

Z Zakładu Chemii Nieorganicznej  
Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Lublinie  
Kierownik: prof. dr Andrzej Waksmundzki

HENRYK ROMANOWSKI

**Wykrywanie i ilościowe oznaczanie dwuetyloamidu kwasu nikotynowego (kardiamidu, koraminy) w recepturze metodą kolorymetryczną**

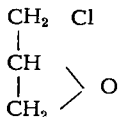
**Обнаруживание и количественное обозначение диэтиламида никотиновой кислоты (кардиамида, кораминна) в рецептуре колориметрическим методом**

**Detection and quantitative determination of diethylamide of nicotinic acid (cardiamide, coramine) in prescriptions by the colorimetric method**

Dwuetyloamid kwasu nikotynowego (kardiamid, koramina, stiminol, dynacoryl, eucoran) obecnie najczęściej nazywany kardiamidem, otrzymany w roku 1902 (Weil — 1937) i wprowadzony do leczenia w roku 1924 (Klosa — 1952) szybko znalazł szerokie zastosowanie terapeutyczne i analityczne. Działa on na ośrodkowy układ nerwowy, na mięśnie gładkie, na mięsień sercowy, jako lek pobudzający ośrodek oddechowy (Supniewski — 1947), również jest odczynnikiem na jony  $Co^{2+}$  i  $Cu^{2+}$  (Welcher — 1947).

Próby na tożsamość dwuetyloamidu kwasu nikotynowego i sposób jego ilościowego oznaczania podane są przez lekospis radziecki (Gossudarstwiennaja Farmakopieja S.S.S.R. VIII — 1949), Sienowa (1950, 1952), Modrzejewskiego (1949), a także są zawarte w Materiałach do Farmakopei Polskiej III (Farmacja Polska — 1952). Próby te jednak nie są specyficzne dla dwuetyloamidu kwasu nikotynowego, nie mogą więc być stosowane do jego jakościowego i ilościowego oznaczania w recepturze. Można się bowiem było o tym przekonać, po zastosowaniu prób z siarczanem miedzi, tanią i na zapach dwuetyloaminy.

Do wykrywania i oznaczania ilościowego dwuetyloamidu kwasu nikotynowego w recepturze metodą kolorymetryczną zastosowano barwną reakcję opracowaną przez W a k s m u n d z k i e g o i R o m a n o w s k i e g o (1954), zachodzącą między epichlorhydrną



Do badań przygotowano leki (mikstury i krople) według przepisów lekarzy, zawierające w miksturze przeciętnie od 3,0 do 10,0 g, a w kroplach przeciętnie od 5,0 do 10,0 g dwuetyloamidu kwasu nikotynowego oraz te same mikstury i krople tylko bez dwuetyloamidu kwasu nikotynowego.

### Badania jakościowe

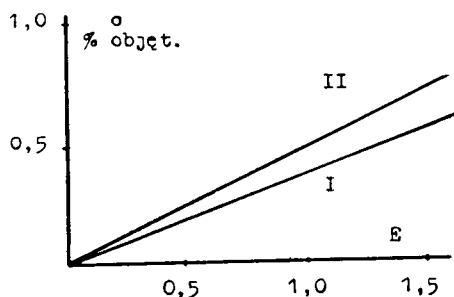
Pobierano 5,0 ml. mikstury względnie 0,5 ml. kropli do kolbki miarowej o pojemności 50,0 ml, dodawano 0,2—0,5 ml. epichlorhydrny i dopełniano spirytusem 95% do kreski (50,0 ml). Następnie całą zawartość po dokładnym wymieszaniu przeniesiono ilościowo do kolbki stożkowej, którą, szczelnie zaopatrzoną w chłodnicę zwrotną względnie w wąską chłodnicę powietrzną, ogrzewano na łaźni wodnej w temperaturze 60—70° przez 6—8 godzin.

We wszystkich badanych próbach, zawierających dwuetyloamid kwasu nikotynowego, roztwory w kolbkach zabarwiły się na kolor czerwony, świadczący o obecności tego związku. W celach sprawdzających i dla udowodnienia, że inne najczęściej stosowane składniki, towarzyszące dwuetyloamidowi kwasu nikotynowego w recepturze, nie reagują z epichlorhydrną, przeprowadzono jednocześnie tzw. ślepe próby z miksturami i kroplami uprzednio sporządzonymi bez dwuetyloamidu kwasu nikotynowego. Próby wykonane w takich samych warunkach, co poprzednie, dały wyniki ujemne.

### Oznaczenie ilościowe

Postępując w podobny sposób, jak przy badaniach jakościowych, można przeprowadzać oznaczenia ilości dwuetyloamidu kwasu nikotynowego w miksturach i kroplach. Dużym praktycznym udogodnieniem jest zastosowanie metody kolorymetrycznej podanej przez W a k s m u n d z k i e g o i R o m a n o w s k i e g o (1954),

która umożliwia porównanie zmian natężenia światła i barwy płynów (badanych i porównawczych). Metoda ta polega na pomiarze ekstynkcji (gęstości optycznej) — E badanych próbek i porównaniu ich z roztworami o takim samym składzie i rozcieńczeniu, jak roztwór badany, tylko bez odczynnika epichlorohydryny. Pomiarzy były dokonane w elektrofotokolorymetrze typu „Visomat” przy użyciu żółtych filtrów (krzywa II) i bez użycia filtrów (krzywa I), a stężenie „c” dwuetyloamidu kwasu nikotynowego odczytywano z uprzednio wykreślonej krzywej wzorcowej (ryc. 1).



W wypadku roztworów mętnych i opalizujących przed pomiarami przesączano zarówno roztwór badany jak i porównawczy. Załączona tabela ilustruje uzyskane wyniki analizy ilościowej.

Nr próbki	Zawartość dwuetyloamidu kwasu nikotynowego w badanej próbce (gramy)	Pomiary bez użycia filtrów			Pomiary z użyciem żółtych filtrów		
		E	Znaleziona ilość dwuetyloamidu kwasu nikotynowego (gramy)	Błąd w %	E	Znaleziona ilość dwuetyloamidu kwasu nikotynowego (gramy)	Błąd w %
1	0,0230	0,15	0,0205	+ 12,95	0,10	0,0265	+ 12,95
2	0,0268	0,17	0,0299	+ 11,56	0,115	0,03025	+ 12,87
3	0,0265	0,165	0,02915	+ 10,00	0,115	0,03052	+ 15,17
4	0,0283	0,18	0,03189	+ 12,33	0,12	0,03189	+ 12,33
5	0,03247	0,21	0,03715	+ 11,07	0,135	0,03687	+ 10,00
6	0,0268	0,17	0,0299	+ 13,24	0,115	0,03025	+ 12,87
7	0,00654	0,025	0,007134	+ 7,44	0,0275	0,00727	+ 9,47
8	0,0375	0,235	0,04184	+ 11,46	0,16	0,0424	+ 13,33
9	0,02954	0,185	0,03339	+ 13,03	0,125	0,03289	+ 11,34
10	0,03125	0,1975	0,0349	+ 11,36	0,135	0,0354	+ 11,27
11	0,04432	0,27	0,0477	+ 7,60	0,19	0,0487	+ 8,30
12	0,0268	0,17	0,0299	+ 13,24	0,115	0,03025	+ 12,87

Średni błąd zarówno w pomiarach bez użycia, jak i przy użyciu filtrów, waha się przeciętnie w granicach od +7% do +13%, co jest nie do przyjęcia w zwykłych oznaczaniach analitycznych. Jest on spowodowany użyciem do badań płynów zawierających dużą ilość składników, w większości przypadków barwnych, mętnych względnie powodujących zmętnienie lub opalizację. Otrzymane w naszych wynikach średni błąd (7—13%), jak wydaje się, nie jest przeszkodą do wysnuwania wniosków.

Jest rzeczą bardzo problematyczną, czy uzyska się lepsze wyniki ilościowe stosując obecnie praktykowaną metodę rozkładu dwuetyloamidu kwasu nikotynowego i odmiareczkowania dwuetyloaminy w tych samych warunkach i w tych samych próbach złożonych mikstur i kropli, zawsze trudnych do analizy w ogóle, a tym bardziej do analizy ilościowej.

Zastosowana przez nas metoda kolorymetryczna przy braku innych metod analizy recepturowej dwuetyloamidu kwasu nikotynowego, ze względu na swoją wybiórczość może mieć zastosowanie w aptecznych laboratoriach analitycznych.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Farmacja Polska, Vol. 8, str. 15, 1952.
2. Gosudarstwiennaja Farmakopieja S.S.S.R: VIII, Gosud: II zdat. Mied. Lit. Miedgiz, Moskwa, str. 130—131, 1952.
3. Kłosa J.: Entwicklung und Chemie der Heilmittel, Verlag Tecnik, Berlin, I, str. 272, 1952.
4. Młodziejewski F.: Ważniejsze środki lecznicze nie objęte F. P. II i sposoby ich badania, Farm. Inst. Wydawn. Nacz. Izby Aptek., Warszawa, str. 24—25, 1949.
5. Sienow P. Ł.: Farmaceutyczna Chimia, Gosud. Izd. Mied. Lit. Miedgiz, Moskwa, III, str. 358, 1950.
6. Sienow P. Ł.: Kurs farmaceutycznej chemii, Gosud. Izd. Mied. Lit. Miedgiz, Moskwa, str. 415—416, 1952.
7. Supniewski J.: Farmakologia, Wyd. Księg. Stefana Kamińskiego, Kraków, wyd. II, str. 262, 302, 306, 1947.
8. Waksmundzki A. i Romanowski H.: Acta Polon. Pharm., Vol. XI, str. 205—209, 1954.
9. Weil St.: Chemia organicznych środków leczniczych, Wydawn. Zakł. Narod. Im. Ossolińskich, Lwów, str. 420—421, 1937.
10. Welcher F. J.: Organic Analytical Reagents, D. Van Nostrand Company, Inc. New York, Tom III, str. 44—45, 1947.

## Р Е З Ю М Е

Автор применил цветную реакцию эпихлоргидрина с диэтиламидом никотиновой кислоты (кардиамид, корамин) для его качественного и количественного обозначения в рецептуре при помощи колориметрического метода нижеследующим образом: К 5,0 мл исследуемой микстуры или к 0,5 мл исследуемых капель вливают 0,2—0,5 мл эпихлоргидрина, разбавляют 95%-ым спиртом до 50 мл. Затем всю смесь подогревают в течение 6—8 часов в водной бане при температуре  $60^{\circ}$  —  $70^{\circ}\text{C}$  в конической колбе с плоско присоединенным к ней, обратным холодильником или узким воздушным холодильником. В случае наличия диэтиламида никотиновой кислоты в исследуемом растворе возникает красное окрашивание, интенсивность которого определялась при помощи электрофотоколориметра типа „Visomat”. На основании измеренной экстинкции  $E$  была обозначена с помощью предварительно градуированной образцовой кривой концентрация диэтиламида никотиновой кислоты в исследуемой микстуре или в исследуемых каплях.

## SUMMARY

The author used the colour reaction of epichlorhydrine with diethylamide of nicotinic acid (cardiamide, coramine) for its qualitative and quantitative determinations in prescriptions by the colorimetric method. 5 ml of a mixture or 0.5 ml of drops are treated with 0.2—0.5 ml of epichlorhydrine, and this is diluted with 95% of alcohol up to 50 ml. This mixture is heated for 6—8 hours in a water bath at 60—70° C in a cone flask tightly fitted with a return cooler or a narrow air-cooler. In the presence of cardiamide in the examined solutions there appears a red colour. The intensity of the colour is measured in Visomat's electrophotocolorimeter. On the basis of the calculated extinction E the concentration of cardiamide in the examined prescription has been determined and marked on an in advance calibrated standard curve.