proLékaře.cz | 27.7.2025

Čes. slov. Farm. 2019; 68, 34–36

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Teorie a praxe lékopisné kontroly jakosti léčiv a pomocných látek VIII. Indikace konečného bodu a další podmínky titrace primárních aromatických aminů v Evropském lékopisu (Ph. Eur.)*

Theory and practice of pharmacopoeial control of quality of drugs and excipients VIII. End-point indication and other conditions for the titration of primary aromatic amines in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)

Jan Šubert • Jozef Kolář

Došlo 16. prosince 2018 / Přijato 21. ledna 2019

Souhrn

Indikace bodu ekvivalence při titraci primárních aromatických aminů (sulfonamidy aj.) roztokem dusitanu sodného podle Ph. Eur. (2.5.8) se provádí elektrometricky nebo za použití předepsaného indikátoru, přičemž elektrometrická metoda není blíže určena. K lepší reprodukovatelnosti výsledků stanovení by přispělo doplnění textu Ph. Eur. o elektrometrickou metodu, která by měla být k indikaci použita, a pro ni vhodných elektrod. Autoři příspěvku navrhují indikaci potenciometrickou, která je v Ph. Eur. široce využívána. Dále navrhují zvážit, zda je v článku 2.5.8. Ph. Eur. indikace za použití indikátoru jako alternativa vedle instrumentální indikace potřebná. Průběh titrace za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové příznivě ovlivňuje přídavek bromidu draselného, chlazení roztoku před titrací předepsané Ph. Eur. není potřebné.
Klíčová slova: Ph. Eur. • titrace aromatických aminů dusitanem sodným • indikace konečného bodu • další podmínky

Summary

Indication of the equivalence point for the titration of primary aromatic amines (sulphonamides, etc.) with sodium nitrite solution according to Ph. Eur. (2.5.8) is performed electrometrically or using a prescribed indicator, the electrometric method not being specified. Better reproducibility of the assay results would add to Ph. Eur. the electrometric method to be used for the indication and suitable electrodes for it. The authors of the paper propose a potentiometric indication, which is in Ph. Eur. widely used. Further, they propose to consider whether in Article 2.5.8. Ph. Eur. indications using an indicator as an alternative to the instrumental indication required. The titration in the presence of hydrochloric acid favourably affects the addition of potassium bromide, cooling the solution prior to the titration prescribed by Ph. Eur. is not needed.
Key words: Ph. Eur. • titration of aromatic amines with sodium nitrite • end-point indication • other conditions

J. Šubert
Dušínova 1512/42, 664 34 Kuřim

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc. (✉)
Ústav aplikované farmacie
Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita
Palackého tř. 1946/1, 612 42 Brno
e-mail: kolarj@vfu.cz
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie

*Část VII: Čes. slov. Farm. 2018; 67, 30–31.

Pro stanovení obsahu léčiv (nejčastěji sulfonamidů) postupem podle stati 2.5.8 Ph. Eur.[1)] je předepsána titrace odměrným roztokem dusitanu sodného v prostředí obsahujícím kyselinu chlorovodíkovou a bromid draselný. Při této titraci jde o diazotaci primární aminoskupiny v molekule aromatického aminu ($Ar\text{-}NH_2$)[2)]:

$$Ar\text{-}NH_2 + HNO_2 + HCl \rightarrow Ar\text{-}N_2^+\ Cl^- + 2H_2O,$$

přičemž vlastním nitrosačním činidlem není kyselina dusitá, nýbrž reaktivnější nitrosoniový iont NO^+, resp. ve vodném roztoku nitrosyl chlorid NOCl a za

proLékaře.cz | 27.7.2025

přítomnosti bromidu draselného nitrosyl bromid NOBr.

Zatímco složení titračního prostředí je Ph. Eur. rámcově předepsáno, k indikaci bodu ekvivalence předepisuje Evropský lékopis pouze sledování titračního průběhu elektrometricky, nebo za použití předepsaného indikátoru. Není v něm uvedeno, která z elektrometrických metod má být k instrumentální indikaci použita. V Ph. Eur.[1] jsou z nich zařazeny vedle titrací za potenciometrické indikace (2.2.20, měří se rozdíl potenciálů dvou elektrod v závislosti na množství přidávaného odměrného roztoku) také titrace za indikace amperometrické (2.2.19, měří se změny proudu) a titrace voltametrické (2.2.65, měří se změny napětí za konstantního proudu). Ph. Eur.[1] zmiňuje u amperometrické titrace i možnost použití dvou indikačních elektrod s konstantním napětím, tedy indikaci biamperometrickou[3] a dokonce i zařízení se třemi elektrodami s polarizovatelnou pomocnou elektrodou navíc. U voltametrické titrace i možnost použití dvou indikačních elektrod, tedy indikaci bipotenciometrickou za konstantního proudu[3]. Možnosti volby metody indikace v rámci elektrometrických metod a podmínek jejího provedení, včetně použitých elektrod, mohou být základem obtíží se získáváním dostatečně reprodukovatelných výsledků analýz v situaci, kdy pro výsledky kontroly obsahu substancí léčiv titrací odměrným roztokem dusitanu sodného povoluje Ph. Eur.[1] obvykle celkovou šířku tolerančního pole zahrnující přípustnou variabilitu z technologie a analytickou variabilitu, včetně její mezilaboratorní složky[4] ± 1 %. Je proto žádoucí uvést v 2.5.8 Ph. Eur., která z elektrometrických metod má být k indikaci konečného bodu titrace použita, včetně vhodných elektrod. Pomineme-li voltametrickou indikaci, která je u tohoto typu titrací méně běžná, řada publikací v odborné literatuře popisuje podmínky a výsledky získané za amperometrické nebo potenciometrické indikace. Úspěšnou titraci sulfonamidů dusitanem sodným za amperometrické (ve druhém případě biamperometrické) indikace popisují např.[5, 6]. K nim lze přiřadit i starší variantu, při které podle klasifikace uvedené v[3] jde o biamperometrickou indikaci bez vkládání vnějšího napětí, označenou autory[7] jako indikace elektrometrická a považovanou jimi za indikaci potenciometrickou, přestože se v průběhu titrace měřícím přístrojem sledují změny proudu. Tato indikace, pro kterou je vhodná dvojice elektrod platinová a grafitová (vyžíhaná tuha), se pro nenáročnost na potřebné přístrojového vybavení a jednoduché vyhodnocení konečného bodu titrace uplatnila zejména při stanovení obsahu sulfonamidů v československých lékopisech. Zajímavou variantou instrumentální indikace konečného bodu titrací dusitanem sodným testovanou na sulfanilamidu je potenciometrická titrace s použitím bimetalických párů elektrod (platinová-stříbrná, platinová-antimonová, platinová-niklová a další) v prostředí kyseliny chlorovodíkové 6 mol/l[8]. Častěji se však v literatuře setkáváme s klasickou potenciometrickou indikací, např.[5, 9, 10]. Při té je zpravidla používána dvojice elektrod platinová a nasycená kalomelová, jsou však i jiné možnosti, jako např. kombinovaná elektroda platinová (indikační) se skleněnou (porovnávací)[11]. Vzhledem k tomu, že při potenciometrické titraci je s realizací spojeno méně zdrojů proměnlivosti s možným vlivem na přesnost a správnost výsledků analýz než při titraci amperometrické, resp. biamperometrické, navrhují autoři příspěvku upřesnit v části 2.5.8 Ph. Eur. elektrometrickou indikaci na indikaci potenciometrickou a doplnit do textu i vhodné elektrody. Mimoto zvážit, zda je v textu Ph. Eur. vedle instrumentální indikace potřebné ponechat i titraci za použití indikátoru. Titrace odměrným roztokem dusitanu sodného za potenciometrické indikace (2.2.20 Ph. Eur.) s použitím platinové a nasycené kalomelové elektrody se již uplatňuje v lékopisné kontrole jakosti léčiv např. od roku 1999 při stanovení obsahu sulfathiazolu ve vaginálních kuličkách v Českém lékopisu[12] (předtím v Českém farmaceutickém kodexu[13]). Důležitým faktorem při diazotačních titracích za potenciometrické kontroly platinovou elektrodou je chování této elektrody při titracích za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové. Její potenciál se ustaluje pomaleji, a proto je vhodné elektrodu před titrací kondicionovat[5, 10] a odečítat hodnoty EMN v kontrolovaných časových intervalech po přidání odměrného roztoku. Interval 1 min umožňuje získání dostatečně přesných a správných výsledků, přestože tato doba vždy k ustálení potenciálu nestačí[10]. I tyto skutečnosti by bylo užitečné do textu 2.5.8 Ph. Eur. promítnout. Výhodnější indikační elektroda než elektroda z lesklé platiny je při diazotačních titracích aromatických aminů podle některých autorů, např.[14] zlatá indikační elektroda, ta je však v analytické praxi méně běžná.

Mimo upřesnění indikace je další důležitou podmínkou pro získávání přesných a správných výsledků titrace primárních aromatických aminů dusitanem sodným složení titračního prostředí. Ph. Eur.[1] předepisuje prostředí kyseliny chlorovodíkové zředěné RS (obsahuje 73 g HCl/litr, tedy 2 mol/l) s možností použití jiného předepsaného rozpouštědla a přídavek 3 g bromidu draselného na 50 ml roztoku k titraci. Prostředí obsahující mimo kyselinu chlorovodíkovou bromid draselný je pro průběh titrace primárních aromatických aminů dusitanem sodným příznivé, přídavek bromidu urychluje průběh N-nitrosace (nitrosyl bromid je účinnějším nitrosačním činidlem než nitrosyl chlorid)[2, 5, 15]. Titraci však lze provést i bez přítomnosti bromidu draselného[8, 9]. Koncentrace kyseliny chlorovodíkové při potenciometrické titraci podle autorů[5] byla 1 mol/l (36,46 g/l), přídavek bromidu draselného byl až 15 g/50 ml. Optimalizační experimenty provedené se sulfadiazinem[10] a ověřené na dalších léčivech ukázaly, že bromidu draselného stačí řádově méně a to 1,0 g/50 ml, roztok k titraci přitom obsahoval 21 g/l kyseliny chlorovodíkové (tedy 0,58 mol/l). To ukazuje, že jak koncentraci kyseliny chlorovodíkové, tak množství přidávaného bromidu draselného by bylo možné v 2.5.8 Ph. Eur. snížit.

Jako neodůvodněný se jeví požadavek Ph. Eur. ochladit roztok před titrací ve vodě s ledem. Nejsou pro něj v odborné literatuře argumenty. Naopak autoři[9] zmiňují, že před titrací nepřidávali led[5, 10], pracovali při běžné la-

proLékaře.cz | 27.7.2025

boratorní teplotě a autoři[7] uvádějí, že potvrdili zbytečnost chlazení titrovaného roztoku ledem.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **European Pharmacopoeia Online** 9.5 (http://online6.edqm.eu/ep905/ Accessed 26-11-2018)
2. **Connors K. A.** Reaction Mechanisms in Organic Analytical Chemistry. New York: John Wiley 1973; 236–238.
3. Symboly veličin a názvosloví používané v analytické chemii. Praha: Academia 1973; 40.
4. **Daas A. G. J., Miller J. H.** McB. Content limits in the European Pharmacopoeia. Part 1. Pharmeuropa 1997; 9, 148–156.
5. **Coenegracht P. M. J., Franke J. P., Metting, H. J.** The automatic amperometric and potentiometric microtitration of pharmaceutically important sulfanilamide derivatives by diazotization with nitrite. Anal. Chim. Acta 1973; 65, 375–384.
6. **Surmann P.** Quantitative Analyse von Arzneistoffen und Arzneizubereitungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1987; 51.
7. **Kucharský J., Erben J., Mikule V.** Elektrometrická titrace sulfonamidů. Českoslov. Farm. 1954; 3, 284–285.
8. **Ueno K., Tachikawa T.** Potentiometric titration of sulfanylamide with sodium nitrite. Japan Analyst 1962; 11, 554–558.
9. **Larocca J. P., Waters, K. L.** The potentiometric titration of the sulfa drugs. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1950; 39, 521–523.
10. **Šubert J.** Příspěvky k analytice léčiv. VI. Studium podmínek pro diazotační titrace léčiv za potenciometrické indikace a standardizaci odměrného dusitanu sodného. Farm. Obzor 1981; 50, 273–278.
11. **Metrohm AG, Herisau.** Automatic potentiometric titration of sulfanilamide. Titration Application Note T-157 (https://www.metrohm.com/en/applications/AN-T-157#. 8.12.2018).
12. **Český lékopis 1997 – Doplněk 1999**, 2. díl. Praha: Grada Publishing 1999; 5004–5005.
13. **Český farmaceutický kodex.** 1. vydání (ČFK 1). Praha: X-EGEM 1993.
14. **Matrka M., Kroupa J.** Analyse von Farbstoffen und von bei der Farbstofferzeugung anfallenden Zwischenprodukten X. Potentiometrische Titrationen mit einer Nitritmasslösung unter Verwendung bimetallischer Elektrodensysteme. Collection Czech. Chem. Commun. 1970; 35, 995–1000.
15. **Matrka M., Pípalová J.** K problematice potenciometrických titrací aromatických aminů dusitanem. Chem. Prům. 1973; 23, 149–152.