

# KRATKI PRILOG KVANTITATIVNOM ODREĐIVANJU NATRIJEVIH SOLI NEKIH BARBITURATA I SULFONAMIDA

D. Barković i V. Fintić

Natrijeve soli barbiturata i sulfonamida upotrebljavaju se u medicini radi njihove lake topivosti u vodi u obliku solucija naročito za injekcije.

Za kvantitativno određivanje ovih preparata predlažu se različite gravimetrijske, titrimetrijske i kolorimetrijske metode.

Za određivanje preparata barbiturne kiseline u obliku natrijevih soli upotrebljavaju se osim gravimetrijskih i jednostavnije i brže titrimetrijske metode naročito alkalimetrijske. Ove posljednje osnivaju se na titraciji soli jakih baza i slabih kiselina, koje se teško tope u vodi (Titracija potiskivanja).

Kao indikatori pri ovim titracijama mogu poslužiti metiloranž i metilno crvenilo u vodenoj, a bromfenolmodrilo u alkoholnoj (50% otopnoj) otopini<sup>1)</sup>.

Metiloranž kao indikator našao je primjenu kod određivanja natrijevih soli dietilbarbiturne (Barbitalnatrium, Veronal-Natrium) i feniletilbarbiturne kiseline (Fenobarbitalnatrium, Luminal-Natrium) u njemačkoj<sup>2)</sup>, švicarskoj<sup>3)</sup> i u nizezmskoj farmakopeji<sup>4)</sup>.

Prema njemačkoj farmakopeji izvodi se određivanje barbital natrija u 0,01 n, a fenobarbital natrija u još nešto razrijeđenijoj otopini. Ovo je određivanje samo približno, budući da prijelaz boje indikatora nije jasan<sup>5)</sup>. Međutim R. Dietzel i F. Schlemmer<sup>6)</sup> navode, da se pri ovim titracijama dobiva vrlo jasan prijelaz boje indikatora, ako je volumen tekućine manji i ako se upotrebi manje indikatora.

Po švicarskoj farmakopeji izvodi se titracija barbital natrija u 0,05 n, a fenobarbital natrija u 0,02 n otopini. No W. Poethke<sup>7)</sup> nalazi, da se ovim postupkom naročito kod fenobarbital natrija dobivaju previsoki rezultati.

U nizozemskoj farmakopeji izvodi se titracija barbital natrija u 0,1 n, a fenobarbital natrija u 0,02 n otopini uz indikator dimetilžutilo.

Iz naprijed se navedenih postupaka vidi, da se za titraciju uzimaju razrijeđene otopine, kako ne bi oslobođeni barbiturat

uslijed taloženja utjecao na promatranje boje indikatora. Međutim u razrijeđenim otopinama i nije prijelaz boje indikatora jasan odnosno dobivaju se previsoki rezultati.

Prema W. Poethke-u<sup>7)</sup> daje se kraj titracije u razrijeđenim otopinama natrijevih soli navedenih barbiturata najpouzdanije utvrditi uz pomoć usporedne otopine, koja je istoga sastava kao otopina preparata pri točki ekvivalencije. Uz te je uvjete W. Poethke dobio kod barbital natrija uz metiloranž (i metilno crvenilo) kao indikator točne rezultate. Nadalje je ustanovio, da se na isti način daje točno odrediti i natrijev feniletilbarbiturat. No kako je feniletilbarbiturna kiselina znatno teže topiva od dietilbarbiturne, izlučuje se za vrijeme titracije i u dosta razrijeđenim otopinama znatna količina slobodne kiseline. Time je donekle otežcano ustanovljenje kraja titracije. Stoga predlaže kod fenobarbital natrija titraciju u razrijeđenom alkoholu. Međutim u tom slučaju ne može se upotrebiti kao indikator metiloranž nego bromfenolmodrilo.

Poznato je, da se pri titracijama potiskivanja u 0,1 n otopinama uz indikator metiloranž dobivaju točni rezultati kod soli kiselina čija je konstanta disocijacije  $< 5 \cdot 10^{-8}$ ). Budući da je konstanta disocijacije dietilbarbiturne kiseline  $3,7 \cdot 10^{-8}$ , može se zaključiti, da na točnost određivanja kod barbital natrija utječe samo na čin izvedbe određivanja.

Pri našim smo ispitivanjima mogli potvrditi ispravnost rezultata, koji se dobivaju titracijom cca 0,1 n otopine barbital natrija pomoću 0,1 n HCl uz metiloranž kao indikator. Kod titracije fenobarbital natrija izlučuje se uz iste uvjete znatna količina slobodne feniletilbarbiturne kiseline. Stoga smo ju pokušali ukloniti iz vodenog sloja za vrijeme titracije otapanjem u organskom otapalu. Na sličan način predlaže K o l t h o f f<sup>8)</sup> titraciju natrijeva benzoata s n - HCl i timolmodrilom kao indikatorom uz mućkanje s eterom, kako bi se izlučena benzojeva kiselina uklonila iz vodenog sloja.

Kao sredstvo za otapanje izlučene feniletilbarbiturne kiseline upotrebili smo kloroform. Određivanja smo izvodili u ca 0,1 n - otopini preparata titracijom s 0,1 n - HCl uz dodatak 2 kapi metiloranža i 20 ccm kloroforma. Ako se za vrijeme titracije smjesa dobro miješa, u vodenom se sloju jasno zapaža prijelaz boje indikatora.

Da bi ispitali utjecaj navedenih derivata barbiturne kiseline na titraciju, izvodili smo uz iste uvjete paralelna mjerenja 0,1 n - NaOH i otopine ekvivalentne količine navedenih barbiturata u jednakom volumenu 0,1 n - NaOH.

Tabela 1

Ekvivalentna količina preparata	ccm 0,1 n NaOH	ccm CHCl <sub>3</sub>	Potrošak*) 0,1 n HCl
—	25,00	—	25,00
—	25,00	20	25,00
Barbital 0,4602 g	25,00	—	25,00
Fenobarbital 0,5806 g	25,00	20	24,99

\*) Srednja vrijednost od 5 titracija.

Kako se iz tabele 1 vidi, izlučeni barbiturat uz naprijed navedene uvjete ne utječe na titraciju. Dobivene vrijednosti pri titraciji same 0,1 n - NaOH jednake su onima dobivenim titracijom otopine ekvivalentne količine barbiturata u 0,1 n - NaOH.

U tabeli 2 navedeni su rezultati određivanja barbital natrija i fenobarbital natrija.

Tabela 2

Preparat	Odvaga u g	Potrošak ccm 0,1 n HCl	Nadjeno u	
			g	%
Barbital natrij	0,5503	26,43	0,5449	99,0
	0,4675	22,45	0,4629	99,0
	0,4653	22,33	0,4604	99,0
Fenobarbital natrij	0,5699	22,03	0,5600	98,3
	0,4909	18,99	0,4828	98,3
	0,5061	19,58	0,4978	98,3

Za kvantitativno određivanje preparata sulfonamida u obliku natrijevih soli (topivi sulfonamidi) upotrebljavaju se obično iste metode, kojima se određuju i sami sulfonamidi. To su najčešće titrimetrijske metode naročito nitrit i bromid-bromat metode. Kako ove metode imaju nedostataka u pogledu točnosti i obzirom na kompliciranost izvedbe<sup>10)</sup> pokušali smo primijeniti kod određivanja natrijevih soli sulfonamida jednostavniji postupak, analogan onome kod barbiturata, dakle titraciju potiskivanja s 0,1 n - HCl u ca 0,1 n otopini uz indikator metiloranž u prisutnosti povoljnog organskog otapala.

Ispitivali smo sulfatiazol-natrij i sulfadiazin-natrij, preparate, koji se danas najčešće upotrebljavaju u obliku solucija. Ovi se preparati po svojim svojstvima vladaju pri titraciji sa solnom kiselinom slično kao i naprijed navedeni barbiturati: u vodi se teško tope, pa se pri titraciji izlučuju iz otopine. Konstanta disocijacije sulfatiazola je  $7,6 \cdot 10^{-8}$ , a sulfadiazina  $3,3 \cdot 10^{-7}$ ). Prema tome se i kod ovih preparata radi o solima jake baze i slabih kiselina, koje se teško tope u vodi.

Ako se ca 0,1 n - otopina navedenih preparata titrira s 0,1 n --HCl, izlučuje se oslobođeni sulfonamid iz otopine, pa nastaje gusta kaša. Uslijed toga nije moguće jasno vidjeti prijelaz boje indikatora.

Kako se sulfonamidi teško tope u većini prikladnih organskih otapala ne mogu se otapanjem u organskom otapalu ukloniti iz titracione smjese. Međutim smo pri našim ispitivanjima ustanovili, da se oni ipak dadu izlučiti iz vodenog sloja i to na temelju njihovog svojstva, da mućkanjem s izvjesnim organskim otapalima stvaraju suspenzije. Tako se na pr. kloroform u tu svrhu pokazao povoljnim. Ako se naime otopini natrijeve soli sulfonamida doda kloroforma i za vrijeme titracije smjesa čvrsto miješa, uklanja se izlučeni sulfonamid u obliku suspenzije u kloroformu. Pod kraj titracije vodeni se sloj razbistri, pa se jasno može zapaziti prijelaz boje metiloranža.

Da bismo ustanovili utjecaj navedenih sulfonamida na titraciju uz metiloranž kao indikator, izvodili smo paralelne titracije 0,1 n NaOH i otopine ekvivalentne količine sulfonamida u jednakom volumenu 0,1 n NaOH u prisutnosti kloroforma.

Tabela 3

Ekvivalentna količina preparata	ccm 0,1 n NaOH	ccm CHCl <sub>3</sub>	Potrošak*) 0,1 n HCl
—	25,00	—	25,00
—	25,00	20	25,00
Sulfadiazin 0,6257 g	25,00	20	24,98
Sulfatiazol 0,6382 g	25,00	20	24,99

\*) Srednja vrijednost od 5 titracija.

Iz tabele 3 je vidljivo da uz naprijed navedene uvjete, izlučeni sulfonamidi praktički ne utječu na titraciju.

Izvedba određivanja: 0,5 g preparata otopi se u 25 ccm vode, otopini doda 2 kapi metiloranža i 20 ccm kloroforma. Zatim se smjesa titrira s 0,1 n HCl do promjene boje uz dobro miješanje, naročito pod kraj titracije.

1 ccm 0,1 n HCl odgovara 0,027728 g sulfatiazol natrija, odnosno 0,027216 g sulfadiazin natrija.

U tabeli 4 navedeni su rezultati određivanja sulfatiazol natrija i sulfadiazin natrija po naprijed predloženom postupku. Rezultati su računani na preparate osušene pri 100°—105°C.

Tabela 4

Preparat	Odvaga u g	Potrošak ccm 0,1 n HCl	Nađeno u	
			g	%
Sulfadiazin natrij	0,6631	24,38	0,6635	100,1
	0,5832	21,50	0,5851	100,3
	0,4906	18,06	0,4915	100,2
Sulfatiazol natrij	0,5908	21,30	0,5906	100,0
	0,4937	17,81	0,4938	100,0
	0,5130	18,51	0,5132	100,0

## ZAKLJUČAK

1. Ispitivani su uvjeti pri titraciji barbitalnatrija i fenobarbitalnatrija uz metiloranž kao indikator. Potvrđeno je, da se pri određivanju barbitalnatrija u ca 0,1 n - vodenoj otopini pomoću 0,1 n - HCl uz metiloranž kao indikator dobivaju točni rezultati. Kod fenobarbitalnatrija se uz iste uvjete dobivaju ispravni rezultati ako se se za vrijeme titracije izlučena feniletilbarbiturna kiselina ukloni iz vodenog sloja otapanjem u kloroformu.

2. Ispitani su uvjeti pri titraciji sulfatiazolnatrija i sulfadiazinnatrija u ca 0,1 n - vodenoj otopini s 0,1 n - HCl uz metiloranž kao indikator. Ustanovljeno je, da se pri titraciji izlučeni sulfonamid daje mućkanjem s kloroformom u njemu suspendirati i da uz te uvjete praktički ne utječe na titraciju. Pod kraj titracije, uz dobro miješanje vodeni sloj se izbistri, pa se jasno zapaža promjena boje indikatora.

Izvedba određivanja: 0,5 g preparata otopi se u 25 ccm vode, otopini doda 2 kapi metiloranža i 20 ccm kloroforma. Zatim se smjesa titrira s 0,1 n HCl do promjene boje. Za vrijeme a naročito pod kraj titracije treba smjesu dobro miješati.

#### LITERATURA:

- 1) Baagøsgaard-Rasmussen, Z. Anal. Chem., **105**, 269 (1936).
- 2) D. A. B. VI. (1925) **450**, 458.
- 3) Ph. Helv. V. (1933) 155, 717.
- 4) Ph. Nederl. V. (1940) 142, 333.
- 5) Komm. D. A. B. VI. (1928) 124, 132.
- 6) R. Dietzeli F. Schlemmer, Pharm. Ztg., **73** II, 1307 (1928).
- 7) W. Poethke, Pharm. Zentralh., **82**, 544 (1941).
- 8) I. M. Kolthoff, Die Massanalyse II, 158 (1931).
- 9) I. M. Kolthoff, l. c. 161.
- 10) A. N. Kurteva i A. K. Ruženceva, Žurn. anal. himii (SSSR), **II**, 285 (1947). — L. Rosenthaler i L. Capuano, Pharm. Acta Helv., **21**, 140 (1946). — H. Wojahn, Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharm. Ges., **281**, 124 (1943).
- 11) P. H. Belli R. O. Roblin, J. Amer. Chem. Soc., **64**, 2905 (1942).

ZAVOD ZA FARMACEUTSKU KEMIJU  
FARMACEUTSKI FAKULTET  
ZAGREB

Primljeno 6 kolovoza 1949.

#### ABSTRACT

Contribution to the Quantitative Determination of the Sodium Salts  
of some Barbiturates and Sulphonamides

by

D. Barković and V. Fintić

1. Conditions for the titration of Barbitone Sodium and Phenobarbitone Sodium using a solution of methylorange as indicator have been examined. The determination of Barbitone Sodium in an about N/10 aqueous solution with N/10 hydrochloric acid using solution of methylorange as indicator was found to give accurate results. Meanwhile the determination of Phenobarbitone Sodium under same conditions gives accurate results only if the liberated phenyl-ethylbarbituric acid during the titration has been removed from the aqueous layer by means of chloroform in which it dissolves.

2. Conditions for the titration of Sulphathiazol Sodium and of Sulphadiazine Sodium in an about N/10 aqueous solution with N/10 hydrochloric acid using a solution of methylorange as indicator have been examined. It is found that the sulphonamide liberated during the titration gives on shaking with chloroform suspensions and under these conditions has practically no influence on the titration. On good mixing the aqueous layer clears near the end point of the titration and the change of the colour of the indicator is distinctively perceivable.

Performance of the determination: Dissolve about 0,5 g accurately weighed, in 25 cm of water, add to the solution 2 drops of a solution of methylorange and 20 ccm of chloroform and titrate with N/10 hydrochloric acid. During the titration especially near the end of it, the mixture has to be well mixed.

INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY  
FACULTY OF PHARMACY  
ZAGREB, CROATIA

[Received, August 6, 1949]