

## ВОЛЬАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОДЕЇНУ ФОСФАТУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ У ВИГЛЯДІ N-ОКСИДУ, ОДЕРЖАННОГО ЗА ДОПОМОГОЮ КАЛІЙ ГІДРОГЕНПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

Блажеєвський М.Є., Анацька Я.Ю., Кисіль О.П.\*

Національний фармацевтичний університет; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України\*

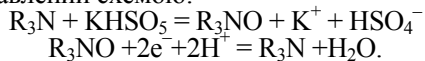
Кодеїн є монометилним етером морфіну (3-метокси-6α-окси-4,5α-епокси-17-метилморфінену-7). За хімічною структурою та фармакологічною дією він схожий з морфіном, але має слабшу знеболювальну дію, сильніше пригнічує збудливість кашльового центру, менше пригнічує дихання. Застосовується головним чином при непродуктивному рефлексорному кашлі, у складі комбінованих препаратів з анальгіном, кодеїном, фенобарбіталом та ін. („Пентальгін”, „Седальгін”, „Солпадеїн”) при головних болях, невралгіях [1,2]. Препарат випускається у вигляді субстанцій кодеїну основи моногідрату, кодеїну фосфату пів- та півторагідрату, кодеїну гідрохлориду та препаратів „Кодтерпін”, „Кодетерпін”, „Кодесан”, „Кофекс” тощо [3].

Чинна аналітична нормативна документація (АНД) рекомендує застосовувати для кількісного визначення кодеїну в субстанціях метод неводної ацидиметрії, а також потенціометричного титрування в водно-спиртовому середовищі (кодеїну гідрохлорид) [4,5], в лікарських формах – метод ацидиметрії у водно-спиртовому середовищі з індикатором метиловим червоним [6].

Для кількісного визначення кодеїну у пробах біологічного матеріалу та лікарських препаратах знаходять застосування різноманітні методи: ВЕРХ [7,8], ГРХ [9], тонкошарової [10], міцелярної хроматографії [11], іонометрії [12], спектрофотометрії [13], електрофорезу [14,15], хемілюмінесценції [16], вольтамперометрії та амперометрії з використанням модифікованих електродів [17].

**Метою роботи** було опрацювання методики кількісного визначення кодеїну в лікарських формах виконувати методом вольтамперометрії на ртутному електроді у вигляді попередньо добутого N-оксиду за допомогою як окисника калій гідрогенпероксомоносульфату. Установлено, що на фоні фосфатного буферного розчину з рН 6 добутий N-оксид кодеїну відновлюється з утворенням характерного піку при – 1,02 В. Концентраційні залежності висот піків у інтервалі  $(1-10) \cdot 10^{-5}$  моль/л мали лінійний характер ( $r=0,996$ ), що дозволяє використовувати їх для кількісних визначень.

Хімізм процесів N-оксидації, а відтак наступного відновлення на ртутному електроді може бути представлений схемою:



**Матеріали і методи дослідження.** Об'єктом випробувань був лікарський препарат Кодтерпін ІС табл. по 0,008 г (ВАТ „Інтерхім”, Україна), сер. 4290409 з наперед відомим вмістом кодеїну.

Вольтамперометричні вимірювання здійснювали за допомогою спеціалізованого полярографа типу ПЛС, використовуючи триелектродну систему у зміннострумовому варіанті з прямокутною формою поляризуючої напруги та режимом полярографування «Однокрапельний». Індикаторним електродом був стаціонарний ртутний електрод кла-

панного типу, електродом порівняння служив насичений калій хлоридом хлоридосрібний електрод типу ЭВЛ-1М4, а допоміжним – платиновий електрод. Усі вимірювання здійснювалися при 20°C.



**Рис. 1.** Типова вольтамперограма кодеїну N-оксиду (R3NO). 1 мм=0,12 мкА (Y), 10 мм=0,200В (X). E1/2 = – 1,02 В, Нас. ХЕ на фоні фосфатного буферного розчину з рН 6,0 ( $c = 8 \cdot 10^{-5}$ ).

Як реагент використовували калій пероксомоносульфат  $2KHSO_5 \cdot K_2SO_4 \cdot KHSO_4$  «extra pure» (ACROS ORGANICS).

**Виготовлення буферного розчину з рН 9,2.** У мірній колбі на 1 л розчиняють у дистильованій воді 45,644 г двозаміщеного калій фосфату тригідрату і об'єм доводять дистильованою водою до позначки.

**Виготовлення розчину 0,01 моль/л калій гідрогенпероксомоносульфату.**

Наважку 0,615 г порошку калій гідрогенпероксомоносульфату кількісно переносять в колбу на 100 мл, розчиняють у 70 мл дистильованої води при перемішуванні і доводять об'єм дистильованою водою до позначки. Вміст калій гідрогенпероксомоносульфату в розчині контролюють методом йодометричного титрування.

**Виготовлення розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) кодеїну фосфату, 0,4244 мг/мл ( $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л).** Наважку субстанції кодеїну фосфату півторагідрату, яка містить 0,4244 г основної речовини, розчиняють у 70 мл дистильованої води, доводять об'єм до позначки при 20°C і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 10 мл одержаного розчину і переносять у мірну колбу на 100 мл. Об'єм розчину у колбі доводять до позначки дистильованою водою при 20°C.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

**Побудова градувального графіку.** У п'ять мірних колб на 100 мл послідовно вносили 1,00; 2,00; 4,00; 6,00; 8,00 мл  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л розчину кодеїну фосфату додавали по 20 мл фосфатного буферного розчину з рН 9,2, 1,0 мл  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л калій гідрогенпероксомоносульфату при перемішуванні, витримували суміш 5 хв, додавали 8,5 мл 0,2 моль/л розчину сульфатної кислоти та доводили об'єм дистильованою водою до позначки при +20°C. Послідовно переносили реакційну суміш до електролізу та знімали полярограми в інтервалі потенціалів від – 0,5 до – 1,8 В. За даними максимальних

значень величин висот піків (при  $-1,02$  В) будували залежність між силою струму  $I$ , у мкА, та кінцевою концентрацією поляризатора у моль/л.

**Методика кількісного визначення кодеїну фосфату в пігулках „Кодтерпін®”.** Біля  $2,5$  г розтертих у порошок (4 таблеток) випробуваного препарату кількісно переносять у хімічний стакан на  $100$  мл, додають  $70$  мл нагрітої до  $40-50$  °С дистильованої води і ретельно збовтують впродовж  $10$  хв. Після цього суміш фільтрують у мірну колбу на  $100$  мл через фільтр з червоною смужкою, осад на фільтрі ретельно прополіскують, розчин охолоджують до  $20$ °С і доводять до позначки дистильованою водою. У мірну колбу на  $100$  мл вносять  $4,00$  мл одержаного розчину кодеїну фосфату, додають  $5$  мл фосфатного буферного розчину з рН  $9,2$ ,  $1,0$  мл  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л калій гідрогенпероксомоносульфату при перемішуванні, витримують суміш  $5$  хв, додають  $2$  мл  $0,2$  моль/л розчину сульфатної кислоти та доводять об'єм дистильованою водою до позначки при  $+20$ °С. Переносять реакційну суміш до електродизеру та знімають полярограми в інтервалі потенціалів від  $-0,5$  до  $-1,8$  В. Вимірюють силу струму  $I$ , у мкА. Аналогічно виконують дослід з розчином РСЗ препарату: у мірну колбу на  $100$  мл вносять  $4,00$  мл розчину РСЗ кодеїну фосфату, додають  $5$  мл фосфатного буферного розчину з рН  $9,3$ ,  $1,0$  мл  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л калій гідрогенпероксомоносульфату при перемішуванні, витримують суміш  $5$  хв, додають  $2,0$  мл  $0,2$  моль/л розчину сульфатної кислоти та доводять об'єм дистильованою водою до позначки при  $+20$ °С. Переносять реакційну суміш до електродизеру та знімають полярограми в інтервалі потенціалів від  $-0,5$  до  $-1,8$  В. Вимірюють силу струму  $I$ , у мкА. Вміст кодеїну фосфату  $X$ , у г до однієї пігулки, розраховують за формулою:

$$X = \frac{c_{cm} \cdot I_x \cdot 100 \cdot \bar{m}}{I_{cm} \cdot m_n \cdot 1000}$$

де  $c_{cm}$  – вміст кодеїну фосфату у розчині РСЗ,  $0,4244$  мг/мл;

$I_x$  – сила струму (висота піку) у робочому досліді, мкА;

$I_{cm}$  – сила струму (висота піку) у досліді з розчином РСЗ, мкА;

$100$  – об'єм мірної колби;

$m_n$  – наважка розтертих таблеток, г;

$\bar{m}$  – усереднена маса таблетки, г.

$1000$  – коефіцієнт перерахунку у г.

**Методика визначення однорідності дозування кодеїну фосфату у пігулках „Кодтерпін®”.** Біля  $0,65$  г розтертих у порошок таблеток випробуваного препарату кількісно переносять у мірну колбу на  $100$  мл, додають  $70$  мл нагрітої до  $40-50$  °С дистильованої води, ретельно збовтують впродовж  $10$  хв, охолоджують до  $20$ °С і доводять об'єм до позначки дистильованою водою. Після цього суміш

фільтрують через фільтр з червоною смужкою. У мірну колбу на  $25$  мл вносять  $4,00$  мл одержаного розчину кодеїну фосфату, додають по  $5$  мл фосфатного буферного розчину з рН  $9,2$  ( $0,2$  моль/л,  $K_2HPO_4$ ),  $0,25$  мл  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л калій гідрогенпероксомоносульфату при перемішуванні, витримують суміш  $5$  хв, додають  $2,0$  мл  $0,2$  моль/л розчину сульфатної кислоти та доводять об'єм дистильованою водою до позначки при  $+20$ °С. Переносять реакційну суміш до електродизеру та знімають полярограми в інтервалі потенціалів від  $-0,5$  до  $-1,8$  В. Вимірюють силу струму у мкА при  $E = -1,02$  В. Аналогічного порядку додавання реактивів дотримуються під час виконання досліду з розчином РСЗ препарату: у мірну колбу на  $25$  мл вносять  $1,00$  мл розчину РСЗ кодеїну фосфату, додають  $5$  мл фосфатного буферного розчину з рН  $9,2$ ,  $0,25$  мл  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л калій гідрогенпероксомоносульфату при перемішуванні, витримують суміш  $5$  хв, додають  $2,0$  мл  $0,2$  моль/л розчину сульфатної кислоти та доводять об'єм дистильованою водою до позначки при  $+20$ °С. Переносять реакційну суміш до електродизеру та знімають полярограми в інтервалі потенціалів від  $-0,5$  до  $-1,8$  В. Вимірюють силу струму  $I$ , у мкА.

Вміст кодеїну фосфату  $X$ , у г до однієї пігулки, розраховують за формулою:

$$X = \frac{c_{cm} \cdot I_x \cdot 25 \cdot \bar{m}}{I_{cm} \cdot m_n \cdot 1000}$$

де  $c_{cm}$  – вміст кодеїну фосфату у розчині РСЗ,  $0,4244$  мг/мл;

$I_x$  – сила струму (висота піку) у робочому досліді, мкА;

$I_{cm}$  – сила струму (висота піку) у досліді з розчином РСЗ, мкА;

$25$  – об'єм мірної колби;

$m_n$  – наважка розтертих таблеток, г;

$\bar{m}$  – усереднена маса таблетки, г.

$1000$  – коефіцієнт перерахунку у г.

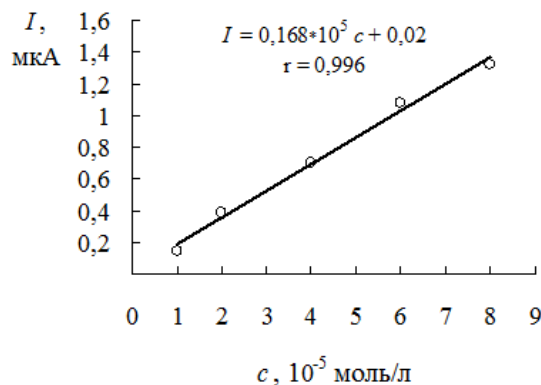


Рис. 2. Градувальний графік полярографічного визначення кодеїну фосфату у вигляді відповідного N-оксиду. рН = 6,0

Таблиця. Результати кількісного визначення кодеїну фосфату в таблетках „Кодтерпін®”.

Взято для аналізу	Знайдений вміст, г	Метрологічні характеристики
Кодтерпін ІС	0,0081	$x = 0,0080$
табл. по 0,008 г	0,0078	$S = 3,0 \cdot 10^{-4}$
(ВАТ „Інтерхім”, Україна),	0,0077	$S_{-} = 1,1 \cdot 10^{-4}$
сер. 4290409	0,0086	$\Delta x = 2,8 \cdot 10^{-4}$
(0,0072...0,0088)	0,0081	$RSD = 3,77\%$
	0,0078	$\varepsilon = 3,49\%$
	0,0080	$\delta^* = 1,27\%$

Примітки: \*Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтного методу (Фармакопеї Великобританії 2009)

**Висновки:**

1. Запропонована нова спектрофотометрична методика та показана можливість кількісного визначення кодеїну фосфату у в таблетках „Кодтерпін®” по 8 мг методом вольтамперометрії у вигляді N-оксиду, попередньо одержаного за

допомогою калій перексомоносульфату.  $RSD = 3,77\%$ ,  $\delta = 1,27\%$  ( $n=7$ ;  $P=0,95\%$ ).

2. Опрацьована методика придатна для визначення однорідності дозування кодеїну фосфату у пігулках „Кодтерпін®”.

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: Підручник-довідник. – Х: Видавничий центр «ХАІ», 2005. – 480 с.
2. Машковський М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2006. – 1200 с.
3. Комpendиум. Лекарственные препараты / Под ред. чл.-кор. АМН Украины проф. В.Н. Коваленко и проф. А.П. Викторова. – Киев: Морион, 2008. – 1911 с.
4. European pharmacopoeia. – 6<sup>th</sup>-ed. Council of Europe. – Strasbourg: EDQM, 2007. – 2199 p.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – 556 с.
6. Туркевич М. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик. Вінниця: НОВА КНИГА, 2003. – 464 с.
7. 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
8. Вергейчик Т.Х. Изолирование, обнаружение и определение пропифеназона, парацетамола, кофеина и кодеина в извлечениях из мочи / Т.Х. Вергейчик, Н.С. Онегова, В.А. Линникова // Материалы 58 межрегиональной конференции по фармации и фармакологии "Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции", Пятигорск, 2003. Пятигорск, 2003. – С. 190 – 192.
9. 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.
10. 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.
11. 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. – P. 281–286.
12. 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.
13. Du Liming 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. – P. 364–366.
14. 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.
15. Alnajjar A. Determination of heroin metabolites in human urine using capillary zone electrophoresis with  $\beta$ -cyclodextrin and UV detection / A. Alnajjar, B. McCord // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2003. – V. 33, № 3. – P. 463–473.
16. Lenehan 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. Lenehan, Neil W. Barnett, Simon W. Lewis, Kevin M. Essery // Austral. J. Chem. – 2004. – V. 57, № 10. – P. 1001–1004.
17. 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. – P. 293–298.

**Блажесвський М.Є., Анацька Я.Ю., Кисіль О.П.** Вольтамперометричне визначення кодеїну в лікарських формах у вигляді N-оксиду, одержанного за допомогою калій гідрогенперексомоносульфату // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 28-30.

Опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення кодеїну фосфату в лікарських формах методом вольтамперометрії у вигляді N-оксиду кодеїну, попередньо одержаного за допомогою калій гідрогенперексомоносульфату.

**Ключові слова:** вольтамперометрія, визначення кодеїну, N-оксид кодеїну, калій гідрогенперексомоносульфат, пігулки

**Блажеевский Н.Е., Анацкая Я.Ю., Кисиль Е.П.** Вольтамперометрическое определение кодеина в лекарственных формах в виде N-оксида, полученного с помощью гидроперексомоносульфата калия // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 28-30.

Разработаны методики и показана возможность количественного определения кодеина фосфата в лекарственных формах методом вольтамперометрии в виде N-оксида кодена, предварительно полученного с помощью гидроперексомоносульфата калия.

**Ключевые слова:** вольтамперометрия, определение кодеина фосфата, N-оксид кодеина, гидроперексомоносульфат калия, таблетки

**Blazheevskiy M.Ye., Anatskaya Ya. Yu., Kisel Ye. P.** Voltamperometric determination of codeine in pharmaceutical preparations as it's N-oxide, obtained by potassium hydrogenperoxomonosulphate // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 28-30.

Methods have been developed and demonstrated the possibility of quantitative determination of codeine phosphate in dosage forms by voltammetry in the form of N-oxide, previously obtained by potassium hydrogenperoxomonosulphate.

**Key words:** voltammetry, determination of codeine phosphate, N-oxide codeine, potassium hydrogenperoxomonosulphate, tablet.

Надійшла 02.04.2012 р.  
Рецензент: проф. Л.В.Савченкова