

## DATE REFERITOARE LA DOZAREA FOSFATULUI DE CODEINĂ DIN FORME MAGISTRALE

Ana Scridon, I. Veréph

Codeina este un medicament destul de des folosit în practica medicală, datorită acţiunii sale analgezice şi antitusive. În F.R. VIII sînt oficializate codeina bază şi două săruri ale acesteia, sarea hidroclorică şi cea fosforică (1). Aceste substanţe se prescriu de obicei sub formă de prafuri (codeina bază) şi soluţii (sărurile de codeină). În practica farmaceutică pentru prepararea soluţiilor se întrebuiţează mai frecvent fosfatul de codeină, datorită solubilităţii sale mai bune. Substanţa se dozează prin metode, avînd ca principii, fie determinarea ionului fosfat, fie determinarea cationului (a codeinei).

În literatura de specialitate sînt descrise relativ puţine metode care se bazează pe dozarea codeinei; dintre acestea cele mai multe sînt colorimetrice, unele titrimetrice, iar mai nou sînt utilizate şi metode spectrofotometrice (2, 3, 4, 5).

Metodele de dozare prin determinarea ionului fosfat sînt mai variate, şi includ gravimetria, volumetria, colorimetria, etc

Pentru determinarea gravimetrică se precipită cantitativ ionul  $PO_4^{3-}$  cu un metal greu şi se recîntăreşte precipitatul după uscare.

Metodele titrimetrice se bazează, în esenţă, tot pe fixarea ionului fosfat cu un ion de metal greu, excesul de ion metallic ( $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Bi^{3+}$ ,  $Pb^{2+}$ ) fiind retitrat cu complexon III la indicator potrivit (6, 7).

Dozarea colometrică a ionului fosfat are la bază formarea unui complex cu acidul molibdic care, în prezenţa unui reducător, trece în albastru de molibden (8, 9, 10, 11).

În cercetările noastre am dozat fosfatul de codeină pe baza conţinutului său în acid fosforic, aplicînd metoda fotocolorimetrică preconizată de Bell-Doisy şi Briggs (12); această metodă (Bell-Doisy) care se utilizează în biochimie pentru dozarea fosforului sanguin am folosit-o şi noi, cu unele modificări, pentru dozarea fosfatului de codeină din prescripţia de mai jos:

Rp

Codeini phosphorici	gta 0,10
Kalii bromati	gta 2,0
Natrii bromati	gta 1,5
Sir. Aurantii	gma 20,0
Aquae dest.	ad gta 100,0

*Principiul metodei* constă în obţinerea complexului de acid fosfomolibdenic, care se reduce cantitativ la albastru de molibden. Reducerea se efectuează cu hidrochinonă şi sulfit de sodiu, iar intensitatea coloraţiei obţinute e proporţională cu cantitatea de acid fosforic din probă

### Reactivi:

1. Sol. molidad de amoniu: 25 g molidad de amoniu se dizolvă în 300 ml apă, apoi se filtrează. Se adaugă cu precauție 75 ml acid sulfuric (R) și se completează cu apă la 500 ml.

2. Sol. de hidrohchinonă 1% la care se adaugă o picătură de acid sulfuric (R). Soluția se prepară extemporaneu.

3. Sol. sulfid de sodiu 20%. Se prepară proaspăt, în cantitatea necesară pentru probele ce se efectuează.

4. Sol. standard stoc de fosfat:

Fosfat monopotasic ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )	2,1970 g
Apă dist. pînă la	500,0 ml

După dizolvarea completă a substanței se adaugă 2,5 ml cloroform pentru conservare. Fosfatul monopotasic trebuie în prealabil uscat la  $100^\circ$  și răcit într-un excicator.

1 ml sol. conține 3,10 mg  $\text{H}_3\text{PO}_4$

5. Sol. etalon: se diluează 1/100 soluția standard stoc de fosfat. Nu se păstrează.

1 ml sol. etalon conține 0,031 mg  $\text{H}_3\text{PO}_4$

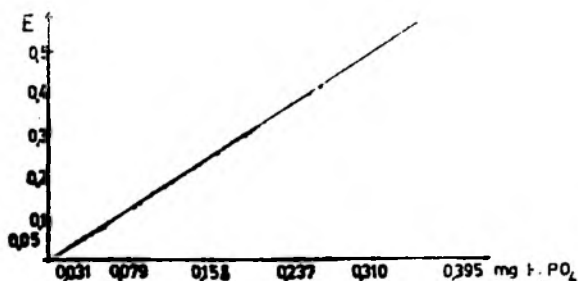
### Metoda de lucru

Menționăm că în cursul pregătirii probelor cu fosfat de codeină s-a format un precipitat insolubil în apă, fenomen explicat prin precipitarea codeinei sub formă de fosfomolibdat de codeină și care ne-a deranjat determinările. Am înlăturat acest inconvenient prin solubilizarea fosfomolibdatului de codeină cu alcool. Tabelul următor indică, metoda folosită în pregătirea probelor:

	Proba	Martor
Sol. de analizat	1 ml	—
Sir. de portocale	—	0,2
R. molidic	1	1
Sol. hidrohchinon	1	1
Sol. sulfid	1	1
Alcool	5	5
Apă dist. la 20	11	11,3

Reactivii se adaugă în ordinea indicată. După 30 de minute am citit extincția probei față de martor la fotocolorimetrul Pulfrich, folosind cuve de 1 cm și filtrul  $S_{66}$ .

Extincția obținută am raportat-o la curba etalon în prealabil stabilită:



Curba etalon acid o-fosforic, cuva 1 cm, filtrul  $S_{66}$

Rezultatele sint cuprinse in tabelul umător :

Fosfat de codeină teoretic g	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> teoretic mg/ml	Ext.	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> mg/ml	Fosfat de codeină găsit la 100 g		Diferența %
				g	%	
0.10	0.2305	0.360	0.2246	0.0972	97.2	- 2.8
		0.364	0.2277	0.0985	98.5	- 1.5
		0.360	0.2246	0.0972	97.2	- 2.8
		0.362	0.2262	0.0979	97.9	- 2.1
		0.379	0.2372	0.1027	102.7	+ 2.7
		0.368	0.2309	0.1002	100.2	+ 0.2
		0.364	0.2277	0.0985	98.5	- 1.5

### Concluzii

S-a aplicat o metodă fotocolorimetrică pentru dozarea fosfatului de codeină din prescripții magistrale.

Metoda se bazează pe formarea complexului de acid fosfomolibdenic, care se reduce cantitativ în albastru de molibden. Dozarea se efectuează în soluție hidroalcoolică pentru a evita precipitarea fosfomolibdatului de codeină, care ar deranja determinarea.

Extincția se citește la fotometrul Pulfrich în cuve de 1 cm la filtrul S<sub>66</sub>, iar rezultatele se calculează pe baza unei curbe etalon.

Metoda este precisă, rapidă și aplicabilă pentru dozarea ionului fosfat și în prezența altor baze organice.

Sosit la redacție : 21 februarie 1969.

### Bibliografie

1. Farmacopeea Română, ed. VIII, Ed. Med. București, 188; 2. MANJUSHREE GUHA: Intern. Pharm. Abstr. (1955), 2, 6, 485; 3. THILMANS Y.: Ann. Farm. Franc. (1962), 9-10, 719; 4. PERELMAN I. M., BRODSCHI B. A.: Analiza formelor medicamentoase, Ed. de Stat, București, 1952; 5. RICHTER L., KNY L.: Photometrie und Refractometrie, Academie Verlag, Berlin, 1967; 6. VASILIEV R.: Farmacia (1964), 4, 239; 7. LITEANU C.: Chimie analitică cantitativă, ed. IV, Editura de Stat, București, 1964; 8. INCZÉDY I.: Acta Pharm. Hung. (1960), 2, 74; 9. TÖRÖK L.: Magyar Kémikusok Lapja (1962), 3, 127; 10. CAVERLY D.: The Analyst. (1961), 86, 1024, 478; 11. JUROJ KOS: Acta Pharm. Jugoslavica, 1965 III, 111; 12. TĂNĂSESCU GH., COSTESCU GEORGETA: Biochimie medicală, Ed. Med., București, 1966, 192.