

ĆWICZENIE III ROK FARMACJI

ZANIECZYSZCZENIA

Zanieczyszczeniami są wszystkie składniki substancji farmaceutycznej, o budowie innej niż substancja właściwa.

Wymagania dotyczące zanieczyszczeń są zawarte w Farmakopei. Monografie farmakopealne zawierają minimalne wymagania dla danego środka farmaceutycznego, które powinny być spełnione bezpośrednio po zakończeniu procesu produkcyjnego oraz pod koniec okresu ważności produktu.

Podział zanieczyszczeń:

- Zanieczyszczenia produkcyjne – niespecyficzne. Źródłem mogą być surowce i rozpuszczalniki użyte w procesie syntezy, aparatura, pomieszczenie fabryczne.
- Zanieczyszczenia degradacyjne – specyficzne. Źródłem mogą być związki uboczne, powstające w procesie produkcji lub produkty rozkładu substancji czynnej, mogące powstawać w wyniku długotrwałego lub niewłaściwego przechowywania. Na proces ten mają wpływ czynniki zewnętrzne: światło, temperatura, wilgotność powietrza.

Zanieczyszczenia występujące w substancji mogą:

- nie posiadać samoistnego działania farmakologicznego
- wykazywać działanie zbliżone do działania substancji czynnej
- posiadać działanie farmakologiczne korzystniejsze od substancji czynnej.

Zanieczyszczenia nie mogą:

- wykazywać żadnego działania szkodliwego dla organizmu.

WYGLĄD ROZTWORU

Jedną z metoda badania jakości substancji (CZYSTOŚCI) jest badanie wyglądu roztworu. Badanie wykonuje się według opisu w monografii farmakopealnej.

Probówki używane do badań porównawczych są wzajemnie dobrze dobranymi probówkami z bezbarwnego szkła o jednakowej wewnętrznej średnicy. Dno jest przezroczyste i płaskie. warstwę płynu obserwuje się z góry wzdłuż pionowej osi na białym tle, lub jeżeli to konieczne, na czarnym tle. Badanie wykonuje się w świetle rozproszonym.

Przyjmuje się, że używa się probówek o wewnętrznej średnicy 16 mm. Mogą być również stosowane probówki o większej średnicy wewnętrznej, lecz objętość badanego płynu musi być wówczas większa tak, aby głębokość płynu w probówkach nie była mniejsza niż taka jaka byłaby przy użyciu płynu i probówek o wewnętrznej średnicy 16 mm.

Do oceny wyników stosuje się porównanie z roztworami wzorcowymi lub porównawczymi. Roztwory wzorcowe lub porównawcze zawierają dopuszczalną, ściśle określoną ilość danego zanieczyszczenia.

Roztwór jest bezbarwny, jeżeli ma wygląd wody od lub rozpuszczalnika albo jego zabarwienie jest mniej intensywne niż zabarwienie roztworu porównawczego B9.

Metoda I

Używając identycznych bezbarwnych, przezroczystych probówek wykonanych z obojętnego szkła o średnicy zewnętrznej 12 mm, porównać 2,0 ml badanego płynu z 2,0 ml wody OD lub rozpuszczalnika albo roztworu porównawczego podanego w monografii (tabela roztworów porównawczych). Zabarwienie porównać w rozproszonym świetle dziennym, oglądając horyzontalnie na białym tle.

Metoda II

Używając identycznych bezbarwnych przezroczystych probówek płaskodennych wykonanych z obojętnego szkła o średnicy wewnętrznej od 15 mm do 25 mm porównać płyn badany z wodą OD lub rozpuszczalnika albo roztworu porównawczego podanego w monografii (tabela roztworów porównawczych). Grubość warstwy powinna wynosić 40 mm. Zabarwienie porównać w rozproszonym świetle dziennym, oglądając z góry na białym tle.

Odczynniki:

Roztwór żółty. Rozpuścić 46g *chlorku żelaza (III) OD* w około 900 ml mieszaniny 25 ml *kwasu solnego OD* i 975 ml *wody OD*, i uzupełnić taka sama mieszaniną do 1000,0 ml. Miareczkować i doprowadzić roztwór do zawartości 45,0 mg $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ w 1 ml, dodając taką samą kwasową mieszaninę. Chronić roztwór od światła.

Miareczkowanie. Odmierzyć 10,0 ml roztworu do kolby stożkowej pojemności 250 ml z korkiem szklanym ze szlifem, dodać 15 ml *wody OD*, 5 ml *kwasu solnego OD* i 4g *jodku potasu OD*, zamknąć kolbkę i pozostawić 15 min w ciemnym miejscu. Po tym czasie dodać 100 ml *wody OD*. Miareczkować uwolniony jod roztworem *tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM*, dodając pod koniec miareczkowania 0,5 ml roztworu *skrobi OD* jako wskaźnika.

1 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 27,03 mg $FeCl_3 \cdot 6H_2O$

Roztwór czerwony. Rozpuścić 60 g *chlorku kobaltu (II) OD* w około 900 ml mieszaniny 25 ml *kwasu solnego OD* i 975 ml *wody OD*, i uzupełnić taka sama mieszaniną do 1000,0 ml. Miareczkować i doprowadzić roztwór do zawartości 59,5 mg $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ w 1 ml, dodając taką samą kwasową mieszaninę.

Miareczkowanie. Odmierzyć 5,0 ml roztworu do kolby stożkowej pojemności 250 ml z korkiem szklanym ze szlifem, dodać 5 ml rozcieńczonego roztworu nadtlenu wodoru OD i 10 ml roztworu *wodorotlenku sodu OD* (300 g/l). Utrzymywać 10 minut w łagodnym wrzenia, pozostawić do ochłodzenia, dodać 60 ml rozcieńczonego *kwasu siarkowego OD* i 2 g *jodku potasu OD*. Zamknąć kolbę i rozpuścić osad łagodnie mieszając. Miareczkować uwolniony jod roztworem *tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM*, dodając pod koniec miareczkowania 0,5 ml roztworu *skrobi OD* jako wskaźnika. Punkt końcowy jest osiągnięty, gdy roztwór zmienia zabarwienie na różowe.

1 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 23,79 mg $CoCl_2 \cdot 6H_2O$

Niebieski roztwór podstawowy. Rozpuścić 63 g *siarczanu miedzi (II) OD* w około 900 ml mieszaniny 25 ml *kwasu solnego OD* i 975 ml *wody OD*, i uzupełnić taka sama mieszaniną do 1000,0 ml. Miareczkować i doprowadzić roztwór do zawartości 62,4 mg $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ w 1 ml, dodając taką samą kwasową mieszaninę.

Miareczkowanie. Odmierzyć 10,0 ml roztworu do kolby stożkowej pojemności 250 ml z korkiem szklanym ze szlifem, dodać 50 ml *wody OD*, 12 ml rozcieńczonego *kwasu octowego OD* i 3 g *jodku potasu*. Miareczkować uwolniony jod roztworem *tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM*, dodając pod koniec miareczkowania 0,5 ml roztworu *skrobi OD* jako wskaźnika. Punkt końcowy jest osiągnięty, gdy roztwór zmienia zabarwienie na słabo jasnobrunatne.

1 ml roztworu tiosiarczanu sodu (0,1 mol/l) RM odpowiada 24,97 mg $CuSO_4 \cdot 5H_2O$

Roztwory wzorcowe

Używając 3 roztworów podstawowych przygotować 5 następujących roztworów wzorcowych:

Tabela: Roztwory wzorcowe

Roztwór wzorcowy	Objętość w mililitrach			
	Roztwór żółty	Roztwór czerwony	Roztwór niebieski	Kwas solny (10 g/l HCl)
B (brunatny)	3,0	3,0	2,4	1,6
BŻ (brunatnożółty)	2,4	1,0	0,4	6,2
Ż (żółty)	2,4	0,6	0,0	7,0
ZŻ (zielonkawożółty)	9,6	0,2	0,2	0,0
C (czerwony)	1,0	2,0	0,0	7,0

Roztwory porównawcze dla metody I i II

Używając 5 roztworów podstawowych przygotować następujące roztwory porównawcze:

Tabela Roztwory porównawcze B

Roztwór odniesienia	Objętość w mililitrach	
	Roztwór wzorcowy BŻ	Kwas solny (10 g/l HCl)
B ₁	75,0	25,0
B ₂	50,0	50,0
B ₃	37,5	62,5
B ₄	25,0	75,0
B ₅	12,5	87,5
B ₆	5,0	95,0
B ₇	2,5	97,5
B ₈	1,5	98,5
B ₉	1,0	99,0

Tabela Roztwory porównawcze BŻ

Roztwór odniesienia	Objętość w mililitrach	
	Roztwór wzorcowy BŻ	Kwas solny (10 g/l HCl)
BŻ ₁	100,0	0,0
BŻ ₂	75,0	25,0
BŻ ₃	50,0	50,0
BŻ ₄	25,0	75,0
BŻ ₅	12,5	87,5
BŻ ₆	5,0	95,0
BŻ ₇	2,5	97,5

Tabela Roztwory porównawcze Ż

Roztwór odniesienia	Objętość w mililitrach	
	Roztwór wzorcowy Ż	Kwas solny (10 g/l HCl)
Ż ₁	100,0	0,0
Ż ₂	75,0	25,0
Ż ₃	50,0	50,0
Ż ₄	25,0	75,0
Ż ₅	12,5	87,5
Ż ₆	5,0	95,0
Ż ₇	2,5	97,5

Tabela Roztwory porównawcze ZŻ

Roztwór odniesienia	Objętość w mililitrach	
	Roztwór wzorcowy BŻ	Kwas solny (10 g/l HCl)
ZŻ ₁	25,0	75,00
ZŻ ₂	15,0	85,0
ZŻ ₃	8,5	91,5
ZŻ ₄	5,0	95,0
ZŻ ₅	3,0	97,0
ZŻ ₆	1,5	98,5
ZŻ ₇	0,75	99,25

Tabela **Roztwory porównawcze C**

Roztwór odniesienia	Objętość w mililitrach	
	Roztwór wzorcowy BŻ	Kwas solny (10 g/l HCl)
C ₁	100,0	0,0
C ₂	75,0	25,0
C ₃	50,0	50,0
C ₄	37,5	62,5
C ₅	25,0	75,0
C ₆	12,5	87,5
C ₇	5,0	95,0

CHLORKI – Oznaczanie graniczne zanieczyszczeń

Do 15 ml podanego roztworu dodać 1 ml *rozcieńzonego kwasu azotowego OD* i przenieść mieszaninę do probówki zawierającej 1 ml *roztworu azotanu srebra OD2*.

Przygotować wzorzec w taki sam sposób, używając 10 ml *roztworu wzorcowego chlorku (5 µg Cl/ml)* i 5 ml *wody OD*.

Obserwować probówki z boku na czarnym tle.

Po 5 min w miejscu bez dostępu światła opalizacja roztworu badanego nie może być intensywniejsza niż opalizacja wzorca.

Kwas azotowy rozcieńczony OD (*Nitric acid, dilute*)

Zawiera około 125 g/L HNO₃ (m. cz. 63,0)

Uzupełnić 20 g *kwasu azotowego OD* (zawartość 63,0% (m/m) do 70% (m/m) *wodą OD* do 100 ml.

Srebra azotanu roztwór OD2 (*Silver nitrate solution R2*)

Roztwór 17 g/L

Roztwór wzorcowy chlorków (5µg Cl/ml) OD [*Chloride standard solution (5 ppmCl)*]

Bezpośrednio przed użyciem, rozcieńczyć 100-krotnie *wodą OD* roztwór zawierający chlorek sodu OD, w ilości równoważnej 0,824 g NaCl w 1000,0 ml.

SUBSTANCJE DO ĆWICZENIA BARWA ROZTWORU

1. Acidum acetylosalicylicum - (podręcznik)	Kwas acetyloasacylowy	str.187
2. Acidum ε-aminocapronicum - (podręcznik)	Kwas aminokapronowy odważamy 1,0 g i rozpuszczamy w 5 ml	str.243
3. Acidum ascorbicum - (podręcznik)	Kwas askorbowy	str.315
4. Acidum citricum (podręcznik)	Kwas cytrynowy	str. 191
5. Barbitalum -	Barbital	Monografia w ćwiczeniu
6. Ethylis parahydroksybenzoas (podręcznik)	Etylu parahydroksybenzoesan	str.269
7. Methylis parahydroksybenzoas (podręcznik)	Metylu parahydroksybenzoesan	str.273
8. Natrii benzoas (podręcznik)	Sodu benzoesan odważamy 1,0 g i rozpuszczamy w 10 ml	str.218
9. Procaini hydrochloridum (podręcznik)	Prokainy chlorowodorek	str.520
10. Sulfacetamidum natrium (podręcznik)	Sulfacetamid sodowy	str.355

SUBSTANCJE DO ĆWICZENIA CHLORKI

1. Acidum salicylicum (podręcznik)	kwasy salicylowy	str.	197
2. Acidum tartaricum (podręcznik)	Kwas winowy	str.	199
3. Mesalazinum (podręcznik)	Mesalazyna	str.	251
4. Natrii salicylas (podręcznik)	Sodu salicylan	str.	216
5. Phenylis salicylas (podręcznik) chlorki	Fenylu salicylan	str.	277
6. Phenylis salicylas zanieczyszczony chlorkami			

BARBITALUM

Barbital

*Barbital**

C₈H₁₂N₂O₃

m.cz. 184,2

DEFINICJA

Barbital zawiera nie mniej niż 99,0% i nie więcej niż 101,0% 5,5-dietylopirymidyno-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, w przeliczeniu na wysuszona substancję.

WŁAŚCIWOŚCI

Biały lub prawie biały krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy, trudnorozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne we wrzącej wodzie i etanolu (96%). Substancja tworzy z wodorotlenkami, węglanami litowców i wodorotlenkiem amonowym związku nierozpuszczalne w wodzie.

TOZSAMOŚĆ

Tożsamość pierwsza: A, B

Tożsamość druga: A, C, D

- A. Oznaczyć temperaturę topnienia substancji badanej (2.2.14). Zmieszać równe części substancji badanej i *barbitalu CSP* i oznaczyć temperaturę topnienia mieszaniny. Różnica pomiędzy temperaturami topnienia (w temperaturze ok. 190°C) jest nie większa niż 2°C.
- B. Wykonać badanie metodą absorpcyjnej spektrofotometrii w podczerwieni (2.2.24), porównując z widmem *barbitalu CSP*.
- C. Wykonać badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej (2.2.27), używając płytki pokrytej *żelem krzemionkowym GF₂₅₄ OD*
Roztwór badany. Rozpuścić 75 mg substancji badanej w *etanolu (96%) OD* i uzupełnić takim rozpuszczalnikiem do 25 ml
Roztwór porównawczy: Rozpuścić 75 mg *barbitalu CSP* w *etanolu (96%) OD* i uzupełnić takim rozpuszczalnikiem do 25 ml
Nanieść oddzielnie na płytkę po 10µl każdego roztworu. Chromatogramy rozwinać na odległość 18 cm używając dolnej warstwy mieszaniny 5 objętości stężonego wodorotlenku amonowego OD, 15 objętości etanolu (96%) OD i 80 objętości chloroformu OD. Obejrzeć natychmiast w nadfiolecie przy 254 nm. Plama główna na chromatogramie roztworu badanego wykazuje położenie i wielkość zgodnie z plamą zgodną główną na chromatogramie roztworu porównawczego.
- D. Substancja badana wykazuje reakcję na barbiturany z niepodstawionym azotem (2.3.1, reakcja Parriego)

BADANIA

Wygląd roztworu . Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w mieszaninie 4 ml rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu OD i 6 ml wody OD. Roztwór jest przezroczysty , a jego zabarwienie nie jest intensywniejsze niż zabarwienie roztworu porównawczego Ż₆ (2.2.2 metoda II).

Kwasowość. Utrzymywać 2 min we wrzeniu 1,0 g substancji badanej z 50 ml *wody OD*, pozostawić do ochłodzenia i przesączyć. Do 10 ml przesączu dodać 0,15 ml roztworu

czzerwieni metylowej OD. Roztwór jest pomarańczowożółty. Do zmiany zabarwienia roztworu na czysto żółty zużywa się nie więcej niż 0,1 ml roztworu *wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM*.

Substancje pokrewne. Wykonać badanie metoda chromatografii cienkowarstwowej (2.2.27), używając płytki pokrytej *żelem krzemionkowym GF₂₅₄ OD*

Roztwór badany. Rozpuścić 1,0 g substancji badanej w *etanolu (96%) OD* i uzupełnić takim rozpuszczalnikiem do 100 ml.

Roztwór porównawczy. Uzupełnić 0,5 ml roztworu badanego *etanolem (96%) OD* do 100 ml.

Nanieść oddzielnie na płytkę po 20µl każdego roztworu. Chromatogramy rozwinąć na odległość 15 cm używając dolnej warstwy mieszaniny 5 objętości stężonego *wodorotlenku amonowego OD*, 15 objętości *etanolu (96%) OD* i 80 objętości *chloroformu OD*. Obejrzyć natychmiast w nadfiolecie przy 254 nm. Spryskać odczynnikiem *difenylokarbazonu rtęci OD*. Pozostawić płytkę do wysuszenia na powietrzu i spryskać świeżo przygotowanym etanolem roztworem *wodorotlenku potasu OD* rozcieńczonym 1:5 *etanolem (96%) wolnym od aldehydów OD*. Ogrzewać 5 min w temperaturze od 100°C do 105°C i natychmiast badać. Po obejrzeniu w nadfiolecie i po spryskaniu, żadna plama na chromatogramie roztworu badanego, poza plamą główną nie jest intensywniejsza niż plama na chromatogramie roztworu porównawczego (0,5%).

Strata masy po suszeniu (2.2.32). Nie więcej niż 0,5%; po suszeniu 1,00 g substancji badanej w suszarce w temperaturze 105°C.

Popiól siarczanowy (2.4.14.). Nie więcej niż 0,1%; do wykonania badania użyć 1,0 g substancji badanej.

ZAWARTOŚĆ

Rozpuścić 85,0 mg substancji badanej w 5 ml *pirydyny OD*. Dodać 0,5 ml *roztworu tymoloftaleiny OD* i 10 ml roztworu azotanu srebra w *pirydynie OD*. Miareczkować *etanolem roztworem wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM* do czysto niebieskiego zabarwienia. Wykonać ślepa. próbę.

1 ml *etanolewego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 mol/l) RM* odpowiada 9,21 mg barbitalu $C_8H_{12}N_2O_3$