
Zakład Analizy Leków. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Lech Przyborowski

Anna SMAJKIEWICZ, Lech PRZYBOROWSKI

**Oznaczanie bromku oksyfenoniowego w preparatach farmaceutycznych
z zastosowaniem elektrody jonoselektywnej**

Определение оксифенониового бромида в фармацевтических препаратах,
применяя ионоселективный электрод

Determination of Oxyphenonium Bromide in Pharmaceutical Preparations by Using
Ion-selective Electrode

Wśród syntetycznych środków parasympatykolytycznych szerokie zastosowanie terapeutyczne uzyskał bromek oksyfenoniowy (bromek estru metylodwuetyloamoniowy kwasu 2-fenilo-2-cykloheksylo-2-hydroksyoctowego), syn.: Antrenyl, Helkamon, Oxyphenon.

W leczeniu krajowym bromek oksyfenoniowy jest stosowany w postaci tabletek Spasmophen, zawierających 5 mg substancji czynnej, drażetek Spasmophen-duplex — dwuwarstwowych, o przedłużonym działaniu, zawierających łącznie 10 mg tej substancji, oraz tabletek Spasmo-bamat (wszystkie preparaty — „Polfa”), zawierających obok bromku oksyfenoniowego (5 mg) również Mepro-bamat (200 mg).

Piśmiennictwo dotyczące oznaczenia ilościowego bromku oksyfenoniowego datuje się od r. 1954 i obejmuje niewiele pozycji. Czystą substancję, jako sól czwartorzędowej zasady amoniowej, oznacza się (m. in. wg Farmakopei Polskiej IV) miareczkując kwasem nadchlorowym w środowisku bezwodnego kwasu octowego (z dodatkiem octanu rtęciowego). Do prostych sposobów objętościowego oznaczania należy również argentometryczne oznaczenie jonów Br^- metodą Mohra, Volharda lub Fajansa; odmienny wskaźnik (jony Cu^{2+} w obecności jodków i skrobi) przy argentometrycznym oznaczeniu bromku oksyfenoniowego zastosował Rzeszutko (8).

Na uwagę zasługują metody kolorymetryczne: błękit bromofenolowy w środowisku słabo zasadowym tworzy z oznaczaną substancją połączenie o zabarwieniu niebieskim, które ekstrahuje się dwuchloroetylenem z dodatkiem alkoholu izoamyłowego i mierzy absorbancją w tym rozpuszczalniku (5), albo ten sam kompleks, utworzony przy pH 5, ekstrahuje się chloroformem, rozkłada wodorotlenkiem sodowym, a uwolniony błękit bromofenolowy, nierozpuszczalny w chloroformie, oznacza się fotometrycznie w fazie wodnej (2), lub barwny kompleks powstały w reakcji z dwufenylotiokarbazonem rozpuszcza się w chloroformie (1). Metoda spektrofotometryczna w nadfiolecie uwzględnia możliwość obecności w bromku oksyfenoniowym jego produktu rozkładu (kwasu fenylocykloheksylohydroksyoctowego), który usuwa się przez ekstrakcję eterem etylowym, a absorbancję leku mierzy się przy 257 nm (3).

W niniejszej pracy * do oznaczania bromku oksyfenoniowego użyto jonoselektywną elektrodę bromkową. Dotychczas elektrody takie dość rzadko stosowano do oznaczania chlorowców w organicznych środkach leczniczych. Pungor i wsp., jako pierwsi, oznaczali w ten sposób leki zawierające jon chlorkowy (6, 7), a jon bromkowy oznaczyli w bromowodorku metylohomatropiny (7).

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Substancje analizowane, odczynniki, aparatura

Bromek oksyfenoniowy (subst. czysta) — prod. Starogardzkich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa”; badano wg FP IV i stwierdzono zgodność z wymaganiami. Tabletki Spasmophen po 0,005 g bromku oksyfenoniowego i Spasmophen-duplex po 0,010 g tegoż związku — prod. Pabianickich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa” (numery serii 040575 i 150276, odpowiednio). Tabletki Spasmobamat po 0,005 g bromku oksyfenoniowego i 0,2 g Meprobamatu — prod. Starogardzkich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa”, nr serii 31275.

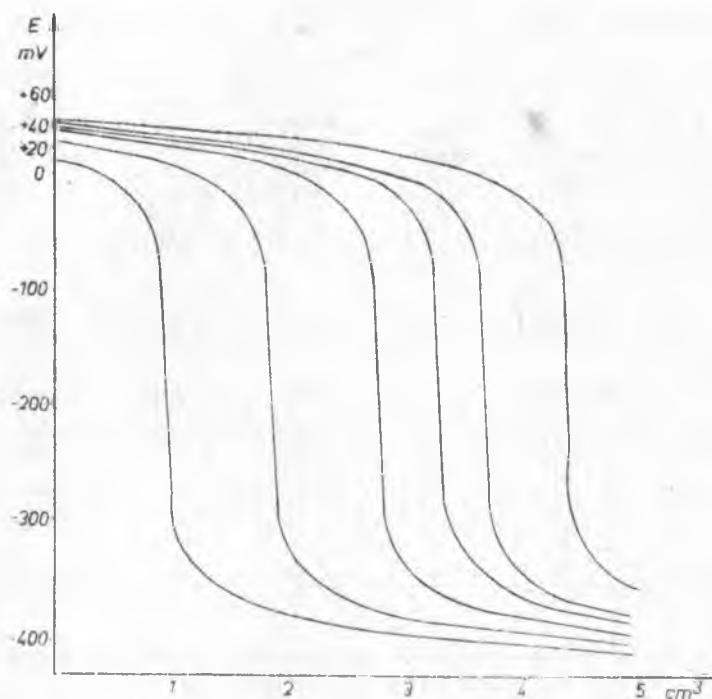
Odczynniki prod. Polskich Odczynników Chemicznych, Gliwice, w stopniu czystości cz.d.a. Miano roztworów standardowych (0,1 N i 0,01 N) $AgNO_3$ nastawiono za pomocą $NaCl$ cz.d.a.

Potencjometr typ PHM-22 z rozszerzaczem skali typ PHA-630 P — firmy Radiometer, Dania. Elektrody tej samej firmy: jonoselektywna bromkowa — Selectrode TM typ F 1022 Br i kalomelowa K-401. Mieszadło mechaniczne tej samej firmy, typ M 22. Mostek elektrolityczny z nasyconym roztworem KNO_3 . Biureta poj. 5 cm^3 z podz. 0,01 cm^3 .

* W części doświadczalnej uczestniczyła także T. Frańczak, wykonująca pracę dyplomową w Zakładzie Analizy Leków (r. 1976).

2. Metoda miareczkowania argentometrycznego z zastosowaniem elektrody jonoselektywnej

Odważki bromku oksyfenoniowego (subst. czystej) w ilości 40—200 mg (z dokł. 0,05 mg) rozpuszczano w 10 cm³ wody destylowanej, dodawano 5 cm³ 10% kwasu azotowego, dopełniano wodą destylowaną do objętości 50 cm³ i miareczkowano 0,1 N roztworem AgNO₃, stosując elektrodę bromkoselektywną jako wskaźnikową oraz kalomelową, połączoną z naczyniem do miareczkowania mostkiem z roztworem KNO₃, jako elektrodę porównawczą. Część z wykreślonych następnie krzywych miareczkowania potencjometrycznego przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Wykresy bezpośredniego potencjometrycznego oznaczania bromku oksyfenoniowego za pomocą 0,1 N roztworu AgNO₃ wobec jonoselektywnej elektrody bromkowej

Direct potentiometric determination of Oxyphenonium bromide using 0.1 N AgNO₃ solution, against bromide ion-selective electrode

Analogiczne miareczkowania wykonano dla miligramowych odważek (3,60—20,77 mg) bromku oksyfenoniowego przy użyciu 0,01 N roztworu AgNO₃. Precyzja oznaczeń w tym przypadku okazała się nie mniejsza niż dla dziesięciokrotnie większej skali metody. Statystyczną ocenę wyników podano w tab. 1.

Oznaczenie bromku oksyfenoniowego w tabletkach Spasmophen, Spasmophen-duplex i Spasmobamat wykonano bez oddzielania substancji ubocznych (wypełniających) masy tabletkowej oraz — w przypadku Spasmobamatu — drugiej substancji czynnej. Tabletki o oznaczonej średniej masie rozcierano dokładnie w moż-

dzierzu porcelanowym (o średnicy wewn. ok. 4 cm) i sporządzano takie odważki, aby zawartość bromku oksyfenoniowego w próbie wynosiła 4–20 mg, dodawano po 45 cm³ wody i 5 cm³ 10% kwasu i silnie mieszając mechanicznie (użycie mieszadła magnetycznego jest niewskazane, ponieważ utrudnia szybkie ustalenie się potencjału elektrody wskaźnikowej po dodaniu kolejnej porcji roztworu mianowanego) miareczkowano za pomocą 0,01 N roztworu AgNO₃. Oceny wyników oznaczeń każdego z badanych rodzajów preparatów farmaceutycznych zawarte są także w tab. 1.

Tab. 1. Ocena statystyczna wyników oznaczeń metodą miareczkowania potencjometrycznego

Statistical evaluation of the determination results by the potentiometric titration method

Oznaczany preparat farmaceutyczny	Odważki (mg)	Liczba zmierzonych (n)	Odchylenie standardowe (%)	Odchylenie standardowe średniej arytmetycznej (%)	Przedział ufności przy stopniu prawdopodobieństwa 95% (%)
<i>Oxyphenonium bromatum</i> (subst.)	39–200	11	0,78	0,21	98,87 ± 0,50
<i>Oxyphenonium bromatum</i> (subst.)	3,9–20	12	0,67	0,19	99,23 ± 0,41
Tabl. Spasmophen	5–20	7	1,22	0,48	102,12 ± 1,05
Draż. Spasmophen-duplex	3,5–18	7	1,40	0,55	102,45 ± 1,27
Tabl. Spasmobamat	3,8–17,5	7	2,08	0,81	101,57 ± 1,86

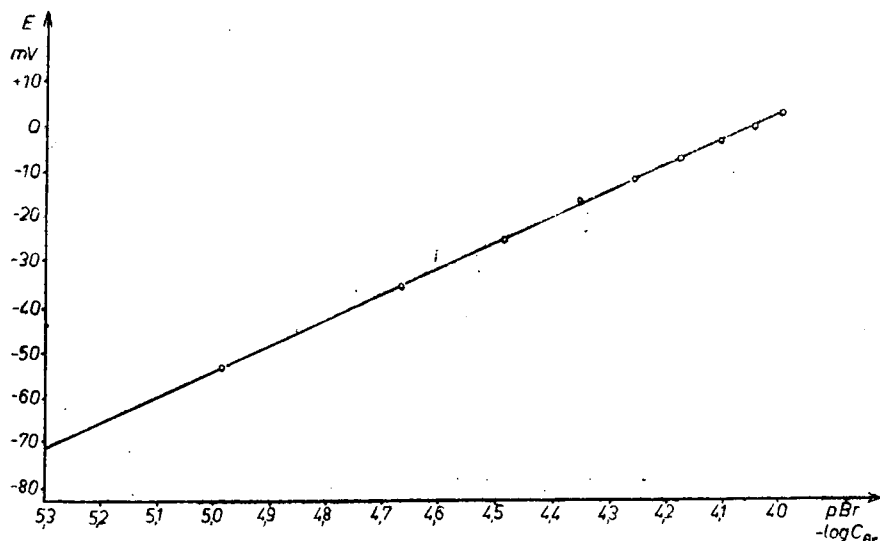
3. Metoda oznaczenia z wykresu kalibracyjnego, przez bezpośredni pomiar potencjału

Wykres kalibracyjny, potrzebny do oznaczenia bromku oksyfenoniowego w substancji, sporządzono w następujący sposób: do szeregu zlewek poj. 150 cm³ odmierzano kolejno wzrastające objętości 0,01 N roztworu KBr (od 0,50 do 9,00 cm³), dodawano po 10 cm³ 0,1 N roztworu NaNO₃ i dopełniano wodą destylowaną do objętości 50 cm³. W tak otrzymanych roztworach zanurzano elektrody bromkoselektywną i kalomelową, mieszano mieszadłem mechanicznym (ok. 3 min.) do ustalenia się potencjału i następnie odczytywano jego wartości w poszczególnych roztworach ze wskazań rozszerzacza skali potencjometru, z dokładnością do 0,25 mV. Zależność potencjału elektrody wskaźnikowej (*E*) od stężenia jonów Br⁻ (ściślej: od ujemnego logarytmu wartości stężenia Br⁻, $p[\text{Br}^-] = -\log c_{\text{Br}^-}$) przedstawiono graficznie na ryc. 2.

W celu oznaczenia ilościowego bromku oksyfenoniowego przygotowano odważki 10–40 mg (z dokł. 0,05 mg) badanej substancji, rozpuszczano je w 40 cm³ wody destylowanej, dodawano 10 cm³ 0,1 N roztworu NaNO₃ i mierzono wartość poten-

cjały elektrody wskaźnikowej w taki sposób, jak dla wykresu kalibracyjnego. Wyniki pomiarów przeliczano przy pomocy wykresu na zawartość bromku oksyfenoniowego. Statystyczną ocenę tej serii wyników podano w tab. 2.

W celu oznaczenia bromku oksyfenoniowego w tabletkach wykonano dodatkowo wykres kalibracyjny: przy użyciu 0,01 M wodnego roztworu bromku oksyfenoniowego.



Ryc. 2. Wykres kalibracyjny dla oznaczenia bromku oksyfenoniowego przez bezpośredni pomiar potencjału jonoselektywnej elektrody bromkowej w standardowym roztworze KBr

Calibration graph for the determination of Oxyphenonium bromide obtained by direct measurement of the bromide-selective electrode potential in standard KBr solution

Tab. 2. Ocena statystyczna wyników oznaczeń metodą bezpośredniego pomiaru potencjału

Statistical evaluation of the determination results by the method of direct measurement of the potential

Oznaczany preparat	Odważki (mg)	Liczba zmiennej (n)	Odchylenie standardowe (%)	Odchylenie standardowe średniej arytm. (%)	Przedział ufności przy stopniu prawdopodobieństwa 95% (%)
<i>Oxyphenonium bromatum</i> (subst.)	11,4—38,1	9	1,05	0,37	100,78 ± 0,89
Tabl. Spasmophen	10—25	7	1,92	0,96	103,36 ± 2,51
Draż. Spasmophen-duplex	10—25	7	2,14	1,02	102,31 ± 2,89
Tabl. Spasmobamat	10—25	7	2,25	1,11	101,89 ± 2,95

niowego (czystej substancji) wykreślono zależność potencjału elektrody bromkoselektywnej od p [*Oxyphenon. bromat.*]. W zakresie stężeń $5 \cdot 10^{-8}$ — $9 \cdot 10^{-5}$ masy molowej na 50 cm^3 zależność ma charakter prostoliniowy i analogiczny przebieg jak na ryc. 2 dla $E=f(p[\text{Br}^-])$. Tabletki (Spasmophen, Spasmobamat) lub drażetki (Spasmophen-duplex) dokładnie proszkowano i z masy tej odważano (z dokładnością do 0,05 mg) takie próbki, w których zawartość bromku oksyfenoniowego wynosiła 10—30 mg i dalej postępowano jak przy oznaczeniu czystej substancji opracowaną metodą. Ocena wyników wszystkich wykonanych doświadczeń jest uwidocznioma w tab. 2.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Zbadano przydatność jonoselektywnej elektrody bromkowej do oznaczania bromku oksyfenoniowego w czystej substancji i preparatach farmaceutycznych, stosując dwa warianty metody: miareczkowanie potencjometryczne za pomocą standardowego roztworu azotanu srebrowego oraz bezpośredni pomiar potencjału elektrody w roztworze badanym.

Użycie bromkoselektywnej elektrody przy argentometrycznym oznaczaniu bromków jest korzystniejsze od zastosowania elektrody metalicznej (srebrowej, powszechnie stosowanej), ponieważ znacznie zwiększa czułość metody; przy miligramowej skali pracy („mikrometoda”) zapewnia dobrą precyzję wyników oznaczania bromków, zarówno w czystym bromku oksyfenoniowym, jak i w lekospisowych tabletkach i drażetkach zawierających ten związek. Substancje pomocnicze w masie tabletkowej lub drażetkowej, a także obecność Meprobumatu w tabletkach Spasmobamat—„Polfa” nie przeszkadzają oznaczeniu; dotyczy to również metody bezpośredniego pomiaru potencjału jonoselektywnej elektrody bromkowej i obliczenia zawartości jonów Br^- z zastosowaniem wykresu kalibracyjnego.

W przypadku oznaczenia na podstawie pomiaru potencjału elektrody dla uzyskania stałej siły jonowej stosuje się roztwór azotanu sodowego. Zależność potencjału od ujemnego logarytmu stężenia jonów bromkowych ma charakter prostoliniowy w badanym zakresie stężeń ($0,5$ — $9 \cdot 10^{-5}$ M bromku oksyfenoniowego/ 50 cm^3 roztworu). Wariant ten daje wyniki mniej dokładne (jednak wystarczająco precyzyjne dla celów praktycznych) niż miareczkowanie potencjometryczne, jednak umożliwia prostsze i szybsze wykonanie oznaczeń, zwłaszcza przy analizach seryjnych.

PISMIENICTWO

1. Deppeler H., Becker A.: Z. anal. Chem. **199**, 414—419, 1964.
2. Grabowicz W.: Chem. Anal. **8**, 79—85, 1963.
3. Grabowska I.: Acta Pol. Pharm. **28**, 49—53, 1971.

4. Hulanicki A.: Chem. Anal. 17, 217—238, 1972.
5. Mitchell R., Lewine R. M., Byron B., Clark B. B.: J. Pharmacol. exp. Ther. 121, 63—68, 1957.
6. Papp E., Pungor E.: Z. anal. Chem. 250, 31—34, 1970.
7. Pungor E., Tóth K., Papay M. K.: Chem. Anal. 17, 947—953, 1972.
8. Rzeszutko W.: Acta Pol. Pharm. 29, 485—487, 1972.

Otrzymano 11 VII 1979.

РЕЗЮМЕ

Ионоселективный бромидный электрод использовано для потенциометрического аргентометрического титрования оксифенониового бромида как в веществе так и в фармацевтических препаратах (таблетки Spasmophen, драже Spasmophen-duplex), а также сложных (Spasmobamat). Этот метод является точным и чутким: при обозначении в миллиграммном масштабе получается большая перемена потенциала электрода в эквивалентном пункте.

Разработано также другой вариант использования ионоселективного бромидного электрода с этой же целью т.е. оксифенониовый бромид в веществе и в вышеуказанных препаратах обозначено через непосредственное измерение потенциала электрода в растворе исследованного соединения при использовании калиброванного графика зависимости потенциала от отрицательного логарифма концентрации бромидного иона [$E=f(pBr^-)$]. Этот вариант немного слабее, но достаточно точный и быстрый в выполнении, а также пригоден, особенно для серийных обозначений.

SUMMARY

Bromide ion-selective electrode was used for potentiometric argentometric titration of Oxyphenonium bromide both in the substance and in the pharmaceutical preparations: Spasmophen tablets, Spasmophen-duplex dragees and Spasmobamat tablets. The method is accurate and sensitive as the determination of Oxyphenonium bromide at a milligram scale permits a significant change of the electrode potential at equivalence point.

Another variant of using bromide ion-selective electrode for the same purpose was elaborated: Oxyphenonium bromide (in the substance and in the above mentioned preparations) was determined by a direct measurement of the electrode potential and by using the calibration graph as a relationship of the potential to negative logarithm of the bromide-ion concentration [$E=f(pBr^-)$].

This method is less accurate than argentometric titration but it is sufficiently precise, and the procedure is quick, especially suitable in serial determinations.

