

Acidum acetylsalicylicum cum Coffeino

Kwas acetylosalicylowy z kofeiną

Tabulettae Acidi acetylsalicylici cum Coffeino

Tabletki kwasu acetylosalicylowego z kofeiną

E. Szyzko
Met. Bad. Leków
8 tr. 172-3

Syn.: Tabletki przeciw grypie (Polfa).

Postać i właściwości. Białe tabletki o gorzko-kwaśnym smaku. Powinny zawierać nie mniej niż 95% i nie więcej niż 105% zadeklarowanej ilości kwasu acetylosalicylowego ($C_9H_8O_4$ — M. cz. 180,1) oraz nie mniej niż 90% i nie więcej niż 110% zadeklarowanej ilości kofeiny ($C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$ — M. cz. 212,2).

Tożsamość

Kwas acetylosalicylowy. 0,5 g sproszkowanych tabletek wytrząsnąć z 10 ml eteru i przesączyć (osad pozostały na sączku użyć do określania tożsamości kofeiny). Przesącz eterowy odparować do sucha dodać 3 ml 15% roztworu wodorotlenku sodowego i gotować 2–3 minuty. Roztwór po ochłodzeniu i zakwaszeniu 16% kwasem siarkowym wydziela biały, krystaliczny osad. Odsączony osad rozpuścić w ciepłej wodzie, dodać kroplę 3% roztworu chlorku żelazowego; roztwór zabarwia się fioletowo.

Kofeina. Osad po odsączeniu eteru otrzymany podczas badania kwasu acetylosalicylowego wytrząsnąć z chloroformem, przesączyć i odparować. Do pozostałości dodać 5 kropli 30% nadtlenu wodoru, 5 kropli 25% kwasu solnego i odparować do sucha. Żółtoczerwona pozostałość zabarwia się pod wpływem par amoniaku purpurowoczerwono.

Zawartość

Kwas acetylosalicylowy. Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,3 g kwasu acetylosalicylowego do kolby stożkowej, dodać 15 ml etanolu 95°, uprzednio zobojętnionego 0,1 n roztworem wodorotlenku sodowego wobec fenoloftaleiny i miareczkować 0,1 n roztworem wodorotlenku sodowego do różowego zabarwienia.

1 ml 0,1 n roztworu wodorotlenku sodowego odpowiada 0,01801 g kwasu acetylosalicylowego ($C_9H_8O_4$).

Kofeina. Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,05 g kofeiny do zlewki, dodać 20 ml wody, dokładnie wymieszać i przesączyć przenosząc możliwie cały osad na sączku i zbierając przesącz do kolby miarowej pojemności 100 ml. Osad przemyć ponownie 20 ml wody. Następnie do zebranych przesączów dodać 5 ml 16% kwasu siarkowego i 25 ml 0,1 n roztworu jodu. Kolbę miarową uzupełnić wodą i pozostawić na 15 minut. Wytrącony osad odsączyć odrzucając pierwsze 20 ml przesączu.

25 ml przesączu miareczkować 0,1 n roztworem tiosiarczanu sodowego wobec skrobi. Wykonać próbę kontrolną z tymi samymi odczynnikami bez preparatu.

1 ml 0,1 n roztworu jodu odpowiada 0,005305 g jednowodnej kofeiny ($C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$).

Przechowywanie. W naczyniach szczelnie zamkniętych. W miejscu suchym.

Działanie lub zastosowanie. Przeciwigrypowy.

Deklarowana zawartość substancji czynnych w tabletkach. 0,3 g kwasu acetylosalicylowego, 0,05 g kofeiny jednowodnej.

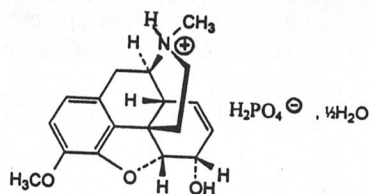
CODEINUM PHOSPHAS ET SULFOGAIACOLUM

CODEINI PHOSPHATIS ET SULFOGAIACOLI TABULETTAE

Syn.: Thiocodin (Unia).

Skład: *Codeini phosphatis* 0,015 g
Sulfogaiacoli (Thiocoli) 0,3 g
Massae tabulettae ad 0,4 g

Codeini phosphas, Kodeiny fosforan
Nazwa chemiczna: (5R,6S)-4,5-Epoksy-3-metoksy-N-metylo-
morfina-7-en-6-ol, fosforan, półwodny

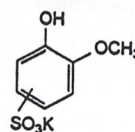


$C_{18}H_{24}NO_7P, 1/2 H_2O$

m.cz. 406,37

m.cz. bezw. 397,37

Kalii guajacolosulfonas, *Sulfogaiacolum*
Nazwa chemiczna: Mieszanina 4-hydroksy-3-metoksyben-
zenosulfonianu potasu i 3-hydroksy-4-
-metoksybenzenosulfonianu potasu



$C_7H_7KO_5S, 1/2 H_2O$

m.cz. 251,29

m.cz. bezw. 242,29

Postać i właściwości. Białe tabletki o słabym charakterystycznym zapachu. Powinny zawierać nie mniej niż 90,0% i nie więcej niż 110,0% zadeklarowanej ilości fosforanu kodeiny ($C_{18}H_{24}NO_7P, 1/2 H_2O$ - m.cz. 406,37) oraz nie mniej niż 95,0% i nie więcej niż 105,0% zadeklarowanej ilości sulfogwajakolu ($C_7H_7KO_5S$ - m.cz. 242,29). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (FP VI str. 183).

Rozpuszczalność składników leczniczych. Fosforan kodeiny łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w etanolu, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze etylowym i chloroformie. Wolna zasada (kodeina) łatwo rozpuszcza się w chloroformie i etanolu, trudno w wodzie. Tiokol łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo trudno w etanolu, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze etylowym i chloroformie.

Tożsamość

Fosforan kodeiny

- 0,8 g sproszkowanych tabletek wytrząsnąć z 10 ml wody i przesączyć;
 - do 2 ml przesączu dodać 0,5 ml odczynnika Dragendorffa; powstaje pomarańczowy osad;
 - 5 ml przesączu zalkalizować 1 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahować 5 ml chloroformu. Ekstrakt chloroformowy odparować do sucha. Do pozostałości dodać 0,5 ml odczynnika Marquisa; powstaje fioletowe zabarwienie.
- Absorpcja promieniowania w nadfiolecie. Wykreślić zależność $A = f(\lambda)$ chloroformowego ekstraktu (otrzymanego w sposób podany w części *Zawartość*) w zakresie 200 – 350 nm w naczynkach o grubości warstwy 1 cm wobec chloroformu. Maksimum absorpcji promieniowania kodeiny w roztworze chloroformowym występuje przy 286 nm.

Sulfogwajakol

- 0,1 g sproszkowanych tabletek wytrząsnąć z 5 ml wody i przesączyć. Do przesączu dodać 0,5 ml 10% roztworu chlorku żelazowego; powstaje fioletowe zabarwienie.
- 0,4 g sproszkowanych tabletek spopielić (w tygielku); pozostałość rozpuścić w 5 ml 10% kwasu solnego i przesączyć;
 - drucik platynowy zanurzony w przesączu i wprowadzony do płomienia palnika zabarwia płomień na kolor fioletowy (jon K^+);
 - do 2 ml przesączu dodać 1 ml 10% roztworu chlorku barowego; powstaje biały osad nierozpuszczalny w kwasie solnym (siarczany).
- Absorpcja promieniowania w nadfiolecie. Wykreślić zależność $A = f(\lambda)$ roztworu wodnego otrzymanego w sposób podany w części *Zawartość*. Sulfogwajakol w roztworze wodnym wykazuje maksima absorpcji przy 237 i 280 nm.

Zawartość

Fosforan kodeiny

Odważyć dokładnie około 0,4 g sproszkowanych tabletek do rozdzielacza pojemności 25 – 30 ml, dodać 10 ml wody, wstrząsnąć przez 10 min do rozpuszczenia składników czynnych, dodać 1 ml 0,1 mol/l roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahować czterokrotnie 10 ml chloroformu. Ekstrakty chloroformowe sączyć przez sączek z

bibuły zawierający bezwodny siarczan sodowy (1 g) do kolby miarowej pojemności 100 ml. Sączek przemyc dwukrotnie 10 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe i roztwór z przemycia sączka uzupełnić chloroformem do 100 ml, wymieszać i zmierzyć absorbancję przy 286 nm w naczynkach o grubości warstwy 1 cm wobec chloroformu.

Zawartość fosforanu kodeiny w przeliczeniu na średnią masę tabletki obliczyć ze wzoru:

$$X = \frac{A_{286} \cdot M}{a_{1\%}^{1\text{cm}} \cdot m} \quad (\text{g})$$

gdzie M = średnia masa tabletki = 0,3930 g

$a_{1\%}^{1\text{cm}}$ dla bezwodnego fosforanu kodeiny = 43,13

m = masa pobranej próbki (g)

Sulfogwajakol

Odważyć dokładnie około 0,10 g sproszkowanych tabletek, przenieść do kolby miarowej pojemności 50 ml, uzupełnić do kreski wodą, mieszać przez 10 min do rozpuszczenia substancji czynnych i przesączyć. Pobrać 1 ml przesączu, przenieść do kolby miarowej pojemności 100 ml i uzupełnić wodą. Roztwór wymieszać i zmierzyć absorbancję przy 237 nm w naczynkach o grubości warstwy 1 cm wobec wody.

Zawartość gwajakolosulfonianu potasowego w przeliczeniu na średnią masę tabletki obliczyć ze wzoru:

$$X = \frac{A_{237} \cdot R \cdot M}{a_{1\%}^{1\text{cm}} \cdot m} \quad (\text{g})$$

gdzie R = krotność rozcieńczenia odważki

M = średnia masa tabletki = 0,3930 g

$a_{1\%}^{1\text{cm}}$ dla bezwodnego sulfogwajakolu = 349,6

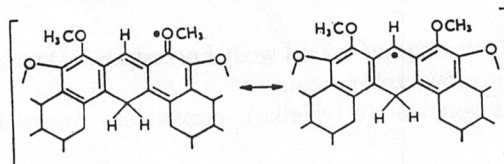
m = masa pobranej próbki (g)

Działanie i zastosowanie. Przeciwkaszlowe, wykrztuśne. Leczenie suchego, uporczywego kaszlu.

Podobieństwa i różnice w charakterze chemicznym składników wyznaczające potrzebę lub brak potrzeby ich rozdzielenia.

Kodeina jest heterocykliczną zasadą azotową zawierającą pierścień aromatyczny z zablokowaną grupą fenolową. Tiokol jest difenolem zawierającym jedną wolną grupę fenolową i utlenioną siarkę w postaci grupy sulfonowej.

W analizie jakościowej fosforanu kodeiny stosuje się reakcję soli zasad organicznych i reakcję pierścienia aromatycznego fenolu. Reakcja zasad organicznych z odczynnikiem Dragendorffa nie wymaga rozdzielenia składników. Wykonuje się ją z ekstraktem wodnym tabletek. Reakcję pierścienia aromatycznego fenolu (i ewentualnie grupy fenolowej po jej uprzednim odblokowaniu) oraz badanie absorpcji promieniowania w UV należy wykonać po rozdzieleniu składników. Izolację kodeiny przeprowadza się przez ekstrakcję chloroformem z alkaliznego środowiska. Reakcję z odczynnikiem Marquisa (2 ml 96% H_2SO_4 + kropla 40% roztw. formaldehydu) przeprowadza się po odparowaniu chloroformu. Produkt kondensacji dwóch cząsteczek kodeiny i dwóch cząsteczek aldehydu mrówkowego w obecności stężonego kwasu siarkowego przechodzi w mezomerycznie stabilizowany jon oksoniowokarboniowy o zabarwieniu fioletowym:



W analizie jakościowej sulfogwajakolu wykorzystuje się reakcję wolnej grupy fenolowej z FeCl_3 , prowadzonej z ekstraktem wodnym tabletek i potwierdza się obecność utlenionej siarki w grupie sulfonowej i jonu potasowego po spopieleniu tabletek. Są to reakcje specyficzne dla sulfogwajakolu i nie wymagają rozdzielenia składników. Również badanie absorpcji promieniowania UV sulfogwajakolu w ekstrakcie wodnym nie wymaga rozdzielenia składników, ponieważ wartość wyrażenia $a_{1\%}^{1\text{cm}} \cdot c$ dla kodeiny jest bardzo mała (praktycznie bez znaczenia) w porównaniu z wartością analogicznego wyrażenia dla sulfogwajakolu.

W analizie ilościowej składników tabletek Thiocodin wykorzystuje się metodę spektrofotometryczną. Oznaczenie ilościowe fosforanu kodeiny tą metodą wymaga użycia stosunkowo dużej odważki sproszkowanych tabletek oraz rozdzielenia składników, ponieważ ugrupowanie chromoforowe kodeiny daje stosunkowo mało intensywne pasmo absorpcji promieniowania UV przy 286 nm (w roztworze chloroformowym), a w pobliżu tego zakresu (około 280 nm) również sulfogwajakol wykazuje jedno ze swoich pasm absorpcji.

W odróżnieniu od kodeiny, oznaczanie spektrofotometryczne sulfogwajakolu nie wymaga rozdzielenia składników, ponieważ przy 237 nm fosforan kodeiny w stężeniu występującym w eluacie wodnym tabletek, nie wykazuje żadnej absorpcji.

CO – TRIMOXAZOLUM

SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM

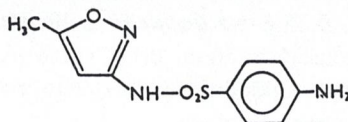
SULFAMETHOXAZOLI ET TRIMETHOPRIMI TABULETTAE

Tabletki sulfametoksazolu i trymetoprymu 5 : 1

Syn.: Bactrim, Biseptol, Groseptol, Septrin.

Sulfamethoxazolum

5-Metylo-3-sulfanilamidoizoksazol. Sulfamethoxazol[□]

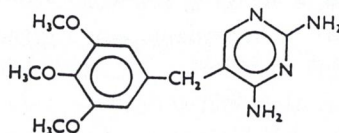


$C_{10}H_{11}N_3O_3S$

M. cz. 253,29

Trimethoprimum

2,4-Dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyna. Trimethoprim[□].



$C_{14}H_{18}N_4O_3$

M. cz. 290,03

Postać i właściwości. Białe tabletki. Powinny zawierać nie mniej niż 95,0% i nie więcej niż 105,0% zadeklarowanej ilości sulfametoksazolu ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$ — M. cz. 253,29) i nie mniej niż 95,0% i nie więcej niż 105,0% zadeklarowanej ilości trymetoprymu ($C_{14}H_{18}N_4O_3$ — M. cz. 290,03).

Chromatografia cienkowarstwowa

Przygotowanie próby. 1 sproszkowaną tabletkę wytrząsać z 10 ml mieszaniny metanolu z acetonem (1:1) i przesączyć.

Przygotowanie wzorców. a. 0,2 g wzorcowego sulfametoksazolu rozpuścić w 10 ml mieszaniny metanolu z acetonem (1:1). b. 0,04 g wzorcowego trymetoprymu rozpuścić w 10 ml mieszaniny metanolu z acetonem (1:1).

Faza ruchoma. Chloroform i metanol (19:1).

Faza nieruchoma. Płytki szklane pokryte żelą krzemionkowym GF₂₅₄ (Merck) aktywowane godzinę w temperaturze 110°C.

Wywoływacz. a. Zmodyfikowany odczynnik Dragendorffa (roztwór A: 1,7 g zasadowego azotanu bizmutowego i 20 g kwasu winowego rozpuścić w 80 ml wody; roztwór B: 16 g jodku potasowego rozpuścić w 40 ml wody. Zmieszać 25 ml roztworu A i 25 ml roztworu B, dodać 500 ml wody, 100 g kwasu winowego i ponownie zmieszać). b. Odczynnik Ehrlicha (1 g p-dwumetyloaminobenzaldehydu w mieszaninie 25 ml 36% kwasu solnego i 75 ml etanolu 95°).

Wykonanie badania. Na dwie płytki chromatograficzne nanieść w 3 punktach startowych kolejno 0,02 ml roztworu preparatu, 0,01 ml roztworu sulfametoksazolu i 0,01 ml roztworu trymetoprymu. Płytki rozwijać w nienasyconej komorze do wysokości 15 cm. Rozpuszczalnik odparować na powietrzu, a następnie obejrzeć płytki w świetle nadfioletowym przy długości fali 254 nm, po czym jedną płytkę spryskać odczynnikiem Dragendorffa, a drugą odczynnikiem Ehrlicha. W pierwszym przypadku chromatogram wykazuje plamki pomarańczowe (trymetoprym), a w drugim plamki żółte (sulfametoksazol). Zabarwienie i wartość R_f plamek preparatu powinno być zgodne z chromatogramami wzorców.

Zawartość

Sulfametoksazol. Odważyć dokładnie ilość sproszkowanych tabletek odpowiadającą około 0,250 g sulfametoksazolu do rozdzielacza, dodać 30 ml 0,1 n roztworu wodorotlenku sodowego, 50 ml chloroformu i wytrząsać 10 minut. Oddzielić warstwy; wyciąg wodny wytrząsać trzykrotnie z chloroformem po 50 ml. Poszczególne wyciągi chloroformowe przemywać dwukrotnie 0,1 n roztworem wodorotlenku sodowego po 10 ml (połączone wyciągi chloroformowe zachować do oznaczenia trymetoprymu). Połączone wyciągi alkaliczne zebrać do kolby miarowej pojemności 250 ml, uzupełnić wodą, wymieszać i przesączyć odrzucając pierwsze 20 ml.

Odmierzyć 5,0 ml przesączu do kolby miarowej pojemności 200 ml i uzupełnić wodą.

Roztwór wzorcowy. 0,25 g wzorcowego sulfametoksazolu w kolbie miarowej pojemności 250 ml rozpuścić w 50 ml 0,1 n roztworu wodorotlenku sodowego i uzupełnić wodą. Odmierzyć dokładnie 5,0 ml tego roztworu do kolby miarowej pojemności 200 ml i uzupełnić wodą.

Wykonanie oznaczenia. Odmierzyć 2,0 ml roztworu preparatu do kolby miarowej pojemności 25 ml, do drugiej kolby miarowej pojemności 25 ml odmierzyc dokładnie 2,0 ml roztworu wzorcowego. Do obu kolb dodawać kolejno: 0,5 ml 4 n roztworu kwasu solnego, 1 ml 0,1 % roztworu azotynu sodowego, po upływie 2 minut 1 ml 0,5 % roztworu sulfaminianu amonowego, a po upływie 3 minut 1 ml 0,1 % roztworu dwuchlorowodoru N-(1-naftylo)-etylenodwuaminy.

Po upływie 10 minut kolby uzupełnić wodą, zmieszać i zmierzyć wartość absorpcji promieniowania przy długości fali 538 nm, stosując jako odnośnik roztwór odczynników bez sulfametoksazolu.

Trymetoprym. Wyciąg chloroformowy z oznaczenia sulfametoksazolu wytrząsać w rozdzielaczu z 50 ml 5 % kwasu octowego. Kwaśną warstwę wodną przebrać 5 ml chloroformu i przenieść do kolby miarowej pojemności 250 ml. Kolbę uzupełnić 5 % kwasem octowym i wymieszać. Do kolby miarowej pojemności 100 ml odmierzyc 10,0 ml kwaśnego wyciągu, dodać 10 ml 5 % kwasu octowego i uzupełnić wodą. Badać wartość absorpcji przy długości fali 271 nm, stosując jako odnośnik 1 % kwas octowy.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ dla trymetoprymu ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$) w 1 % kwasie octowym przy długości fali 271 nm wynosi 204.

Przechowywanie. W naczyniach szczelnie zamkniętych w miejscu suchym.

Działanie lub zastosowanie. Bakteriostatyczny.

Deklarowana zawartość substancji czynnych w tabletkach. 0,400 g sulfametoksazolu i 0,080 g trymetoprymu.

Średnia masa tabletki = 0,67 g

Właściwości składników warunkujące potrzebę ich rozdzielenia.

Jeden ze składników ko-trymoksazolu ma zdecydowany charakter zasadowy, a drugi ma właściwości amfoteryczne (który składnik i dlaczego amfoteryczne?). Obydwa składniki zawierają w swojej strukturze układ heterocykliczny z jednym lub dwoma atomami azotu oraz jedną lub dwie pierwszorzędowe aromatyczne grupy aminowe, dają więc podobne reakcje charakterystyczne z uwagi na obecność tych ugrupowań. Z odczynnikami Dragendorffa i odczynnikiem Ehrlicha reagują obydwie składniki, dlatego reakcje te wymagają rozdzielenia składników. Zastosowana do tego celu metoda chromatografii cienkowarstwowej nie tylko umożliwia rozdział składników, ale jednocześnie pozwala jednoznacznie potwierdzić ich tożsamość dzięki porównaniu z substancjami wzorcowymi.

W analizie ilościowej składników ko-trymoksazolu stosuje się metody spektrometrii absorpcyjnej w świetle widzialnym (metoda kolorymetryczna) i w nadfiolecie. Metody te wymagają rozdzielenia składników ze względu na podobieństwo ich grupy chromoforowych. Rozdzielenia dokonuje się, wykorzystując rozpuszczalność składnika amfoterycznego - sulfametoksazolu w alkaliach. Nierozpuszczalny w środowisku alkalicznym trymetoprym ekstrahuje się chloroformem. Pozostały w wyciągu alkalicznym sulfametoksazol, po zakwaszeniu, poddaje się reakcji diazowania i sprężania z aminą aromatyczną w środowisku kontrolowanym przez dodatek sulfaminianu amonowego ($\text{H}_2\text{NSO}_3\text{NH}_4$), który reaguje z nadmiarem HCl (optymalne dla tej reakcji $\text{pH} \approx 5-9$). Barwny produkt poddaje się pomiarowi absorpcji promieniowania w świetle widzialnym.

Wyzolowany trymetoprym przenosi się z łatwo lotnego ekstraktu chloroformowego do roztworu kwasu octowego i oznacza się spektrofotometrycznie.

Nicethamidum cum Ephedrino hydrochlorico

Niketamid z efedryny chlorowodorkiem

Injectio Nicethamidi cum Ephedrino hydrochlorico

Roztwór niketamidu z chlorowodorkiem efedryny do wstrzykiwań

Postać i właściwości. Bezbarwna lub o zabarwieniu nie intensywniejszym niż wzorzec nr 1 ciecz (FP IV, t. I, str. 68). Powinna zawierać nie mniej niż 92,0% i nie więcej niż 108,0% zadeklarowanej ilości niketamidu ($C_{10}H_{14}N_2O$ — M.cz. 178,24); nie mniej niż 93,3% i nie więcej niż 106,6% zadeklarowanej ilości chlorowodorku efedryny ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ — M.cz. 201,70).

pH roztworu 6,0–7,0.

Tożsamość

Niketamid. Do 5 kropli preparatu dodać 3 ml 15% roztworu wodorotlenku sodowego i zagotować; wydziela się charakterystyczny zapach dwuetyloaminy.

Chlorowodorek efedryny. Do 1 ml preparatu dodać 5 ml wody, 1 kroplę 10% roztworu siarczanu miedziowego, oraz 2 ml 15% roztworu wodorotlenku sodowego; powstaje fioletowe zabarwienie. Po wytrząśnięciu z 3 ml eteru, warstwa eterowa zabarwia się różowo, a wodna niebiesko.

Chlorki. Do 1 ml preparatu dodać 0,25 ml 10% kwasu azotowego oraz 0,25 ml 0,1 n roztworu azotanu srebrowego; wytrąca się biały osad rozpuszczalny w amoniaku.

Czystość

1. Preparat nie powinien mieć zabarwienia intensywniejszego niż wzorzec nr 1 (FP IV, t. I, str. 68).

Zawartość

Niketamid. Pobrać 0,5 ml preparatu do kolby miarowej pojemności 100 ml i uzupełnić wodą. Pobrać 1,0 ml roztworu do kolby miarowej pojemności 100 ml, dodać 1 ml 1 n roztworu kwasu solnego i uzupełnić wodą. Zmierzyć wartość absorpcji promieniowania roztworu w naczynku o grubości warstwy absorpcyjnej 1 cm w maksimum przy długości fali około 263 nm stosując jako odnośnik 0,01 n roztwór kwasu solnego.

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ niketamidu ($C_{10}H_{14}N_2O$) w tych warunkach wynosi 302.

Chlorowodorek efedryny. Pobrać 10 ml preparatu do zlewki, dodać 5 ml 25% kwasu azotowego i miareczkować potencjometrycznie 0,1 n roztworem azotanu srebrowego stosując elektrodę szklaną i srebrową.

1 ml 0,1 n roztworu azotanu srebrowego odpowiada 0,02017 g chlorowodorku efedryny ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$).

Przechowywanie. W miejscu suchym. Chronić od światła.

Działanie lub zastosowanie. Nasercowy.

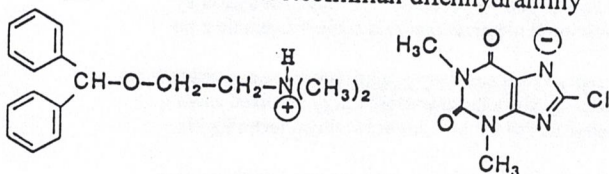
Deklarowana zawartość substancji czynnej w ampulce. 0,25 g niketamidu i 0,015 g chlorowodorku efedryny w 1 ml roztworu.

Oznaczoną zawartość składników podać w g/ml roztworu.

DIMENHYDRINATI TABULETTAE TABLETKI DIMENHYDRYNATU

Syn.: Aviomarin

Nazwa chemiczna: Połączenie 2-(difenylometoksy)-etylo-
-N,N-dimetyloaminy z 8-chloro-1,3-di-
metylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dio-
nem (1:1),
Chloroteofilinian difenhydraminy



$C_{24}H_{28}ClN_5O_3$

m.c. 469,97

Preparatem są tabletki z dimenhydrinatem ($C_{24}H_{28}ClN_5O_3$ – m.c. 469,97) którego zawartość w tabletkce nie powinna być mniejsza niż 95,0% i większa niż 105,0% deklarowanej ilości (w tym difenhydraminy ($C_{17}H_{21}NO$) nie mniej niż 49,0% i nie więcej niż 59,8%; 8-chloroteofiliny ($C_7H_7ClN_4O_2$) nie mniej niż 41,0% i nie więcej niż 50,2%).

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (str. 183¹⁾).

Tożsamość

1. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,25 g dimenhydrynatu, dodać 15 ml etanolu (375 g/l) OD, wytrząsać 5 min i przesączyć. Do przesączu dodać 15 ml wody, 2 ml wodorotlenku amonowego (227 g/l) OD i ekstrahować dwukrotnie eterem etylowym OD, porcjami po 10 ml. Połączone wyciągi eterowe przemyć 5 ml wody, wodę odrzucić. Do warstwy eterowej dodać 2 ml kwasu solnego (36 g/l) OD i wytrząsać 2 min. Warstwę eterową odrzucić, do wodnej dodać nasyconego roztworu kwasu pikrynowego OD. Osad odsączyć, przekrystalizować z etanolu (760 g/l) OD i wysuszyć; temp. topnienia od 128°C do 132°C (difenhydramina) (str. 53¹⁾).

2. Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,25 g dimenhydrynatu, dodać 20 ml etanolu (375 g/l) OD, wytrząsać 5 min i przesączyć. Do przesączu dodać 10 ml wody, 2 ml kwasu siarkowego (395 g/l) OD, ochłodzić i pozostawić do krystalizacji. Osad odsączyć, przemyć 5 ml oziębionej wody, wysuszyć; temp. topnienia 8-chloroteofiliny od 300°C do 305°C (str. 53¹⁾).

a) 10 mg osadu wykazuje reakcje na ksantyny (str. 37¹⁾)

b) stopić ok. 50 mg osadu z 0,5 g bezwodnego węgla sodu OD, dodać 5 ml wody i zakwasić kwasem azotowym (287 g/l) OD do odczynu kwasowego (papierek lakmusowy), utrzymywać 5 min we wrzeniu i przesączyć; przesącz wykazuje reakcje na chlorki (str. 36¹⁾).

3. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wg „Czystość”; położenie plam głównych difenhydraminy i 8-chloroteofiliny na chromatogramie roztworów A i B powinno być zgodne. W nadfiolecie widoczne są plamy difenhydraminy (R_f ok. 0,60) i 8-chloroteofiliny (R_f ok. 0,76), odczynnik Dragendorffa OD wywołuje plamę difenhydraminy.

Czystość

Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Faza nieruchoma: żel krzemionkowy HF₂₅₄ OD

Faza ruchoma: chloroform OD – metanol OD (4:1)

Do masy sproszkowanych tabletek, odpowiadającej 0,2 g dimenhydrynatu, dodać 5 ml chloroformu OD, wytrząsać 5 min i przesączyć (roztwór A).

Nanieść po 5 μ l roztworu A oraz chloroformowych roztworów substancji porównawczej dimenhydrynatu OD o stężeniach: 40 mg/ml (roztwór B) i 0,2 mg/ml (roztwór B₁).

Chromatogram wysuszyć w temp. pokojowej, obejrzeć w nadfiolecie (254 nm) i wywołać odczynnikami Dragendorffa OD. W przypadku, gdy na chromatogramie roztworu A wystąpią inne plamy, poza plamami głównymi difenhydraminy i 8-chloroteofiliny, nie powinny być większe ani intensywniejsze niż plamy główne na chromatogramie roztworu B₁ (0,5%).

Badanie uwalniania substancji leczniczej z tabletek

Badanie wykonać wg monografii *Tabulettae* (str. 185¹⁾), w aparacie łopatkowym przy szybkości obrotów 50/min, stosując 900 ml wody.

Ilość uwolnionej substancji oznaczyć spektrofotometrycznie; przed pomiarem przesączyć rozcieńczyć wodą do uzyskania stężenia ok. 2,2 mg w 100 ml i zmierzyć absorbancję roztworu przy ok. 282 nm. Jednocześnie zmierzyć absorbancję roztworu substancji porównawczej dimenhydrynatu OD o stężeniu 2,2 mg w 100 ml. Obliczyć zawartość dimenhydraminy ($C_{24}H_{28}ClN_5O_3$).

Wartość Q po 45 min powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w tabeli (str. 188¹⁾).

Zawartość

Wykonać badanie ZB (str. 184¹⁾).

1. **Difenhydramina.** Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,3 g dimenhydrynatu, dodać 30 ml kwasu octowego (1,05 kg/l) OD, ogrzewać 10 min na łaźni wodnej, ochłodzić, dodać 0,1 ml roztworu fioletu krystalicznego OD i miareczkować kwasem nadchlorowym (0,05 mol/l) RM. Wykonać ślepą próbę.

1 ml kwasu nadchlorowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 12,77 mg difenhydraminy ($C_{17}H_{21}NO$).

Obliczyć zawartość difenhydraminy ($C_{17}H_{21}NO$) w tabletkce.

2. **8-Chloroteofilina.** Odważyć dokładnie masę sproszkowanych tabletek, odpowiadającą ok. 0,8 g dimenhydrynatu, dodać 50 ml wody, 3 ml wodorotlenku amonowego (227 g/l) OD, 6 ml roztworu azotanu amonowego (100 g/l) OD i ogrzewać, mieszając, 5 min na łaźni wodnej. Dodać 25,0 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM i ponownie ogrzewać 15 min. Ochłodzić, uzupełnić wodą do 200,0 ml i przesączyć. Do 100,0 ml przesączu dodać 5 ml kwasu azotowego (287 g/l) OD i 1,0 ml roztworu siarczynu żelaza(III)-amonowego OD. Nadmiar azotanu srebra odmiareczkować roztworem rodanku amonowego (0,1 mol/l) RM.

1 ml roztworu azotanu srebra (0,1 mol/l) RM odpowiada 21,46 mg 8-chloroteofiliny ($C_7H_7ClN_4O_2$).

Obliczyć zawartość 8-chloroteofiliny ($C_7H_7ClN_4O_2$) w tabletkce.

Czystość mikrobiologiczna

Badanie wykonać wg monografii „Badanie czystości mikrobiologicznej” (str. 118¹⁾). Preparat powinien odpowiadać wymaganiom podanym w tabeli, grupa leków III a (str. 119).

Przechowywanie. W zamkniętych opakowaniach.

Działanie i/lub zastosowanie. Przeciwhistaminowe, przeciwydmiotne w chorobach lokomocyjnej.

Dawki zwykle stosowane	Jednorazowa	Dobowa
Doustnie	0,05	0,2
Dawki maksymalne		
Doustnie	0,1	0,2

Deklarowana zawartość substancji czynnych w tabletkce:
50 mg dimenhydrynatu; średnia masa tabletki = 0,101 g

Potrzeba lub brak potrzeby rozdziału składników.

Dimenhydrinat jest solą addycyjną III-rzędowej aminy alifatycznej (difenhydraminy) i słabego kwasu, jakim jest 8-chloroteofilina. Aby potwierdzić tożsamość składników tej soli, należy ją rozłożyć w zależności od potrzeby zasadą lub kwasem, wyizolować uwolnione składniki i przeprowadzić dla nich potwierdzające badania fizyko-chemiczne.

W celu potwierdzenia tożsamości difenhydraminy sól addycyjną rozkłada się w temperaturze pokojowej 25% roztworem amoniaku; uwolnioną zasadę (trudno rozpuszczalną w wodzie) ekstrahuje się eterem etylowym i z wyciągu eterowego przenosi się ją w postaci chlorowodoru do roztworu wodnego, z którego następnie wytrąca się ją w postaci pikrynianu charakteryzującego się temp. topnienia.

W celu potwierdzenia tożsamości 8-chloroteofiliny sól addycyjną rozkłada się w temp. pokojowej 32% kwasem siarkowym. Otrzymany osad wolnej 8-chloroteofiliny (trudno rozpuszczalnej w wodzie) izoluje się przez odsączenie i po przemyciu i wysuszeniu bada się, oznaczając temp. topnienia i wykonując reakcję na ksantyny, a po mineralizacji przez stopienie z węglanem sodu, na obecność chlorowca.

Analiza ilościowa składników dimenhydrinatu wymaga także uprzedniego rozkładu soli addycyjnej i to w warunkach gwarantujących ilościowy przebieg hydrolizy oraz odpowiednią postać jej produktów. Produktów hydrolizy nie rozdziela się, ponieważ w zastosowanych metodach analizy ilościowej nie przeszkadzają sobie wzajemnie z powodu różnicy w charakterze chemicznym.

W celu oznaczenia zawartości difenhydraminy rozkład soli przeprowadza się, ogrzewając sproszkowaną masę tabletek z bezwodnym kwasem octowym przez 10 min na łaźni wodnej, chroniąc zawartość naczynia przed zawilgoceniem. Utworzony octan difenhydraminy oznacza się acydymetrycznie w środowisku bezwodnym techniką klasyfikacyjną.

W celu oznaczenia zawartości 8-chloroteofiliny rozkład soli addycyjnej wykonuje się, ogrzewając sproszkowaną masę tabletek z 25% wodorotlenkiem amonowym i z roztworem azotanu amonowego (w jakim celu?) przez 5 min na łaźni wodnej. Utworzony 8-chloroteofilinian amonowy oznacza się argentometrycznie metodą Volharda. Osad 8-chloroteofilinianu srebra (trwały w środowisku amoniakalnym, ale rozpuszczalny w kwasach) należy odsączyć przed wymaganiem w tej metodzie zakwaszeniem roztworu kwasem azotowym.

METHENAMINUM ET PHENYLIS SALICYLAS

METHENAMINI ET PHENYLIS SALICYLATIS TABULETTAE

Syn.: Urosal (Vis).

Skład: Methenamini (Urotropini) 0,3 g
Phenylis salicylatis (Saloli) 0,3 g
Massae tabulettae ad 0,7 g

Methenamine

Syn.: Heksametylenotetramina, Urotropina

Nazwa chemiczna: 1,3,5,7-Tetraazatrycyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan



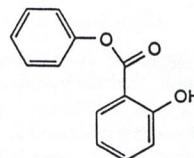
$C_6H_{12}N_4$

m.cz. 140,19

Phenylis salicylas

Syn.: Salolum

Nazwa chemiczna: Salicylan fenylu



$C_{13}H_{10}O_3$

m.cz. 214,24

Postać i właściwości. Białe tabletki o słabym charakterystycznym zapachu. Powinny zawierać nie mniej niż 95,0% i nie więcej niż 105,0% zadeklarowanej ilości metenaminy ($C_6H_{12}N_4$ - m.cz. 140,19) oraz zadeklarowanej ilości salicylanu fenylu ($C_{13}H_{10}O_3$ - m.cz. 214,24).

Preparat powinien odpowiadać wymaganiom monografii *Tabulettae* (FP VI str. 183).

Rozpuszczalność składników leczniczych. Metenamina łatwo rozpuszcza się w wodzie i etanolu, bardzo trudno w eterze etylowym. Salicylan fenylu bardzo łatwo rozpuszcza się w eterze etylowym, łatwo rozpuszcza się w etanolu, bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie.

Tożsamość

1. Około 0,05 g sproszkowanych tabletek ekstrahować 1 ml etanolu 95° i przesączyć. Przesącz odparować do sucha i dodać 0,5 ml 96% kwasu siarkowego; powstaje fioletowe zabarwienie - wstępna, orientacyjna próba na obecność związków fenolowych i substancji rozkładających się w środowisku kwaśnym z wydzieleniem aldehydu mrówkowego.

2. Około 0,5 g sproszkowanych tabletek wytrząsać z 20 ml wody i przesączyć. Osad pozostały na sączku rozpuścić w 5 ml metanolu i badać na obecność **salicylanu fenylu**:

a) do 1 ml roztworu dodać kroplę 5% roztworu chlorku żelazowego; powstaje fioletowe zabarwienie;
b) około 1 ml roztworu odparować na łaźni wodnej do sucha i dodać kilka kropli odczynnika Marquisa; występuje fioletowe zabarwienie;

c) do 1 ml roztworu dodać 1 ml wody i 1 ml 96% kwasu siarkowego, ogrzać; wydziela się zapach salicylanu metylu.

3. Przesącz wodny uzyskany w p. 2 badać na obecność **metenaminy**:

a) do 5 ml przesączu wodnego dodać 2 ml 16% kwasu siarkowego i ogrzać do wrzenia; wydziela się zapach aldehydu mrówkowego; następnie zalkalizować 15% roztworem wodorotlenku sodowego i ogrzać do wrzenia; wydziela się zapach amoniaku;

b) 1 ml przesączu wodnego odparować do sucha, dodać kilka kryształków kwasu salicylowego lub chromotropowego i 0,5 ml 96% kwasu siarkowego; powstaje fioletowe zabarwienie.

Zawartość

Metenamina

Odważyć dokładnie około 0,15 g sproszkowanych tabletek, przenieść do kolbki stożkowej pojemności 50 – 100 ml i ekstrahować 20 ml wody w ciągu 5 min. Następnie przesączyć do kolby stożkowej pojemności 200 – 300 ml, popłukując naczynie i sączek dwukrotnie wodą po 10 ml, dodać 25 ml roztworu kwasu siarkowego (0,05 mol/l) RM, kilka kawałków porcelanki i utrzymywać we wrzeniu do zaniku zapachu aldehydu mrówkowego; objętość płynu uzupełniać w razie potrzeby wodą do około 25 ml, nie dopuszczając do całkowitego odparowania wody. Roztwór ochłodzić i nadmiar kwasu siarkowego odmiareczkować roztworem wodorotlenku sodowego (0,1 mol/l) RM wobec czerwieni metylowej.

1 ml roztworu kwasu siarkowego (0,05 mol/l) RM odpowiada 0,003505 g metenaminy ($C_6H_{12}N_4$). Obliczyć procentową zawartość metenaminy w sproszkowanych tabletkach oraz zawartość metenaminy w tabletkce, przyjmując średnią masę tabletki = 0,70 g.

Salicylan fenylu

Odważyć dokładnie około 0,01 g sproszkowanych tabletek i przenieść do kolby miarowej pojemności 50 ml, dodać 20 ml metanolu i silnie wstrząsać 5 min, następnie uzupełnić metanolem do objętości 50 ml i wymieszać. Pobrać 2 ml klarownego roztworu preparatu i uzupełnić metanolem w kolbie miarowej do objętości 10 ml. Dokonać pomiaru absorbancji przy 242 nm lub 310 nm w warstwie o grubości 1 cm, stosując jako odnośnik metanol.

Obliczyć procentową zawartość salicylanu fenylu w sproszkowanych tabletkach oraz zawartość salicylanu fenylu w przeliczeniu na średnią masę tabletki według wzoru:

$$X = \frac{A_{310} \cdot R \cdot M}{a_{1\%}^{1\%} \cdot m} \quad (g)$$

gdzie R = krotność rozcieńczenia odważki

M = średnia masa tabletki = 0,70 g

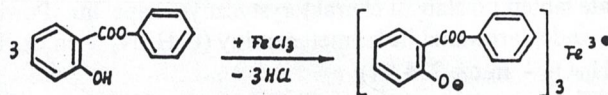
$a_{1\%}^{1\%}$ dla salicylanu fenylu = 664 (przy 242 nm) i 248 (przy 310 nm)

m = masa pobranej próbki (g)

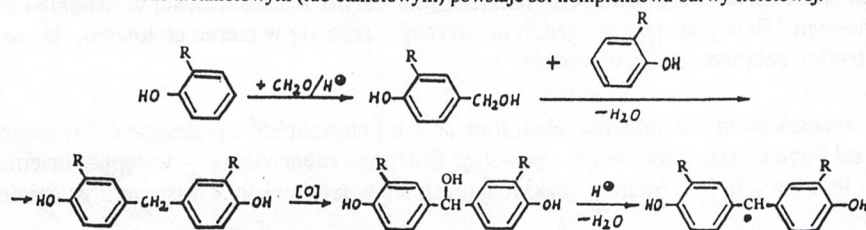
Działanie i zastosowanie. Przeciwbakteryjne na florę jelitową, drogi żółciowe i moczowe. Metabolit - kwas salicylowy działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo.

Właściwości składników warunkujące potrzebę lub brak potrzeby ich rozdziału.

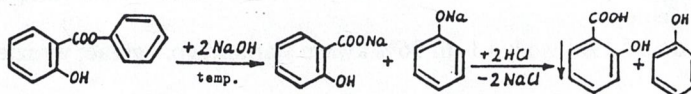
Salicylan fenylu jest estrem zawierającym wolną grupę fenolową, bardzo łatwo rozpuszcza się w eterze etylowym, łatwo w etanolu, bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie. Daje barwną reakcję grupy fenolowej z roztworem $FeCl_3$ i reakcje pierścienia aromatycznego fenoli, m.in. reakcję kondensacji z aldehydami. Jako ester łatwo hydrolizuje podczas ogrzewania z alkaliem, a po zakwaszeniu środowiska wydzielają się produkty hydrolizy: fenol (zapach) i kwas salicylowy (osad, który daje reakcję na salicylany). Jako ester ulega także reakcji transestryfikacji do łatwo lotnego produktu o charakterystycznym zapachu podczas ogrzewania ze stężonym kwasem siarkowym w roztworze metanolewym.



W roztworze metanolewym (lub etanolewym) powstaje sól kompleksowa barwy fioletowej.



W reakcji z aldehydami wobec 96% H_2SO_4 tworzy się pochodna difenyloketanu, która w środowisku stęż. H_2SO_4 łatwo utlenia się do fioletowo zabarwionego produktu o charakterze wolnorodnikowym.



Metenamina jest zasadą heterocykliczną łatwo rozpuszczalną w wodzie i bardzo trudno w eterze etylowym. Jej roztwór wodny (około 5%) wykazuje pH 8-9. Wytrąca osady z podstawowymi odczynnikami na zasady organiczne: z taniną, chlorkiem rtęciowym, kwasem pikrynowym. Słabo reaguje z odczynnikami Dragendorffa. Z roztworem azotanu srebra strąca białe osady: o składzie $2(CH_2)_6N_4 \cdot 3AgNO_3$ rozpuszczalny w nadmiarze metenaminy i w kwasie azotowym. Jest wrażliwa na czynniki hydrolityczne. W środowisku kwaśnym rozkłada się z wydzielaniem formaldehydu i utworzeniem soli amonowej, która po alkalizacji i ogrzaniu rozkłada się z wydzielaniem amoniaku. Obecność formaldehydu można wykazać reakcją barwną z fenolem, kwasem salicylowym lub kwasem chromotropowym.

Jak widać, obydwa składniki tabletek Urosal łatwo ulegają hydrolizie. Produkt hydrolizy metenaminy nie pozostaje obojętny wobec drugiego składnika leku. Fakt ten wykorzystuje się do wstępnej, orientacyjnej próby na obecność związków fenolowych i substancji wydzielających w środowisku kwaśnym aldehyd mrówkowy. Jest to jedyna próba, którą wykonuje się bez rozdziału składników. W celu dokładnego potwierdzenia tożsamości obydwu składników należy przeprowadzić ich rozdział, ponieważ badania opierają się m.in. na reakcjach charakterystycznych i właściwościach organoleptycznych (zapach) produktów hydrolizy i transestryfikacji. Wyniki tych badań będą jednoznaczne tylko po rozdziale składników.

Metody stosowane w analizie ilościowej salicylanu fenylu podyktowane są obecnością układu aromatycznego uaktywnionego przez grupę fenolową (metoda bromianometryczna, spektrofotometria w nadfiolecie) lub grupy karbonylowej (spektroskopopia w podczerwieni). Metoda bromianometryczna wymaga rozdziału składników. Salicylan fenylu ekstrahuje się eterem i oznacza bromianometrycznie po uprzedniej hydrolizie alkalicznej. Po zakwaszeniu środowiska bromowaniu ulegają obydwa produkty hydrolizy – kwas salicylowy i fenol, przy czym kwas salicylowy ulega dekarboksylacji, dając podobnie jak fenol trójbromopochodną. Spektrofotometryczna metoda oznaczania salicylanu fenylu w nadfiolecie i w podczerwieni nie wymaga rozdziału składników i odznacza się prostotą wykonania.

W analizie ilościowej metenaminy wykorzystuje się jej łatwość hydrolitycznego rozkładu w środowisku kwaśnym. Oparta o ten rozkład metoda alkacymetryczna wymaga rozdziału składników. Metenaminę izoluje się przez ekstrakcję wodą.