

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XV, 40

SECTIO D

1960

Z Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej  
w Lublinie

Kierownik: doc. dr farm. Henryk Nerlo

Władysława Barbara SYKUT

**Kulometryczne mikrooznaczanie chlorowodoru chininy**

**Кулометрическое микроопределение хлористоводородного хинина**

**Coulometric Microdetermination of Quinine Hydrochloride**

Chlorowodorek chininy jest oznaczany różnymi metodami. Do najczęściej stosowanych należy makro-metoda podana przez F. P. III (1). Polega ona na wyekstrahowaniu chloroformem ze środowiska alkalicznego wolnej zasady, oddestylowaniu rozpuszczalnika i zmiareczkowaniu mianowanym roztworem kwasu solnego lub, jak przy tabletkach, na oznaczeniu wagowym wolnej zasady.

Chlorowodorek chininy można również oznaczać argentometrycznie. Na skalę półmikro stosowane są metody kompleksometryczne. B. Buděšinský i E. Vaničková (2, 3) wytrącają w środowisku acetonowo-benzenowym połączenie chininy z chlorkiem miedziowym, otrzymany związek rozpuszczają w wodzie i oznaczają miedź kompleksometrycznie za pomocą ADTA lub też wytrącają połączenie chininy z jodobizmutynem potasu i nadmiar bizmutu oznaczają kompleksometrycznie.

Z oznaczeń półmikro i mikro A. Jindra i J. Pohorsky (4) używają ambrilitu IR-4B do wydzielenia wolnej zasady, którą miareczkują elektrometrycznie mianowanym roztworem kwasu solnego. Metodę amperometryczną stosuje J. Zyka (5). Miareczkowanie przeprowadza przy użyciu rtęciowej elektrody kroplowej kwasem fosforowolframowym.

Tadahiko-Ogawa (6) stosuje do oznaczeń amperometrycznych kwas krzemo-wolframowy. J. Zyka (7) bromuje chlorowodorek chininy stosując środowisko lodowatego kwasu octowego i brom w lodowatym kwasie octowym. Po kilkunastu minutach dodaje jodku potasu i miareczkuje mianowanym roztworem tiosiarczanu sodu. Oznacza w ten sposób od 10 do 100 mg chlorowodoru chininy, przy czym podaje, że przy bromowaniu przeszkadza dodatek wody.

Giovanna Fenech i Alessandro Tomassini (8) stosują do bromowania roztwór zawierający brom, pirydynę, kwas siarkowy i kwas octowy, po kilkunastu minutach dodają jodku potasu i miareczkują tiosiarczanem potasu. Oznaczają około 20 mg chininy i podają, że 1 mol chininy jest równoważny 4 atomom bromu. Oprócz wyżej zacytowanych stosowane są także metody oscylograficzne (9), fluorescencyjne (10) i inne (11, 12, 13).

W pracy niniejszej podano kulometryczną metodę oznaczania chlorowodoru chininy na drodze bromowania, za której pomocą oznaczono od 1 do 3 mg chlorowodoru chininy, uzyskując dokładność  $\pm 0,5\%$ . Opracowana metoda polega na bromowaniu chininy niewielkim nadmiarem bromu. Do wydzielania bromu i usuwania jego nadmiaru zastosowano podwójny układ pośredniczący wg Bucka i Swifta (14, 15). Układ ten w różnych modyfikacjach stosowany był także przez K. Kalinowskiego do oznaczania szeregu leków (16).

Do oznaczeń użyto aparatury opisanej w poprzedniej pracy (17), po wprowadzeniu następujących zmian: naczynko pomiarowe szklane o średnicy 4,5 cm zamknięto szczelnie korkiem igielitowym, w którym umieszczono elektrody wskaźnika, elektrodę platynową i jedno ramię klucza elektrolitycznego. Roztwór mieszano przy użyciu mieszadełka magnetycznego. Katodę umieszczono w oddzielnym naczynku połączonym kluczem elektrolitycznym, zawierającym agar nasycony bromkiem potasu. W naczynku znajdował się roztwór 2 n kwasu siarkowego.

Do oznaczeń użyto chlorowodoru chininy odpowiadającego wymaganiom F. P. III. Po wysuszeniu do stałego ciężaru w temperaturze nie wyższej niż  $100^{\circ}$  oznaczono w nim dla porównania wyników zawartość chininy metodą F. P. III. Z tego preparatu odważano z dokładnością do 0,2 mg w zamkniętym naczynku różne ilości (np. 0,2118 g, 0,1534 g) i rozpuszczano w wodzie świeżo destylowanej, w kolbach miarowych jenajskich o pojemności 1000 ml. Do oznaczeń wkraplano roztwór z pipety wykalibrowanej o pojemności 4,981 ml w  $20^{\circ}\text{C}$ . Stosowano elektrolit podstawowy zawierający w 1000 ml w przybliżeniu 1 M kwasu solnego, 0,1 M bromku potasu i 0,02 M pięciowodnego siarczanu miedziowego (15). Przed przystąpieniem do pomiarów zbromowano korki igielitowe przez 24-godzinne zanurzenie w wodzie bromowej a następnie wymyło je wodą destylowaną.

Przystępując do oznaczenia, wlewano do naczynka pomiarowego 60 ml elektrolitu o wyżej podanym składzie. Pomiaru przeprowadzano przy stałym natężeniu prądu. Przed przystąpieniem do pomiarów wydzielano na anodzie przez 30 sek. brom a następnie zmieniano kierunek prądu i wiązano wydzielony brom, ustalając punkt końcowy. Do tak przygotowanego elektrolitu wprowadzano wykalibrowaną pipetą oznaczany roztwór i bromowano przy stałym natężeniu prądu, stosując od 10% do 20% nadmiaru bromu w stosunku do ilości stechiometrycznie potrzebnej, notując czas i natężenie prądu. Następnie wyłączano układ wskaźnikowy. Po 5 minutach włączano go ponownie i przystępowano do kulometrycznego oznaczania nadmiaru bromu, zmieniając kierunek prądu, notując jego natężenie i czas przepływu (tab. 1).

TABELA POMIARÓW DLA  $C_{20}H_{21}O_2N_2HCl$ 

1 Nr	2 Czas $t_1$ wydzielania bromu w sek.	3 Czas odcze- kiwania w sek.	4 Czas $t_2$ wią- zania nadm. bromu w sek.	5 $t_1 - t_2$	6 Natęże- nie prądu w mA	7 Oznaczono metodą kulometr. w mg.	8 Pobrano do oznaczenia w mg.	9		11 Oznaczono metodą F. P. III w mg.	
								Różnica			
								w mg.	w %		
1	135,2	300,0	22,8	112,4	5,0	1,0508	1,0549	-0,0041	-0,39	1,04963	
2	135,0	300,0	22,4	112,6	5,0	1,0526	1,0549	-0,0023	-0,2	1,04963	
3	145,0	300,0	32,0	113,0	5,0	1,0564	1,0549	+0,0015	+0,10	1,04963	
4	255,2	300,0	29,8	225,4	5,0	2,1072	2,1098	-0,0026	-0,1	2,09925	
5	255,0	300,0	30,0	225,0	5,0	2,1035	2,1098	-0,0063	-0,3	2,09925	
6	255,0	300,0	30,1	224,8	5,0	2,1016	2,1098	-0,0082	-4,2	2,09925	
7	315,0	300,0	30,0	285,0	5,0	2,664	2,659	+0,005	+0,18	2,6457	
8	316,0	300,0	32,0	284,0	5,0	2,651	2,659	-0,008	-0,31	2,6457	
9	315,0	300,0	30,8	284,2	5,0	2,6569	2,659	-0,0021	-0,09	2,6457	
10	300,0	300,0	34,8	265,2	5,0	2,47935	2,4905	-0,0112	-0,45	2,47805	
11	300,0	300,0	34,0	266,0	5,0	2,4868	2,4905	-0,0037	-0,15	2,47805	
12	300,0	300,0	33,4	266,6	5,0	2,49245	2,4905	+0,00194	+0,09	2,47805	

U w a g a: Wynik porównawczy F. P. III przeliczony jest na równorzędną zawartość pipety. Według oznaczeń F. P. III chlorowodorek chininy wysuszony do stałej wagi zawiera 99,5%  $C_{20}H_{21}O_2N_2HCl$ . Wynik ten jest średnią z 5 oznaczeń. Ponieważ według obliczeń F. P. III wynik otrzymuje się dla  $C_{20}H_{21}O_2N_2$  ilość  $C_{20}H_{21}O_2N_2HCl$  przeliczono stechiometrycznie.

Dla kontroli dokładności wskazań punktu końcowego, jak również szczelności naczynka, przeprowadzano, po wstępnym wydzieleniu i związaniu wydzielonego bromu, ślepe próby kontrolne bez roztworu oznaczanego, stosując czas wydzielenia bromu, czas odczekiwania i natężenie prądu takie same jak przy odpowiedniej oznaczanej próbce. Stwierdzono prawidłowe funkcjonowanie układu; czasy generacji i redukcji bromu, przy tym samym natężeniu prądu nie różniły się więcej niż  $\pm 0,2\%$ . Wyznaczono równoważniki chemiczne:

$$E \text{ dla } C_{20}H_{24}O_2N_2HCl \cdot 2 H_2O = \frac{C_{20}H_{24}O_2N_2HCl \cdot 2H_2O}{2} = \frac{396,9}{2} = 198,45$$

$$E \text{ dla } C_{20}H_{24}O_2N_2HCl = \frac{C_{20}H_{24}O_2N_2HCl}{2} = \frac{360,868}{2} = 180,434$$

$$E \text{ dla } C_{20}H_{21}O_2N_2 = \frac{C_{20}H_{21}O_2N_2}{2} = \frac{324,403}{2} = 162,2015$$

Zawartość preparatu w oznaczanej próbce wyliczano ze wzoru:

$$m = \frac{E}{F} \cdot (t_1 - t_2) \cdot i$$

gdzie:  $m$  — ilość oznaczanej substancji w gramach,  $E$  — równoważnik chemiczny substancji,  $t_1$  — czas generacji bromu w sekundach,  $t_2$  — czas wiązania nadmiaru bromu w sekundach,  $i$  — natężenie prądu w amperach,  $F$  — stała Faradaya 96 000 kulombów międzynarodowych.

#### WNIOSKI

1. Opracowana metoda pozwala na szybkie oznaczenie miligramowych ilości chininy przy pomocy prostej aparatury kulometrycznej. Oznaczeniu przeszkadzają inne substancje reagujące z bromem.
2. W porównaniu z metodą farmakopealną daje ona co najmniej 10-krotną oszczędność czasu a ponadto nie wymaga stosowania roztworów mianowanych.
3. Jak wykazały wyniki pomiarów, dokładność mikrooznaczeń nie ustępuje makrooznaczeniom.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Farmakopea Polska, Państwowe Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 1954, ss. 148.
2. Buděšínsky B., Vaníčková E.: Komplexometrické titrace ve farmaceutické analýse. XIV. Českoslov. Farmac. 5, 77—80, 1956.
3. Buděšínsky B., Vaníčková E.: Komplexometrické titrace ve farmaceutické analýse. XV. Českoslov. Farmac. 5, 277—279, 1956.

4. Jindra A., Pohorsky J.: (J. of Pharmacy 2, 361, 1950). Ref; Eine kurze Notitz über die Bestimmung von Alkaloiden durch Ionenaustausch. Z. anal. Chem. 134, 397, 1951.
5. Zyka J.: Polarometrische Titrationsen der N-haltigen organischen Basen mit Hilfe von Heteropolysauren und Nitroverbindungen. Pharmazie. 10, 170—180, 1955.
6. Tadahiko Ogawa (Nippon Kagaku Zasshi 77, 535—537, 1956). Ref: Amperometric determination of small amounts of alkaloids. Chem. Abstr. 51, 18487 g. 1957.
7. Zyka J.: Brom im Eisessig als Masslösung. Pharmazie. 9, 812—814, 1954.
8. Fenech G., Tomassini A.: (Boll. chim. farm. 92, 327—331, 1953. Ref: Determination of quinine in commercial tablets. Chem. Abstr. 48, 1632 g, 1954.
9. Molnar L., Molnarova: (Chem. zvesti 11, 259—266, 1957). Ref: Oscillographic and polarographic determination of quinine alkaloids. Chem. Abstr. 51, 17102 f, 1957.
10. Carlos Santos Cardoso: (Congr. Luso-Espan. farm.) II Congr., 2, Ia Sec., 472—475, 1952. Ref: Determination of quinine salts by a fluorescent method. Chem. Abstr. 48, 13784 h, 1954.
11. Borgwardt G.: Die Nitranilsäure — ein weiteres Reagens zur Bestimmung von Alkaloiden. Pharmazie. 11, 337—339, 1956.
12. Sjöstrom Eero, Rittner W.: Eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Alkaloidsalze durch Kationenaustausch und nachfolgende komplexometrische Titration. Z. anal. Chem. 153, 321—324, 1956.
13. Besson S., Brignon J. J.: (Bull. soc. sci. Nancy 12. 61 — 5. 1953). Ref: The determination of alkaloids by means of metallic iodides particularly antimony iodide. Chem. Abstr. 50, 12404 a, 1956.
14. Buck R. P., Swift E. H.: Coulometric Titration of Aniline (Use of Copper II) and Bromide as Dual Intermediates. Anal. Chem. 24, 499—501, 1952.
15. Lingane J. J.: Electroanalytical Chemistry, Interscience Publishers, Inc. New York 410—411, 1953.
16. Kalinowski K., Piotrowska A.: Kulometryczne oznaczenie nipaginy A i salolu przy zastosowaniu układu soli miedziowych i bromków jako podwójnego pośrednika. Acta Pol. Pharm. 1, 321—325, 1958.
17. Sykut W. B.: Kulometryczne mikrooznaczenie antypiryny. Acta Pol. Pharm. 1, 21—23, 1959.

---

### Р Е З Ю М Е

В настоящей работе автором разработан кулометрический метод определения миллиграммовых количеств хинина. Метод состоит в броминировании хинина избытком брома и последующем удалении этого избытка после окончания реакции. Для выделения и связывания избытка брома применена двойная система посредников по Buck и Swift.

Автором представлены результаты 12 количественных определений хлористоводородного хинина в границах от 1 до 3 мг. Получена точность  $\pm 0,5\%$ .

---

## SUMMARY

The author reports on the application of the coulometric method to the determination of milligram quantities of quinine. The method consists in brominating quinine with an excess of bromine and in removing that excess when the reaction has been finished. To remove and combine the excess of bromine, the double intermediary system according to Buck and Swift was used.

The paper contains the results of 12 determinations of quinine hydrochloride in quantities from 1 to 3 mg. The accuracy obtained was  $\pm 0.5$  per cent.