



Я.Ю. Анацька, М.Є. Блажеєвський

## Йодометричне визначення кодеїну за допомогою калій гідрогенпероксомосульфату

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** кодеїну фосфат, N-окислення, кількісне визначення, калій гідрогенпероксомосульфат, Оксон.

**Ключевые слова:** кодеина фосфат, N-окисление, количественное определение, гидропероксомосульфат калия, Оксон.

**Key words:** codeine phosphate, N-oxidation, quantitative analysis, potassium peroxomonosulphate, Oxone.

Опрацьовано титриметричну методику кількісного визначення кодеїну фосфату, що ґрунтується на окисленні препарату надлишком калій гідрогенпероксомосульфату в слабколужному середовищі з наступним визначенням непрореагованого окисника методом йодометричного титрування. Встановлено, що найшвидше окислення кодеїну калій гідрогенпероксомосульфатом відбувається при рН 9,3–9,5, а реакція завершується за 1 хвилину. Запропоновано методики кількісного визначення кодеїну в субстанції та таблетках Кодтерпін, що характеризуються простотою виконання, експресністю, задовільною точністю ( $RSD \leq 2,04\%$ ).

Разработана титриметрическая методика количественного определения кодеина фосфата, основанная на окислении препарата избытком гидропероксомосульфата калия в слабощелочной среде с последующим определением избытка окислителя йодометрическим методом. Установлено, что наибольшая скорость окисления кодеина гидропероксомосульфатом калия наблюдается при рН 9,3–9,5, а реакция завершается через 1 минуту. Предложены методики количественного определения кодеина фосфата в субстанции и таблетках Кодтерпин, которые характеризуются простотой выполнения, экспрессностью и удовлетворительной точностью ( $RSD \leq 2,04\%$ ).

A titrimetric method for quantitative determination of codeine phosphate based on oxidation it's by excess potassium peroxomonosulphate in weak alkaline medium this follows the determination of the oxidator excess by iodometric method was developed. It was established, that with a minute speed, the oxidation of medicinal substance, by potassium peroxomonosulphate occurs with a pH of 9,3-9,5, the reaction terminates after 1 min. The proposed method allows a quantitative determination of the preparation in substance and tablets Codterpine. The method is characterized by market simplicity, express determination and a satisfactory degree of accuracy ( $RSD \leq 2,04\%$ ).

Кодеїн є монометилним етером морфіну (3-метокси-6 $\alpha$ -окси-4,5 $\alpha$ -епокси-17-метилморфінену-7). Застосовується, головним чином, при непродуктивному рефлексорному кашлі, у складі комбінованих препаратів з анальгіном, кодеїном, фенобарбіталом тощо (Пентальгін, Седалгін, Солпадеїн) при головних болях, невралгіях [1].

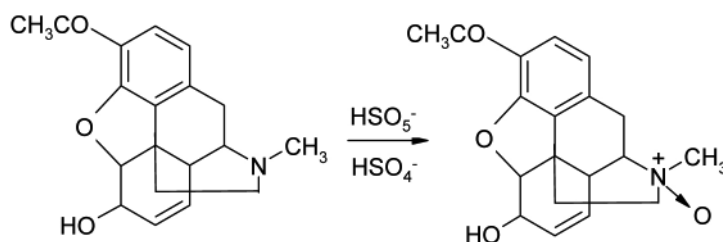
Препарат випускається у вигляді субстанції кодеїну основи моногідрату, кодеїну фосфату пів-і півторагідрату, кодеїну гідрохлориду [3] та препаратів Кодтерпін, Кодесан, Кофекс тощо [2].

Чинна АНД рекомендує застосовувати для кількісного визначення кодеїну в субстанціях метод неводної ацидиметрії, а також потенціометричного титрування у водно-спиртовому середовищі (кодеїну гідрохлорид) [3,4], в лікарських формах – метод ацидиметрії у водно-спиртовому середовищі з індикатором метиловим червоним [5].

Для кількісного визначення кодеїну у витягах з біологічного матеріалу та лікарських препаратах запропоновано різноманітні методики ВЕРХ [6], газо-рідинної [7], тонкошарової [8], міцелярної хроматографії [9], іонометрії [10], спектрофотометрії [11], електрофорезу [12], хемілюмінесценції [13], вольтамперометрії та амперометрії [14].

### Мета роботи

Опрацьовані титриметричні методики кількісного визначення кодеїну фосфату у субстанції та таблетках ґрунтуються на кількісному окисленні кодеїну у лужному середовищі у відповідний N-оксид з наступним визначенням непрореагованого надлишку окисника методом йодометричного титрування. Як окисник використовували Оксон – потрійну сіль кислоти Каро ( $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ ). Активної речовиною її є калій гідрогенпероксомосульфат –  $KHSO_5$ . Схема процесу окислення кодеїну  $KHSO_5$  має вигляд:

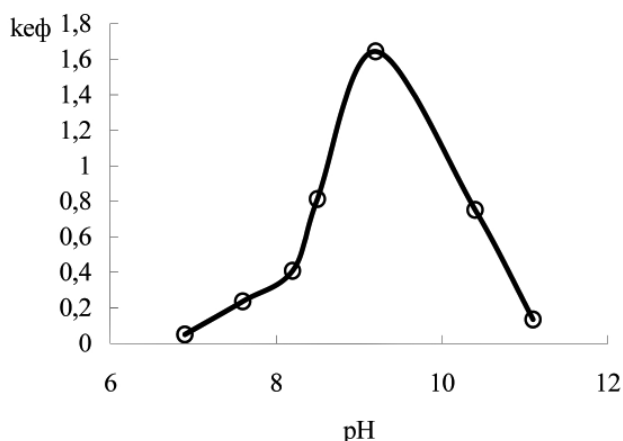


**Матеріали і методи дослідження**

Об'єктами дослідження були субстанція кодеїну фосфату, що відповідає вимогам чинної АНД та таблетки Кодтерпін ІС®.

Виготовляли розчин кодеїну фосфату заданої концентрації – 0,01 моль/л: 0,3982 г попередньо висушеної при 100–105°C до постійної маси субстанції кодеїну фосфату фармакопейної чистоти (вміст основної речовини становив 99,8%) розчиняли у 100 мл дистильованої води при 20°C. Робочий 0,02 моль/л розчин натрій тіосульфату виготовляли з фіксаналу стандарт-титру з наступним відповідним розбавленням двічі дистильованою водою. Для створення та підтримки необхідного рН середовища в інтервалі 4,5–11,0 використовували 0,2 моль/л фосфатні буферні розчини [15]. Робочий 0,02 моль/л розчин калій гідрогенпероксомоносульфату виготовляли за точною наважкою препарату Оксон, що розчиняли у 100 мл дистильованої води. Концентрацію робочих розчинів контролювали методом йодометричного титрування [16]. Значення рН розчинів вимірювали за допомогою скляного електроду ЭСЛ-43-07 в парі з насиченим калій хлоридом хлоридсрібним електродом ЭВЛ-1М3.1 на йонометрі лабораторному «Йономер И-130».

Залежність ефективної константи швидкості N-окисації кодеїну калій гідрогенпероксомоносульфатом від рН середовища наведено на *рис. 1*. Найбільша швидкість окиснення кодеїну спостерігається в інтервалі рН 9,3–9,5. За цих умов процес окиснення завершується за 1 хв.



*Рис. 1.* Залежність ефективного коефіцієнта швидкості N-окисації кодеїну ( $k_{\text{эф}}$ , л моль<sup>-1</sup> хв<sup>-1</sup>) калій гідрогенпероксомоносульфатом від рН середовища.

$c$  (кодеїн) =  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л;  $c$  (KHSO<sub>5</sub>) =  $2 \cdot 10^{-3}$  моль/л.

Ці умови покладено в основу опрацювання йодометричних методик кількісного визначення кодеїну фосфату в субстанції та таблетках Кодтерпін ІС® з використанням калій гідрогенпероксомоносульфату у якості окисника.

**Результати та їх обговорення**

Результати кількісного визначення кодеїну фосфату в субстанції та таблетках наведено в *табл. 1* і *2* відповідно.

Таблиця 1

**Результати кількісного визначення кодеїну в субстанції методом йодометрії за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату (P=0,95)**

Узято препарату для аналізу	Знайдено кодеїну фосфату		Метрологічні характеристики
	г	%	
0,4244 г субстанції кодеїну фосфату	0,41875	98,67	$\bar{x}=0,4230$ (98,68%) $S = 0,003491$ $S_{\bar{x}} = 0,001319$ $\Delta\bar{x} = 0,003232$ $\varepsilon = 0,76\%$ $RSD = 0,83\%$ $\delta = -0,33\%$
	0,4230	99,68	
	0,41875	98,67	
	0,4273	100,69	
	0,4230	99,68	
	0,4230	99,68	
0,4273	100,69		

Таблиця 2

**Результати кількісного визначення кодеїну в таблетках Кодтерпін ІС методом йодометрії за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату**

Досліджуваний препарат, вміст кодеїну фосфату, г	Знайдено кодеїну фосфату, г	Метрологічні характеристики
Кодтерпін ІС табл. по 0,008 г (BAT «Інтерхім», Україна), сер. 4290409 (0,0072...0,0088) 0,0079	0,0081 0,0082 0,0078 0,0078 0,0080 0,0078 0,0079	$\bar{x} = 0,0079$ (100,0%) $S = 1,62 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = 0,61 \cdot 10^{-4}$ $\Delta\bar{x} = 1,50 \cdot 10^{-4}$ $RSD = 2,04\%$ $\varepsilon = 1,89\%$ $\delta = 0\%$

*Методика кількісного визначення кодеїну у субстанції кодеїну фосфату.* Близько 0,4 г (точна наважка) субстанції препарату розчиняли у 70 мл дистильованої води і доводили об'єм до 100 мл. Відбирали за допомогою піпетки 10 мл отриманого розчину і переносили в мірну колбу на 100 мл, додавали за допомогою мірного циліндру 20 мл буферної суміші з рН 9,3 та 10 мл 0,02 моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводили об'єм дистильованою водою до позначки, ретельно перемішували. Через 1–3 хв відбирали 10 мл розчину, поміщали в конічну колбу для титрування, додавали при перемішуванні 2 мл 0,1 моль/л розчину соляної кислоти і 1 мл 5% розчину калій йодиду. Вивільнений йод одразу відтитрували 0,02 моль/л розчином натрій тіосульфату.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності кодеїну фосфату, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату).

Вміст кодеїну фосфату (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) у субстанції, % (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_k \cdot 10 \cdot 100}{m_H \cdot V_a \cdot (100 - w)} \cdot 100\% \quad (1)$$

де  $V_0$  – об'єм 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;  
 $V$  – об'єм 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування проби, мл;

$K$  – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,02 моль/л;

$T$  – кількість кодеїну фосфату у перерахунку на зневоднений кодеїн фосфат ( $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$ ), що відповідає 1 мл стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату г;

$V_k$  – об'єм мірної колби, мл (100);

$V_a$  – об'єм досліджуваного розчину, взятий для аналізу, мл (10);

$m_n$  – маса наважки субстанції, г;

$w$  – вміст води у субстанції кодеїну фосфату, %;

$l_0$  – коефіцієнт розбавлення.

1 мл стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,003974 г ( $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$ ), якого у субстанції кодеїну фосфату має бути не менше 99 і не більше 101%.

*Методика кількісного визначення кодеїну в таблетках Кодтерпін по 0,008 г.* Близько 2,5 г (точна наважка) розтертих в порошок таблеток поміщали у хімічний стакан на 75 мл, додавали 50 мл теплої дистильованої води і ретельно перемішували протягом 10-15 хв. Одержаний розчин фільтрували через фільтр з червоною стрічкою і кількісно переносили в мірну колбу на 100 мл. Далі

аналіз виконували аналогічно субстанції.

Вміст кодеїну фосфату у перерахунку на кодеїн основу в таблетках Кодтерпін ІС® X, г розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot T \cdot \bar{m} \cdot 100 K}{m_n \cdot 10}, \quad (2)$$

де  $\bar{m}$  – середня маса однієї таблетки, г;

інші позначення – аналогічно формулі (1).

1 мл стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002994 г кодеїну фосфату у перерахунку на кодеїн основу, якого в препараті має бути від 0,0072 г до 0,0088 г.

#### Висновки

Перевагами запропонованих методик є можливість здійснення аналізу за біологічно активною частиною молекули, задовільна валідність результатів, а також можливість здійснення визначення значно менших кількостей препарату, ніж методом неводного титрування. Розроблені методики не передбачають використання шкідливих розчинників, коштовного обладнання та стандартних зразків, прості та швидкі у виконанні.

#### Література

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / Машковский М.Д. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2006. – 1200 с.
2. Компендиум. Лекарственные препараты / Под ред. чл.-кор. АМН Украины проф. В.Н. Коваленко и проф. А.П. Викторова. – К.: Морион, 2008. – 1911 с.
3. The British Pharmacopoeia, 2009. CD-ROM, V. 1&2.
4. Державна Фармакологія України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
5. *Туркевич М.М.* Фармацевтична хімія: Підручник / Туркевич М.М. – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с.
6. *Голубицкий Г.Б.* Количественный анализ таблеток «Пенталгин» методами градиентной и изократической высокоэффективной жидкостной хроматографии / Г.Б. Голубицкий, Е.В. Будко, В.М. Иванов, Е.М. Басова // Ж. анал. химии – 2006. – №4. – С. 383–387
7. *Третьяков Н.Ю.* Качественное и количественное определение кодеина в моче методом высокоэффективной газо-жидкостной хроматографии / Н.Ю. Третьяков // Всероссийский симпозиум «Хроматография и хроматографические приборы», Пансионат «Клязьма» (Моск. обл.), 15–19 марта, 2004: Сборник тезисов. – М., 2004. – С. 228.
8. *Ahrens B.* Advanced fibre optical scanning in thin-layer chromatography for drug identification / B. Ahrens, D. Blankenhorn, B. Spangenberg // J. Chromatogr. B. 2002. – V. 772, №1 – P. 11–18.
9. *Lin Yi-Hui* Direct and sensitive analysis of methamphetamine, ketamine, morphine and codeine in human urine by cation-selective exhaustive injection and sweeping micellar electrokinetic chromatography / Yi-Hui Lin, Jih-Heng Li, Wei-Kung Ko, Shou-Mei Wu // J. Chromatogr. A. – 2006. – Vol. 1130, №2. – С. 281–286.
10. *Кулапина Е.Г.* Применение ионселективных электродов для определения лекарственных препаратов (обзор) / Е.Г. Кулапина, О.В. Барина // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, №12. – С. 40–45.
11. *Du Li-ming* Спектрофотометрическое определение кодеина по реакции переноса заряда / Du Li-ming, Li Li, Wu Hao // Guangpuxue yu guangpu fenxi = Spectrosc. and Spectral Anal. – 2007. – V. 27, №2. – С. 364–366.
12. *Zhou Tianshu* Determination of codeine and its metabolite in human urine ce CE with amperometric detection / Zhou Tianshu, Yu Hui, Hu Qin, Fang Yuzhi // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2002. – 30, №1. – P. 13–19.
13. *Lenahan Claire E.* Preliminary evaluation of dual acidic potassium permanganate and tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) chemiluminescence detection for the HPLC determination of Papaver somniferum alkaloids / Claire E. Lenahan, Neil W. Barnett, Simon W. Lewis, Kevin M. Essery // Austral. J. Chem. – 2004. – V. 57, №10. – С. 1001–1004.
14. *Pournaghi-Azar M.H.* Simultaneous voltammetric and amperometric determination of morphine and codeine using a chemically modified-palladized aluminum electrode / M. H. Pournaghi-Azar, A. Saadatirad // J. Electroanal. Chem. – 2008. – V. 624, №1–2. – С. 293–298.
15. Справочник химика-аналитика / А.И. Лазарев, И.П. Харламов, П.Я. Яковлев, Е.Ф. Яковлева – М.: Металлургия, 1976. – 184 с.
16. *Блажеєвський М.Є.* Кількісне визначення лідокаїну та тримекаїну в лікарських формах за реакцією N-окислення пероксикислотою / Блажеєвський М.Є. // Фарм. журн. – 1998. – №5. – С. 52–55.

#### Відомості про авторів:

Анацька Я.Ю., аспірант каф. фізичної та колоїдної хімії НФаУ.

Блажеєвський М.Є., д. хім. н., професор каф. фізичної та колоїдної хімії НФаУ.

#### Адреса для листування:

Анацька Яна Юріївна. 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, каф. фізичної та колоїдної хімії НФаУ.

Тел.: (063) 248 20 59.