

POTENCIOMETRICKÉ STANOVENIE TEOFYLÍNU A TEOBROMÍNU VEDĽA SEBA

C. PECIAR, K. LINEK

ČSAV, Oddelenie fyzikálnej chémie a analytickej chémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Teofylín a teobromín, významné látky z hľadiska terapeutického, vyskytujú sa v niektorých rastlinách a pripravujú sa i synteticky. Z našej výroby liečiv uvedené látky obsahuje Supasthman a Sklerophyllin.

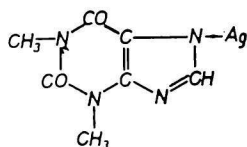
Na analytické stanovenie teofylínu a teobromínu vedľa seba bola vypracovaná spektrofotometrická metóda po ich predchádzajúcom oddelení na kolóne naplnenej silikagélom [1]. Obidve látky možno oddeliť i chromatograficky na papieri a kvantitatívne vyhodnotiť na základe veľkosti plôch jednotlivých škvŕn [2]. Pri stanovení teofylínu a teobromínu vedľa seba využíva sa i tá vlastnosť teofylínu, že jeho strieborná soľ sa nerozpúšťa v zriedenom amoniaku, kým strieborná soľ teobromínu je v tomto prostredí rozpustná [3]. Keďže teofylín a teobromín dávajú ťažko rozpustné soli, ktoré možno jednotlivo argentometricky stanoviť za potenciometrickej indikácie ekvivalentného bodu, vykonali sa pokusy stanoviť ich vedľa seba v zmesi, pričom sa však podarilo stanoviť iba teofylín [4].

Pretože uvedené metódy sú zdĺhavé a málo presné, zamerali sme sa na vypracovanie takej metódy, ktorou by bolo možné stanoviť obidve látky vedľa seba rýchle a s dostatočnou presnosťou.

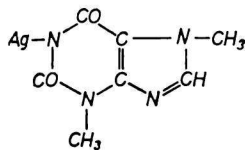
Všeobecná časť

Teofylín a teobromín dávajú strieborné soli, ktorých súčin rozpustnosti závisí od pH prostredia. Teofylín možno stanoviť argentometricky za potenciometrickej indikácie ekvivalentného bodu v oblasti pH 6—13 [5] a teobromín v oblasti pH 8,5—10,5 [4]. Hodnoty súčinov rozpustnosti striebornej soli teofylínu sa zmerali pri hodnotách pH 6—11 [5]. Súčin rozpustnosti striebornej soli teobromínu pri pH 7,5—8,0 je $2,6 \cdot 10^{-8}$ [4] a v alkalickom prostredí bez udania hodnoty pH $3,1 \cdot 10^{-11}$ [6].

Pokusy o stanovenie teofylínu a teobromínu vedľa seba v tej oblasti pH, kde obidve látky možno jednotlivo argentometricky stanoviť, boli neúspešné pre malý rozdiel v súčinoch rozpustnosti obidvoch strieborných solí [4]:



strieborná soľ teofylínu



strieborná soľ teobromínu

Experimentálna časť a výsledky

Reagencie

Teofylín DAB VI: Obsah teofylínu kontrolovaný metódou F. Reimersa a K. R. Gottlieba [7] bol 99,77 % a potenciometrickou metódou 99,95 % (priemer z piatich analýz).

Teobromín ČSL-2: Obsah teobromínu kontrolovaný potenciometricky bol 99,91 % (priemer z piatich analýz).

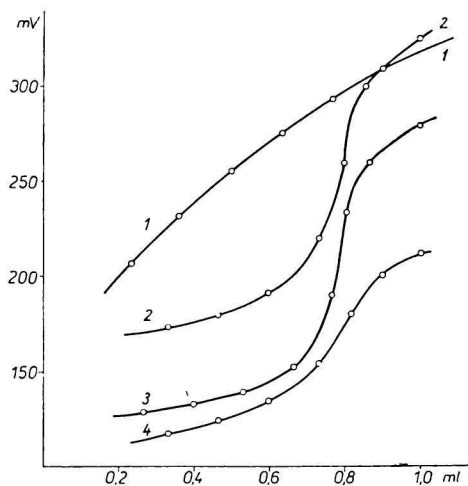
Všetky použité chemikálie boli čistoty p. a. Pri stanoveniach súčiny rozpustnosti sa používala redestilovaná voda.

Aparatúra

Argentometrické titrácie sa robili pomocou elektrónkového prístroja Multoscop III. Súčiny rozpustnosti sa merali na kompenzačnom prístroji Ionoscop za použitia striebornej elektródy a nasýtenej kalomelovej elektródy, ktorá bola s reakčným prostredím spojená solným mostíkom naplneným nasýteným roztokom KNO_3 . Na premiešavanie reakčného prostredia slúžila elektromagnetická miešačka. Hodnoty pH sa merali na pH-metri Metrohm 142 E.

Tabuľka 1

Súčín rozpustnosti striebornej soli	Hodnota pH	8	9	10
	teobromínu teofylínu		$(1,1 \pm 0,19) \cdot 10^{-9}$ $1,3 \cdot 10^{-11}$	$(1,4 \pm 0,24) \cdot 10^{-10}$ $4,2 \cdot 10^{-12}$



Obr. 1. Priebeh potenciometrických titračných kriviek stanovenia teobromínu pri rôznych hodnotách pH.

Reakčné prostredie sa na jednotlivé hodnoty pH upravilo takto: krivka 1 — octanom sodným (pH 7,5); krivka 2 — tetraboritanom sodným (pH 9); krivka 3 — uhličitanom sodným (pH 10); krivka 4 — zmesou uhličitanu a lúhu sodného (pH 11).

na osi úsečiek: ml 0,1 N- AgNO_3

na osi poradníc: mV striebornej elektródy oproti nasýtenej kalomelovej elektróde

Stanovenie súčinnu rozpustnosti striebornej soli teobromínu a priebeh stanovenia teobromínu pri rôznych hodnotách pH

Súčiny rozpustnosti striebornej soli teobromínu sme merali v rozsahu pH 8—10 preto, lebo iba v tejto oblasti pH je možné teobromín stanoviť. Meralo sa potenciometricky podľa O. Tomička [4], pričom metóda sa upravila tak, že meraný roztok bol v priebehu analýzy pod atmosférou dusíka, čím sa vylúčil nepriaznivý vplyv CO₂, ktorý ovplyvňoval hodnoty pH a tým i kolísanie hodnôt ϵ_{ms} . Na úpravu pH prostredia sa použili Britton—Robinsonove tlmivé roztoky. Výsledná koncentrácia elektrolytov pri meraní bola menšia než 0,01 M a vplyv ich iónovej sily na rozpustnosť striebornej soli teobromínu bol v hraniciach chýb vlastného merania. Výsledky merania súčinnu rozpustnosti striebornej soli teobromínu a hodnoty súčinnu rozpustnosti striebornej soli teofylínu sú uvedené v tab. 1.

Priebeh potenciometrických titračných kriviek pri stanovení teobromínu v oblasti pH 7,5—11 je znázornený na obr. 1. Hodnoty $\frac{dE}{dml}$ inflexného bodu týchto titračných kriviek sú uvedené v tab. 2.

Tabuľka 2

pH	7,5	9	10	11
$\frac{dE}{dml}$	—	690	760	320

Z priebehu potenciometrických titračných kriviek vidieť, že potenciálový skok pri stanovení teobromínu stúpa od pH 7,5 po pH 10, čo je v súhlase s hodnotami súčinnu rozpustnosti. Ďalšie zvyšovanie pH má už na stanovenie nepriaznivý vplyv a potenciálový skok pri pH 11 je nižší než pri pH 10.

Priebeh stanovenia teofylínu a teobromínu vedľa seba

Pri stanovení zmesi teofylínu a teobromínu vo vhodne tlmenom alkaliickom prostredí o pH 8,5—10,5 (v tejto oblasti pH možno obidve látky jednotlivo kvantitatívne stanoviť) sa dosiahnu dva potenciálové skoky, z ktorých prvý, menej zreteľný zodpovedá teofylínu a vzniká pri väčšej spotrebe titračného činidla, než je ekvivalent. Druhý potenciálový skok zodpovedá súčtu obidvoch látok a nastane pri menšej spotrebe titračného činidla, než je ekvivalent. Aj celková spotreba činidla na titráciu obidvoch látok závisí od pH prostredia. Pri pH 9 sa dosiahnu výsledky ca o 6 % a pri pH 10 ca o 10 % nižšie.

Pri hodnote pH 10 je stanovenie prvého potenciálového skoku menej presné v dôsledku toho, že v tejto oblasti pH sú hodnoty súčinnu rozpustnosti strieborných solí obidvoch látok veľmi blízke.

Uvedený spôsob stanovenia, založený na postupnom vylučovaní strieborných solí obidvoch látok pri jednej titrácii, je nevyhovujúci.

Priebeh tohto stanovenia ukazuje obr. 2 a 3.

V ďalších experimentálnych prácach sme stanovili teofylín v oblasti pH 6,5—7,8, kde teobromín jeho stanovenie ešte neruší, a po úprave reakčného prostredia na pH 9—10,5 sme stanovili teobromín. Na úpravu reakčného prostredia do oblasti pH 6,5—7,8 sme použili octan sodný, ktorý v priebehu titrácie udržiava optimálne pH (ca 7). Na ďalšiu úpravu reakčného prostredia do oblasti pH 9—10,5 sme použili tetraboritan, prípadne uhličitan sodný.

Priebeh titračných kriviek stanovenia teofylínu a teobromínu vedľa seba v zmesi je znázornený na obr. 4.

Z priebehu potenciometrických titračných kriviek vidieť, že potenciálový skok pri stanovení teofylínu v prostredí octanu sodného je zreteľnejší po pridaní 5 ml 20 % KNO_3 . Stanovenie teobromínu najlepšie prebieha v prostredí uhličitanu sodného, pričom KNO_3 neovplyvňuje potenciálový skok.

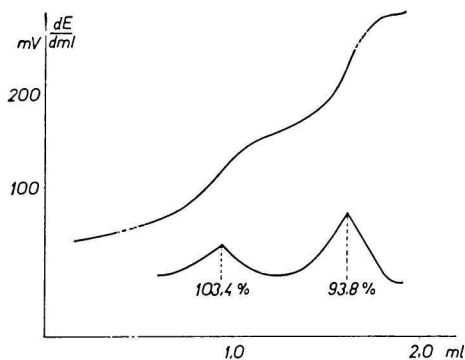
Touto úpravou pH reakčného prostredia v priebehu analýzy možno teofylín i teobromín stanoviť vedľa seba v tom istom roztoku, hoci hodnoty súčinnov rozpustnosti striebornej soli obidvoch látok sú také blízke, že ich nie je možné stanoviť z prostredia o tej istej hodnote pH.

Vypracovanou metódou sme stanovili vedľa seba teofylín v množstve 10–50 mg a teobromín 10–40 mg. Zvyšovanie množstva teobromínu je obmedzené jeho malou rozpustnosťou (0,03 g v 100 g H_2O) [8].

Presnosť metódy sme overili analýzami zmesi teofylínu a teobromínu, výsledky ktorých sú zhrnuté v tab. 3. Presnosť stanovenia pre teofylín a teobromín je $\pm 1\%$. Uvedená metóda sa plne osvedčila pri stanovení teofylínu a teobromínu v liečive Supasthman.

Pracovný postup

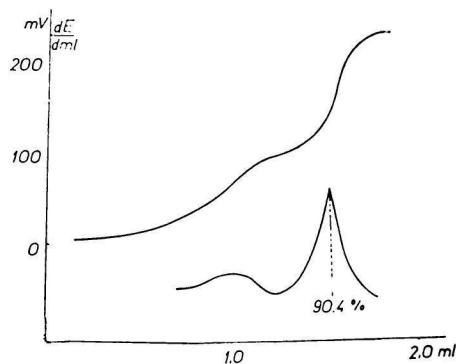
Skúmaná látka obsahujúca zmes teofylínu a teobromínu sa rozpustí v potrebnom množstve destilovanej vody zahriatím na 60–80 °C, pričom objem roztoku nemá presahovať 150 ml. Po rozpustení látky sa roztok ochladí na laboratórnu teplotu, pridá sa 10 ml nasýteného roztoku octanu sodného, 5 ml 20 % roztoku KNO_3 a teofylín sa titruje 0,1 N- AgNO_3 za intenzívneho miešania reakčného prostredia. Po stitrovaní teofylínu sa do reakčného prostredia pridá 5 ml nasýteného roztoku Na_2CO_3 a teobromín sa titruje 0,1 N- AgNO_3 za potenciometrickej indikácie ekvivalentného bodu. Ekvivalentný bod sa zisťoval metódou F. L. Hahna a G. Weilera [9]. Analýza zmesi obidvoch látok trvá ca 30 minút.



Obr. 2. Priebeh potenciometrickej titračnej krivky stanovenia zmesi teofylínu a teobromínu pri pH 9.

na osi úsečiek: ml 0,1 N- AgNO_3
na osi poradníc: mV striebornej elektródy
oproti nasýtenej kalome-

lovej elektróde a $\frac{dE}{dml}$



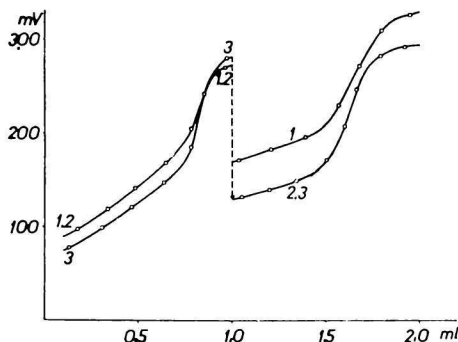
Obr. 3. Priebeh potenciometrickej titračnej krivky stanovenia zmesi teofylínu a teobromínu pri pH 10.

na osi úsečiek: ml 0,1 N- AgNO_3
na osi poradníc: mV striebornej elektródy
oproti nasýtenej kalome-

lovej elektróde a $\frac{dE}{dml}$

Tabuľka 3
Analýzy umele pripravených zmesí teofylínu a teobromínu

Dané v mg		Zistené v mg		Chyba v %	
teofylín	teobromín	teofylín	teobromín	teofylín	teobromín
10,00	12,00	9,94	11,96	-0,60	-0,33
15,00	14,81	14,92	14,86	-0,53	+0,34
24,00	23,76	23,84	23,77	-0,66	+0,04
30,00	29,32	30,12	29,23	+0,40	-0,31
40,20	41,09	40,07	40,95	-0,32	-0,34
30,00	14,81	30,11	14,79	+0,37	-0,14
50,00	14,81	50,25	14,68	+0,50	-0,88
10,00	38,97	9,90	38,90	-1,00	-0,18
49,63	10,21	49,74	10,14	+0,22	-0,69
15,00	29,62	14,88	29,54	-0,80	-0,27



Obr. 4. Priebeh potenciometrickej titračnej krivky stanovenia zmesi teofylínu a teobromínu. 1 — titrácia teofylínu v prostredí octanu sodného (pH 7,5) a teobromínu po úprave reakčného prostredia tetraboritanom sodným na pH 9; 2 — titrácia teofylínu v prostredí octanu sodného (pH 7,5) a teobromínu po úprave reakčného prostredia uhličitanom sodným na pH 10; 3 — titrácia teofylínu v prostredí octanu sodného (pH 7,5) a teobromínu po úprave reakčného prostredia uhličitanom sodným na pH 10 s tou obmenou, že pred titráciou sa do roztoku pridalo 5 ml 20 % KNO_3 .

na osi úsečiek: ml 0,1 N- AgNO_3

na osi poradníc: mV striebornej elektródy oproti nasýtenej kalomelovej elektróde

↓ Pokles potenciálu po úprave reakčného prostredia o pH 7,5 na pH 10.

Ďakujeme s. O. Kiškovi za pomoc pri experimentálnych prácach.

Súhrn

Vypracovala sa argentometrická metóda na stanovenie teofylínu a teobromínu vedľa seba za potenciometrickej indikácie ekvivalentného bodu. Spôsob stanovenia je založený na zmene súčinov rozpustnosti strieborných solí teofylínu a teobromínu vhodnou úpravou pH prostredia. Teofylín možno stanoviť v prostredí o pH 6,5—7,8 a teobromín po nasledujúcej úprave reakčného

prostredia na pH 9—10,5. Premerali sa i hodnoty súčinnov rozpustnosti strie-bornej soli teobromínu pri pH 8—10. Presnosť stanovenia pre teofylín a teo-bromín je $\pm 1\%$.

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕОФИЛЛИНА И ТЕОБРОМИНА ВОЗЛЕ СЕБЯ

Ц. ПЕЦИАР, К. ЛИНЕК

ЧСАН, Отдел физической химии и аналитической химии Химического института
Словацкой академии наук в Братиславе

Выводы

Был разработан аргентометрический метод для определения теофиллина и теобромина возле себя при потенциометрической индикации эквивалентной точки. Способ определения основан на изменении произведений растворимости серебряных солей теофиллина и теобромина удобным приспособлением pH среды. Теофиллин можно определить в среде с pH 6,5—7,8 и по последующем повышении pH на 9—10,5 реакционной среды можно определить теобромин. Также измерились величины произведений растворимости соли серебра теобромин при pH 8—10.

Точность определения для теофиллин и теобромин составляет $\pm 1\%$.

Иоступило в редакцию 15. 4. 1961 г.

POTENTIOMETRISCHE BESTIMMUNG VON THEOPHYLLIN UND THEOBROMIN NEBENEINANDER

С. ПЕЦИАР, К. ЛИНЕК

ČSAV, Abteilung für physikalische Chemie und analytische Chemie des Chemischen
Instituts and der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren haben eine argentometrische Methode für die Bestimmung von Theo-phyllin und Theobromin nebeneinander unter Benützung der potentiometrischen Indi-kation des Äquivalentpunkts ausgearbeitet. Dieses Bestimmungsverfahren basiert auf der Änderung der Löslichkeitsprodukte der Silbersalze des Theophyllins und Theobromins durch eine geeignete Einstellung des pH-Werts des Mediums. Theophyllin kann im Milieu eines pH-Werts von 6,5—7,8 bestimmt werden, und nach einer darauffolgenden Einstellung des Reaktionsmilieus auf einen pH-Wert von 9—10,5 kann das Theobromin bestimmt werden. Es wurden ebenso die Werte der Löslichkeitsprodukte des Silbersalzes des Theobromins bei einem pH-Wert von 8—10 nachgemessen.

Die Genauigkeit der Bestimmung für Theophyllin und Theobromin beträgt $\pm 1\%$.

In die Redaktion eingelangt den 15. 4. 1961

LITERATÚRA

1. Shingler A. S., Carlton J. K., Anal. Chem. 31, 1679 (1959). — 2. Krogerus V. E., Farm. Aikakauslehti 65, 141 (1956); C. A. 51, 6087 (1957). — 3. Sina A., Khalek M. A., Proc. Pharm. Soc. Egypt, Sci. Ed. 35, 49 (1953); C. A. 51, 17100 (1957). — 4. Hoch B.,

Tomíček O., Čas. čes. lékárnictva 63, 186 (1950). — 5. Peciar C., Linek K., Chem. zvesti 14, 425 (1960). — 6. Perelman J., Trudy komissii anal. chim. akad. nauk SSSR, Otd. chim. nauk 4, 205 (1952). — 7. Reimers F., Gottlieb K. R., Dansk Tidskr. Farmac. 17, 105 (1943). — 8. Dykyj J., *Laboratorní tabulky pro chemiky a biochemiky*, Brno 1947, 305. — 9. Hahn F. L., Weiler G., Z. anal. Chem. 69, 417 (1926).

Do redakcie došlo 15. 4. 1961

Adresa autorov:

Inž. Cyril Peciar, inž. Kazimír Linek, Bratislava, Mlynské nivy 37, Chemický ústav SAV.