

Ćwiczenie 122

Zarządzanie jakością w przemyśle farmaceutycznym

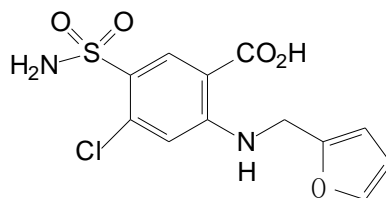
Badanie tożsamości wybranych substancji czynnych

Furosemid

Nazwa handlowa: Furosemide (Micronized)

Nazwa chemiczna: kwas 4-chloro-2-[(furan-2-ylometylo)amino]-5-sulfamilobenzoesowy

Wzór strukturalny:



Wzór chemiczny: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Masa cząsteczkowa: 330,7

Charakterystyka: Biały lub prawie biały krystaliczny proszek.

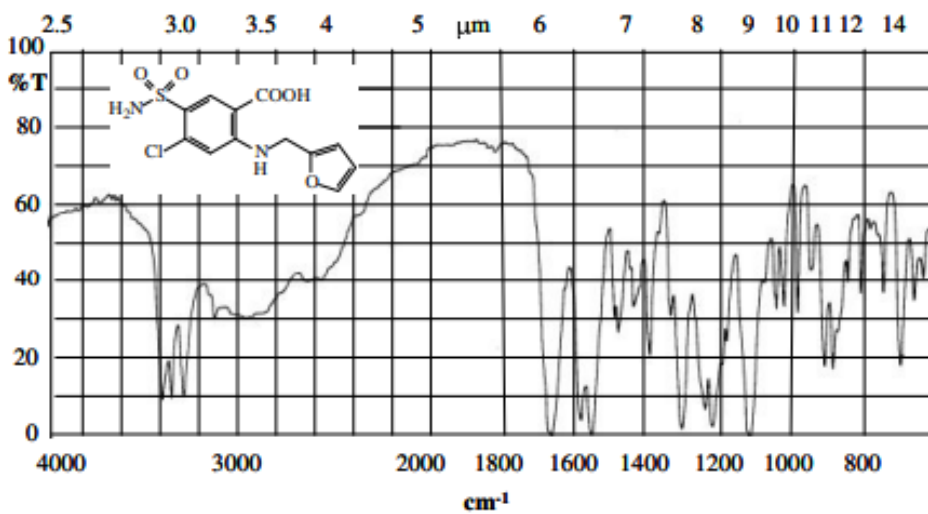
Substancja praktycznie nierozpuszczalna w *wodzie*, rozpuszczalna w *acetonie*, słabo rozpuszczalna w *etanolu (96%)*, praktycznie nierozpuszczalna w *chlorku metylenu*. Rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków alkalicznych.

Wymagania jakościowe szczegółowe:

RODZAJ BADANIA	LIMITY
<u>Postać i właściwości</u>	biały lub prawie biały krystaliczny proszek
<u>Tożsamość</u> – absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni IR i nadfiolecie UV – protonowy i węglowy magnetyczny rezonans jądrowy	zgodna z wzorcem
Wygląd roztworu	
– przezroczystość	przezroczysty
– barwa	≤ BY ₅
Substancje pokrewne (HPLC) [%]	
– zanieczyszczenie C	nie więcej niż 0,2
– zanieczyszczenie D	nie więcej niż 0,15
– zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślone	nie więcej niż 0,10
– suma zanieczyszczeń	nie więcej niż 0,5
Chlorki [ppm]	nie więcej niż 200
Siarczany [ppm]	nie więcej niż 300
<u>Strata po suszeniu [%]</u>	nie więcej niż 0,5
Popiół siarczanowy [%]	nie więcej niż 0,1
<u>Zawartość [%]</u> (w przeliczeniu na suchą substancję)	98,5 – 101,0

1. Tożsamość¹

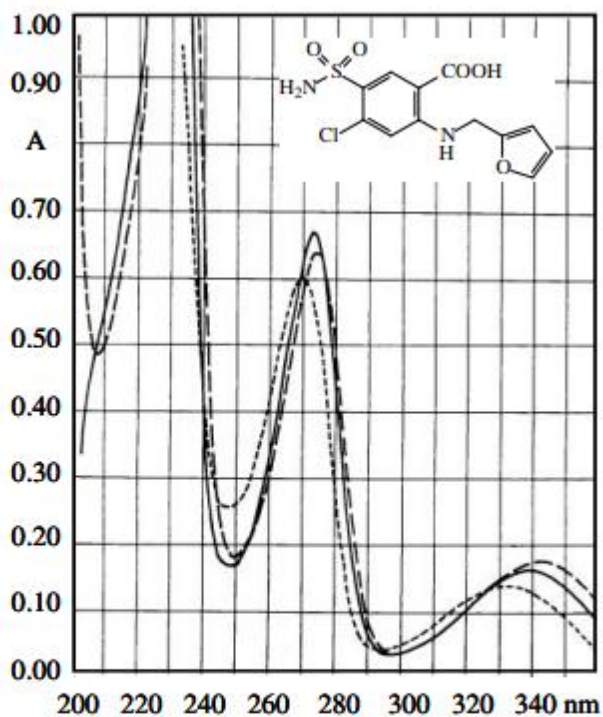
Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni IR:



Rycina 15.10.

Widmo IR furosemidu w bromku potasu.

Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie UV:

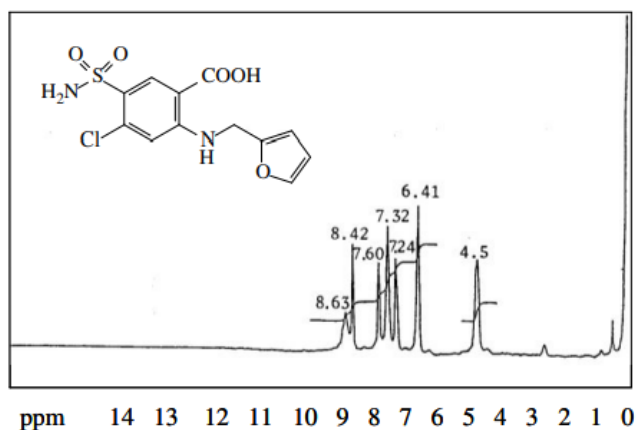


Rycina 15.9.

Widmo UV furosemidu ($c = 0,01 \text{ mg/ml}$)

¹ Przedstawione ryciny skopiowane z książki: A. Jelińska, M. Zajac Ocena jakości substancji i produktów leczniczych

Spektrometria ^1H NMR:



Rycina 15.11.

Widmo ^1H NMR furosemidu (DMSO- d_6).

δ (ppm): 4,5 (-CH $_3$);

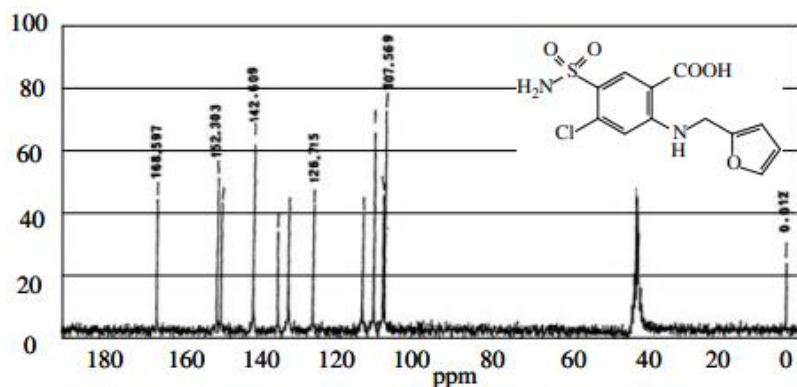
6,41 (H-3 i H-4 w pierścieniu furanu);

7,24 (H-2 w pierścieniu furanu);

7,32 (H-3 w grupie fenyłowej);

8,42 (H-6 w grupie fenyłowej).

Spektrometria ^{13}C NMR:



Rycina 15.12.

Widmo ^{13}C NMR furosemidu (DMSO- d_6).

Na podstawie widm przedstawionych w niniejszej instrukcji oraz otrzymanych od prowadzącego na zajęciach określić tożsamość badanej substancji. W sprawozdaniu opisać widma otrzymane od prowadzącego.

2. Badania

Odczynniki i roztwory:

Roztwór wodorotlenku sodu 0,1 mol/l
Dimetyloformamid czda
Furosemid -substancja czynna
Błękit bromotymolowy – wskaźnik

Aparatura i szkło laboratoryjne:

Naczynka wagowe	5 szt.
Zlewka	1 szt.
Pipeta	1 szt.
Biureta	1 szt.
Cylinder miarowy 100 ml	1 szt.
Potencjometr	

Wykonanie ćwiczenia:

Należy **przeanalizować otrzymane widma** substancji czynnej oraz **oznaczyć stratę po suszeniu** oraz **zawartość**.

Każda osoba z zespołu wykonuje badanie straty po suszeniu oraz analizę zawartości (ilość naważek podaje prowadzący).

Należy obliczyć zawartość furosemidu. Obliczyć %RSD (procentowe względne odchylenie standardowe) dla wszystkich wykonanych naważek w zespole [RSD<2 – wynik b. dobry; 2<RSD<5 – wynik dobry; RSD>5 – wynik nieprawidłowy].

Wszystkie zlewki oraz pozostałości wlewamy do odpowiednio oznaczonego pojemnika do utylizacji! Furosemid z oznaczenia straty po suszeniu wsypujemy do opisanego pojemnika.

Strata po suszeniu

Strata masy po suszeniu jest to strata masy substancji po suszeniu w określonych warunkach wyrażona w procentach wagowych (m/m).

Suszenie do stałej masy oznacza, że **dwa kolejne ważenia nie różnią się o więcej niż 0,5 mg !!!**, drugie ważenie następuje po dodatkowym okresie suszenia co najmniej 30 minut w warunkach określonych dla badanej substancji.

Do oznaczenia pobrać 1,000 g badanej substancji i suszyć w suszarce w temperaturze 105 °C.

Wykonanie:

1. Naczynie wagowe wysuszyć w warunkach podanych dla substancji badanej, przez co najmniej 30 minut.
2. Przenieść je do eksykatora i odczekać aż naczynie osiągnie temperaturę pokojową, następnie zważyć je.
3. Umieścić podaną ilość substancji badanej w naczyniu i zważyć je.
4. Suszyć do stałej masy **w suszarce w określonej temperaturze**.
5. Po wysuszeniu odstawić naczynie wagowe z substancją badaną do eksykatora i odczekać aż osiągnie ono temperaturę pokojową a następnie zważyć je.

Strata po suszeniu jest różnicą w masie próbki przed i po suszeniu wyrażoną w procentach wagowych.

Z reguły pierwsze suszenie to 1h, potem 0,5h i ostatnie 0,25h.

UWAGA: Jeżeli oznaczenia nie wykonujemy na wagosuszarce, tylko np. w określonych warunkach wg monografii lub do stałej masy obliczenia wykonujemy wg wzoru:

$$S = \frac{(m_{bad} - m_t) - (m_{sp} - m_t)}{(m_{bad} - m_t)} \cdot 100$$

gdzie:

m_{bad} : masa substancji badanej przed suszeniem wraz z masą naczynia, g

m_{sp} : masa substancji po suszeniu wraz z masą naczynia, g

m_t : masa naczynia, g

Masa próbki jest różnicą między masą napełnionego naczynia wagowego a masą wysuszonego pustego naczynia wagowego.

Limit: nie więcej niż 0,5 %

Zawartość

W zlewce odważyć 0,250 g (z dokładnością 10%) badanej substancji i rozpuścić w 40 ml dimetyloformamidu. Dodać ok 8-10 kropli błękitu bromotymolowego.

Miareczkować przy użyciu 0,1 mol/l wodorotlenku sodu, oznaczając punkt końcowy potencjometrycznie (metoda graficzna i/lub metoda 1-ej pochodnej) oraz za pomocą zastosowanego wskaźnika.

Podłączyć elektrodę do odpowiedniego gniazda pH-metru.

Zainstalować mieszadło magnetyczne.

Umieścić zlewkę z próbką i mieszadłem centralnie na mieszadle.

Elektrodę należy umocować w odpowiednim uchwycie i zanurzyć w przygotowanym roztworze tak by mieszadło nie uderzało w banieczkę elektrody lub ścianki zlewki.

Nad zlewką ustawić biuretę z mianowanym roztworem NaOH.

Miareczkować mianowanym roztworem NaOH: dodawać po 0,5 mL roztworu NaOH, notując każdorazowo stan biurety i odpowiadające mu wskazania pH-metru w mV oraz w skali pH (pomiar odczytywać w równych odstępach czasu np. 45 s).

Po zakończeniu miareczkowania elektrodę oplukać starannie wodą i osuszyć bibułą. W miareczkowaniu tym dodawać cały czas tj. od początku do zakończenia miareczkowania po 0,5 mL titranta. Miareczkowanie przerwać po znacznym przekroczeniu PK, tak aby uzyskać „pełny” przebieg krzywej miareczkowania (to oznaczenie wykonuje tylko jedna, pierwsza osoba z zespołu).

Kolejne miareczkowania wykonują pozostałe osoby w zespole tak aby w zakresie skoku potencjału uzyskać na krzywej miareczkowania dokładniejsze „wypunktowanie”. Należy więc dodawać, tak jak w pierwszym miareczkowaniu po 0,5 ml NaOH, z chwilą kiedy 0,5 mL porcja roztworu NaOH wywoła większą różnicę potencjału, następne porcje zmniejszyć do 0,1 mL, po czym przy małych różnicach potencjału zwiększyć dodawane porcje titranta z powrotem do 0,5 mL. Miareczkowanie przerwać gdy kolejne porcje NaOH wywołują niewielkie różnice potencjału. Zakres objętości, w której należy zagęścić punkty na krzywej ustala się na podstawie pierwszego miareczkowania oraz konsultacji z osobą prowadzącą ćwiczenie.

1,0 ml wodorotlenku sodu 0,1 mol/l odpowiada 33,07 mg $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

Obliczyć zawartość X furosemidu (w %) wg wzoru:

$$X = \frac{V_{bad} \cdot f \cdot 0,03307 \cdot 100 \cdot 100}{m_{bad} \cdot (100 - S)} = \frac{V_{bad} \cdot f \cdot 330,7}{m_{bad} \cdot (100 - S)}$$

gdzie:

V_{bad} : objętość 0,1 mol/l wodorotlenku sodu, zużyta na miareczkowanie badanej substancji, ml

f : faktor 0,1 mol/l wodorotlenku sodu

m_{bad} : naważka substancji badanej, g

S : strata po suszeniu, %

Limit: 98,5 % do 101,0 % (w przeliczeniu na suchą substancję)