
AMLODIPINI BESILAS 187
AMLODYPINY BEZYLAN 187
AMOKSYCYLINA 273
AMOXICILLINUM 273
AMPICILLINUM NATRICUM 274
AMPICYLINA SODOWA 274
ATENOLOL 160
ATENOLOLUM 160
ATROPINI SULFAS 169
ATROPINY SIARCZAN 169
AZELASTINI HYDROCHLORIDUM 208
AZELASTYNY CHLOROWODOREK 208
AZITHROMYCINUM 280
AZYTROMYCYNA 280
BARBITAL 42
BARBITALUM 42
BARBITALUM NATRICUM 43
BARBITAL SODU 43

BENZALKONII CHLORIDUM 312
BENZALKONIOWY CHLOREK 312
BENZOCAINUM 133
BENZOKAINA 133
BETAKSOLOLU CHLOROWODOREK 163
BETAXOLOLI HYDROCHLORIDUM 163
BISACODYLUM 250
BISAKODYL 250
BISMUTHI SUBGALLAS 320
BISOPROLOLI FUMARAS 162
BISOPROLOLU FUMARAN 162
BIZMUTU GALUSAN ZASADOWY 320
BROMAZEPAM 68
BROMAZEPAMUM 68
BROMHEKSYNY CHLOROWODOREK 220
BROMHEXINI HYDROCHLORIDUM 220
BUPIVACAINI HYDROCHLORIDUM 137
BUPIWAKAINY CHLOROWODOREK 137
BUPRENORFINA 105
BUPRENORFINY CHLOROWODOREK 104
BUPRENORPHINI HYDROCHLORIDUM 104
BUPRENORPHINUM 105
BUSPIRONU CHLOROWODORK 73
BUSPIRONUM HYDROCHLORIDUM 73
BUTAMIRAT 215
BUTAMIRATUM 215
CALCII CARBONAS 241
CAPTOPRILUM 180
CARBACHOLI CHLORIDUM 167
CARBAMAZEPINUM 61
CARBOCISTEINUM 219
CEFACLORUM 276
CEFADROKSYL 275
CEFADROXILUM 275
CEFAKLOR 276
CEFUROKSYM AKSETYLU 276
CEFUROKSYM SODOWY 276
CEFUROXIMUM AXETILI 276
CEFUROXIMUM NATRICUM 276
CELIPROLOLI HYDROCHLORIDUM 163
CELIPROLOLU CHLOROWODOREK 163
CETIRIZINI DIHYDROCHLORIDUM 208
CETYLPIRYDYNIOWY CHLOREK 313
CETYLPYRIDINII CHLORIDUM 313
CETYRYZYNY DICHLOROWODOREK 208
CHINIDINI SULFAS 198
CHINIDYNY SIARCZAN 198
CHININA 301
CHININI HYDROCHLORIDUM 302
CHININI SULFAS 303
CHININUM 301
CHININY CHLOROWODOREK 302
CHININY SIARCZAN 303
CHLORAMBUCILUM 322
CHLORAMBUCYL 322

CHLORAMFENIKOL 278
CHLORAMPHENICOLUM 278
CHLORFENAMINI MALEAS 207
CHLORHEXIDINI DIACETAS 310
CHLORHEXIDINI DIGLUCONATIS SOLUTIO 311
CHLORHEXIDINI DIHYDROCHLORIDUM 311
CHLOROCHINALDOL 309
CHLOROCHINY FOSFORAN 299
CHLOROCHINY SIARCZAN 299
CHLOROFENAMINY MALEINIAN 207
CHLOROHEKSYDYNY DICHLOROWODOREK 310
CHLOROHEKSYDYNY DIGLUKONIAN 311
CHLOROHEKSYDYNY DIOCTAN 310
CHLOROQUINI PHOSPHAS 299
CHLOROQUINI SULFAS 299
CHLOROPROMAZYNY CHLOROWODOREK 76
CHLORPHENAMINI MALEAS 207
CHLORPROMAZINI HYDROCHLORIDUM 76
CHLORPROTYKSENU CHLOROWODOREK 82
CHLORPROTHIXENI HYDROCHLORIDUM 82
CHLORQUINALDOLUM 309
CIPROFLOXACINUM 266
CITALOPRAMI HYDROBROMIDUM 91
CITALOPRAMU BROMOWODOREK 91
CLADRIBINUM 326
CLARITHROMYCINUM 280
CLEMASTINI FUMARAS 205
CLINDAMYCINI HYDROCHLORIDUM 281
CLOMIPRAMINI HYDROCHLORIDUM 88
CLONAZEPAMUM 60
CLOPIDOGRELI HYDROGENOSULFAS 195
CLOTRIMAZOLUM 293
CLOXACILLINUM NATRICUM 274
CLOZAPINUM 85
COCAINI HYDROCHLORIDUM 132
CODEINI PHOSPHAS 213
COFFEINI ET NATRII BENZOAS 96
COFFEINUM 95
CYCLOBARBITALUM 43
CYCLOBARBITALUM CALCICUM 44
CYKLOBARBITAL 43
CYKLOBARBITAL WAPNIA 44
CYKLOFOSFAMID 323
CYCLOPHOSPHAMIDUM 323
CYPROFLOKSACYNA 266
CYTARABINA 324
CYTARABINUM 324
DACARBAZINUM 325
DAKARBAZYNA 325
DEKSTROMETORFANU BROMOWODOREK 214
DEKWALINIOWY CHLOREK 314
DEQUALINII CHLORIDUM 314
DESLORATADINUM 211
DESLORATADYNA 211
DEXTROMETHORPHANI HYDROBROMIDUM 214

DIAZEPAM 69
DIAZEPAMUM 69
DICLOFENACUM NATRICUM 119
DICYTRYNIAN TRIPOTASOWO-BIZMUTAWY 247
DIHYDRALAZINI SULFAS 189
DIHYDRALAZYNY SIARCZAN 189
DIKLOFENAK SODU 119
DILTIAZEMI HYDROCHLORIDUM 199
DILTIAZEMU CHLOROWODOREK 199
DOBUTAMINI HYDROCHLORIDUM 192
DOBUTAMINY CHLOROWODOREK 192
DOKSAZOSYNY MEZYLAN 155
DOKSYCYKLINA 277
DONEPEZIL 99
DONEPEZILI HYDROCHLORIDUM 167
DONEPEZILU CHLOROWODOREK 167
DONEPEZILUM 99
DOPAMINI HYDROCHLORIDUM 192
DOPAMINY CHLOROWODOREK 192
DOXAZOSINI MESILAS. 155
DOXYCYCLINUM 277
DROTAVERINI HYDROCHLORIDUM 253
DROTAWERYNY CHLOROWODOREK 253
EFEDRYNY CHLOROWODOREK 153
ENALAPRILI MALEAS 181
ENALAPRYLU WODOROMALEINIAN 181
EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM 153
ERDOSTEINA 219
ESMOLOLI HYDROCHLORIDUM 164
ESMOLOLU CHLOROWODOREK 164
ETAKRYDYNY MLECZAN 306
ETAMBUTOLU CHLOROWODOREK 289
ETHACRIDINI LACTAS 306
ETHAMBUTOLI HYDROCHLORIDUM 289
ETHIONAMIDUM 288
ETIONAMID 288
ETILEFRINI HYDROCHLORIDUM 152
ETOFENAMAT 125
ETOFENAMATUM 125
ETYLEFRYNY CHLOROWODOREK 152
FAMOTIDINUM 244
FAMTYDYNA 244
FEKSOFENADYNY CHLOROWODOREK 210
FELODIPINUM 187
FELODYPINA 187
FENIRAMINY MALEINIAN 206
FENOBARBITAL 44
FENOBARBITAL SODU 46
FENOTEROLI HYDROBROMIDUM 151, 225
FENOTEROLU BROMOWODOREK 151, 225
FENTANYL 107
FENTANYLUM 107
FENYLOBUTAZON 127
FENYLU SALICYLAN 319
FENYLEFRYNY CHLOROWODOREK 127

FENYTOINA 58
FENYTOINA SODU 59
FEXOFENADINI HYDROCHLORIDUM 210
FLUCONAZOLUM 296
FLUFENAZYNY DICHLOROWODOREK 79
FLUKONAZOL 296
FLUOKSETYNY CHLOROWODOREK 90
FLUOROURACILUM 324
FLUOROURACYL 324
FLUOXETINI HYDROCHLORIDUM 90
FLUPENTIXOLI DIHYDROCHLORIDUM 83
FLUPENTYKSOLU DICHLOROWODOREK 83
FLUPHENAZINI DIHYDROCHLORIDUM 79
FORMOTEROLI FUMARAS 151, 226
FORMOTEROLU FUMARAN 151, 226
FUROSEMID 178
FUROSEMIDUM 178
GABAPENTINUM 63
GABAPENTYNA 63
GLICEROLU TRIAZOTAN 194
GLINU WODOROTLENEK 239
GLYCEROLI TRINITRATIS 194
GRISEOFULVINUM 293
GRYZEOFULWINA 293
HALOFANTRINI HYDROCHLORIDUM 305
HALOFANTRYNY CHLOROWODOREK 305
HALOPERIDOLUM 84
HALOPERYDOL 84
HEKSOBARBITAL 52
HEXOBARBITALUM 52
HEXOBARBITALUM NATRICUM 53
HEKSOBARBITAL SODU 53
HIOSCYNY BUTYLOBROMEK 170
HYDROCHLOROTHIAZIDUM 174
HYDROCHLOROTIAZYD 174
HYDROXYZINI DIHYDROCHLORIDUM 72
HYDROKSYZYNY DICHLOROWODOREK 72
HYOSCINI BUTYLOBROMIDUM 170
IBUPROFEN 121
IBUPROFENUM 121
INDAPAMID 179
INDAPAMIDUM 179
INDOMETHACINUM 120
INDOMETACYNA 120
IPRATROPII BROMIDUM 171, 227
IPRATROPIOWY BROMEK 171, 227
ISONIAZIDUM 284
ISOPRENALINI SULFAS 149
IZONIAZYD 284
IZOPRENALINY SIARCZAN 149
KAPTOPRYL 180
KARBAMAZEPINA 61
KARBAMINOCHOLINY CHLOREK 167
KARBOCYSTEINA 219
KETAMINY CHLOROWODOREK 55

KETAMINI HYDROCHLORIDUM 55
KETOCONAZOLUM 294
KETOKONAZOL 294
KETOPROFEN 122
KETOPROFENUM 122
KLADRYBINA 326
KLARYTROMYCYNA 280
KLEMASTYNY FUMARAN 205
KLINDAMYCYNY CHLOROWODOREK 281
KLOKSACYLINA SODOWA 274
KLOMIPRAMINY CHLOROWODOREK 88
KLOPIDOGRELU WODOROSIARCZAN 195
KLONAZEPAM 60
KLOTRYMAZOL 293
KLOZAPINA 85
KODEINY FOSFORAN 213
KOFEINA 95
KOFEINA Z BENZOESANEM SODU 96
KOKAINY CHLOROWODOREK 85
KSYLOMETAZOLINY CHLOROWODOREK 148
KWAS ACETYLOSALICYLOWY 114
KWAS BENZOESOWY 315
KWAS CYTRYNOWY 235
KWAS MEFENAMOWY 125
KWAS MLEKOWY 316
KWAS SALICYLOWY 316
KWAS TOLFENAMOWY 126
KWAS WALPROINOWY 62
LAMOTRYGINA 63
LAMOTRIGINUM 63
LANSOPRAZOLUM 246
LANZOPRAZOL 246
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDUM 209
LEVODOPUM 100
LEVOMEPROMAZINI HYDROCHLORIDIUM 77
LEWOCETYRYZYNY DICHLOROWODOREK 209
LEWODOPA 100
LEWOPROMAZYNY CHLOROWODOREK 77
LIDOCAINI HYDROCHLORIDUM 136
LIDOKAINY CHLOROWODOREK 136
LINEZOLID 281
LINEZOLIDUM 281
LOPERAMIDI HYDROCHLORIDUM 251
LOPERAMIDU CHLOROWODOREK 251
LORATADINUM 210
LORATADYNA 210
LORAZEPAM 70
LORAZEPAMUM 70
LOSARTAN POTASU 183
LOSARTANUM KALIUM 183
MAGNESII OXIDUM 237
MAGNESII SUBCARBONAS 239
MAGNESII SULFAS 249
MAGNEZU SIARCZAN 249
MAGNEZU TLENEK 237

MAGNEZU WĘGLAN 239
MELOKSYKAM 129
MELOXICAMUM 129
MEPIVACAINI HYDROCHLORIDUM 139
MEPIWAKAINY CHLOROWODOREK 139
MERCAPTOPURINUM 325
MERKAPTOPURYNA 325
MESALAZINUM 254
MESALAZYNA 254
METADONU CHLOROWODOREK 107
METAMIZOL SODU 112
METAMIZOLUM NATRICUM 112
METHADONI HYDROCHLORIDUM 107
METHOTREXATUM 326
METHYLDOPUM 165
METHYLPHENIDATI HYDROCHLORIDUM 94
METHYLPHENOBARBITALUM 57
METOPROLOLU BURSZTYNIAN 161
METOPROLOLI SUCCINAS 161
METOTREKSAT 326
METRONIDAZOL 268
METRONIDAZOLUM 268
METYLDOPA 165
METYLOFENIDATU CHLOROWODOREK 94
METYLOFENOBARBITAL 57
MIANSERINI HYDROCHLORIDUM 91
MIANSERYNY CHLOROWODOREK 91
MICONAZOLI NITRAS 295
MICONAZOLUM 295
MIDAZOLAM 71
MIDAZOLAMUM 71
MIDODRINI HYDROCHLORIDUM 149
MIDODRYNY CHLOROWODOREK 149
MIKONAZOL 295
MIKONAZOLU AZOTAN 295
MOCLOBEMIDUM 92
MOKLOBEMID 92
MONTELUKAST 234
MORFINY CHLOROWODOREK 103
MORFINY SIARCZAN 104
MORPHINI HYDROCHLORIDUM 103
MORPHINI SULFAS 104
NABUMETON 130
NABUMETONUM 130
NAFAZOLINY AZOTAN 145
NALOKSONI HYDROCHLORIDUM 109
NALOKSONU CHLOROWODOREK 109
NAPHAZOLINI NITRAS 145
NAPROKSEN 123
NAPROXENUM 123
NATRII BENZOAS 216
NATRII CROMOGLICAS 233
NATRII MONTELUKAST 234
NEBIVOLOLI HYDROCHLORIDUM 164
NEBIWOLOLU CHLOROWODOREK 164

NEOSTYGMINI BROMIDUM 167
NEOSTIGMINI METILSULFAS 168
NEOSTYGMINY BROMEK 167
NEOSTYGMINY METYLOSIARCZAN 168
NICETHAMIDUM 97
NIKETAMID 97
NIMESULID 129
NIMESULIDUM 129
NIMODIPINUM 188
NIMODYPINA 188
NITRAZEPAM 49
NITRAZEPAMUM 49
NORADRENALINY WINIAN 144
NORADRENALINI TARTRAS 144
NORFLOKSACYNA 267
NORFLOXACINUM 267
OKSKARBAZEPINA 61
OKSAZEPAM 70
OKSYFENONIOWY BROMEK 171
OKSYMETAZOLINY CHLOROWODOREK 148
OLANZAPINA 85
OLANZAPINUM 85
OMEPRAZOL 245
OMEPRAZOLUM 245
OPIPRAMOLI DIHYDROCHLORIDUM 89
OPIPRAMOLU DICHLOROWODOREK 89
OXAZEPAMUM 70
OXCARBAZEPINUM 61
OXYMETAZOLINI HYDROCHLORIDUM 148
OXYPHENONII BROMIDUM 171
PANCURONII BROMIDUM 140
PANKURONIOWY BROMEK 140
PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM 252
PAPAWERYNY CHLOROWODOREK 252
PARACETAMOL 110
PARACETAMOLUM 110
PAROKSETYNY CHLOROWODOREK 90
PAROXETINI HYDROCHLORIDUM 90
PERFENAZYNA 79
PERPHENAZINUM 79
PETHIDINI HYDROCHLORIDUM 106
PETYDYNY CHLOROWODOREK 106
PHENIRAMINI MALEAS 206
PHENOBARBITALUM 44
PHENOBARBITALUM NATRICUM 46
PHENYLBUTAZONUM 127
PHENYLEPHRINI HYDROCHLORIDUM 146
PHENYLIS SALICYLAS 319
PHENYTOINUM 58
PHENYTOINUM NATRICUM 59
PIRACETAMUM 98
PIRACETAM 98
POSACONAZOLUM 297
POZAKONAZOL 297
PROCAINI HYDROCHLORIDUM 133

PROKAINY CHLOROWODOREK 133
PROMAZINI HYDROCHLORIDUM 78
PROMAZYNY CHLOROWODOREK 78
PROPAFENONI HYDROCHLORIDUM 201
PROPAFENONU CHLOROWODOREK 201
PROPOFOL 55
PROPOFOLUM 55
PROPRANOLOLI HYDROCHLORIDUM 157
PROPRANOLOLU CHLOROWODOREK 157
PSEUDOEFEDRYNY CHLOROWODOREK 154
PSEUDOEPHEDRINI HYDROCHLORIDUM 154
RAMIPRILUM 182
RAMIPRYL 182
RANITIDINI HYDROCHLORIDUM 243
RANITYDYNY CHLOROWODOREK 243
RILMENIDINI DIHYDROGENOPHOSPHAS 191
RISPERIDON 86
RIVASTIGMINUM 99
ROCURONII BROMIDUM 141
ROKURONIOWY BROMEK 141
ROSUVASTATINUM CALCICUM 195
ROZUWASTATYNA WAPNIA 195
RYFAMPICINUM 284
RYFAMPICYNA 284
RYLMENIDYNY DIWODOROFOSFORAN 191
RYSPERYDON 86
RYWASTYGMINA 99
SALBUTAMOLI SULFAS 151, 224
SALBUTAMOLU SIARCZAN 151, 224
SALICYLAMID 116
SALICYLAMIDUM 116
SALMETEROLI XINAFOAS 151, 226
SALMETEROLU KSYNAFONIAN 151, 226
SELEGILINUM HYDROCHLORIDUM 101
SELEGILINY CHLOROWODOREK 101
SERTRALINI HYDROCHLORIDUM 91
SERTRALINY CHLOROWODOREK 91
SILDENAFILI CITRAS 202
SIMVASTATINUM 194
SODU BENZOESAN 216
SODU KROMOGLIKAN 233
SUKSAMETONIOWY CHLOREK 141
SULFACETAMID SODOWY 261
SULFACETAMIDUM NATRICUM 261
SULFAFURAZOLUM 263
SULFAFURAZOL 263
SULFAGUANIDYNA 260
SULFAMETHIZOLUM 260
SULFAMETHOXAZOLUM 264
SULFAMETOKSAZOL 264
SULFAMETYZOL 260
SULFATHIAZOLUM 264
SULFATIAZOL 264
SULFOGUAIACOLUM 217
SULFOGWAJAKOL 217

SULPIRIDUM 86
SULPIRYD 86
SUXAMETHONII CHLORIDUM 141
SYLDENAFILU CYTRYNIAN 202
SYMWASTATYNA 194
TAMSULOSINI HYDROCHLORIDUM 156
TAMSULOZYNY CHLOROWODOREK 156
TEOFILINA 229
TEOFILINA Z ETYLENODIAMINĄ 231
TERBINAFINI HYDROCHLORIDUM 297
TERBINAFINY CHLOROWODOREK 297
TETRACAINI HYDROCHLORIDUM 135
TETRACYCLINI HYDROCHLORIDUM 277
TETRACYKLINY CHLOROWODOREK 277
TETRAKAINY CHLOROWODOREK 135
TETRYZOLINI HYDROCHLORIDUM 147
TETRYZOLINY CHLOROWODOREK 147
THEOPHYLLINUM 229
THEOPHYLLINUM ET ETHYLENEDIAMINUM ANHYDRICUM 231
THIOPENTALUM NATRICUM 53
THIORIDAZINI HYDROCHLORIDUM 80
TIORYDAZYNY CHLOROWODOREK 80
TIOPENTAL SODU 53
TILIDINI HYDROCHLORIDUM 108
TIMOLOLI MALEAS 159
TIOTROPII BROMIDUM 171, 228
TIOTROPIOWY BROMEK 171, 228
TORASEMID 179
TORASEMIDUM 179
TRAMADOLI HYDROCHLORIDUM 108
TRAMADOLU CHLOROWODOREK 108
TRIMETAZIDINI DIHYDROCHLORIDUM 196
TRIMETAZYDYNY DICHLOROWODOREK 196
TRIMETHOPRIMUM 265
TRIMETOPRIM 265
TRIPOTASSIUM DICITRATOBISMUTHATE 247
TROPICAMIDUM 172
TROPIKAMID 172
TYLIDYNY CHLOROWODOREK 108
TYMOL 318
TYMOLOLU MALEINIAN 159
VALPROICUM NATRIUM 62
VALSARTANUM 184
VENLAFAXINI HYDROCHLORIDUM 92
VERAPAMILI HYDROCHLORIDUM 200
VIGABATRINUM 63
VINPOCETINUM 202
WALPRONIAN SODU 62
WALSARTAN 184
WAPNIA WĘGLAN 241
WENLAFAKSYNY CHLOROWODOREK 92
WERAPAMILU CHLOROWODOREK 200
WIGABATRYNA 63
WINPOCENTYNA 202
XYLOMETAZOLINI HYDROCHLORIDUM 148

ZOLPIDEMI TARTRAS 50
ZOLPIDEMU WINIAN 50
ZOPIKLON 51
ZOPIKLONUM 51