

UTILIZAREA PROTOMETRIEI NEAPOASE ÎN DETERMINAREA AMESTECURILOR MEDICAMENTOASE

Emilia Gálfalvi, Viorica Molnár

Dezvoltarea uriaşă a terapeuticii moderne şi a chimioterapiei impune un control riguros al tuturor produselor folosite ca medicamente.

Dintre metodele cantitative de control ale medicamentelor o importanţă deosebită prezintă protometria în mediul neapos.

Profitînd de avantajele oferite de protometria neapoasă, am determinat componenţii activi ai amestecurilor medicamentoase frecvent întîlniţi în activitatea farmacistului practician, fără separarea prealabilă a componentelor.

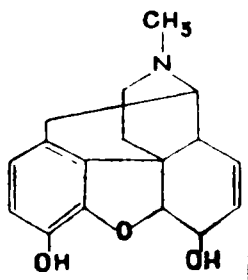
Metoda preconizată de noi se bazează pe aplicabilitatea solvenţilor neapoşi în titrările substanţelor medicamentoase. Solventul acţionează asupra caracterului substanţelor dizolvate, această influenţă fiind cu atît mai mare, cu cît caracterul acid sau bazic al solventului este mai puternic.

Obiectul prezentei lucrări îl constituie studiul determinării în amestec a substanţelor medicamentoase cu caracter amfoter.

Datorită proprietăţii amfotere morfina se poate determina în prezenţa codeinei, aminofenazonei sau atropinei sulfurice, cu care este prescrisă foarte des în diferite preparate magistrale sau tipizate.

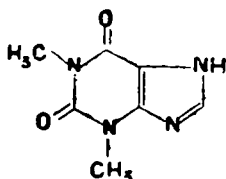
Morfina, datorită prezenței în molecula sa a unui hidroxil fenolic, prezintă un caracter slab acid, care poate fi accentuat în solvenții protofilici, respectiv amfiprotici. În același timp în molecula ei găsim un azot heterociclic, căruia i se datorește bazicitatea morfinei (1, 2) (fig. nr. 1).

Pe această proprietate a morfinei ne-am bazat la determinarea ei din amestecul medicamentos magistral (nr. I), conținând morfină și codeină.



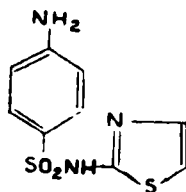
MORPHINUM

Fig. nr. 1.



THEOPHYLINUM

Fig. nr. 2.



SULFATHIAZOLUM

Fig. nr. 3.

Tehnica de lucru

a) Se cântărește la balanța analitică o probă care să conțină 0,05—0,07 g morfină, 0,10—0,12 g codeină, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, dizolvându-se în CHCl_3 . Se ia 10 ml din soluția de bază la care se adaugă 10 ml anhidridă acetică și se titrează cu HClO_4 0,1 N în dioxan, în prezența indicatorului Cellitonectblau F.F.R. (0,1^o în acid glacial). Consumul de HClO_4 0,1 N corespunde bazicității totale a morfinei și a codeinei bază.

Într-o altă probă, la 10 ml soluție de bază se adaugă 10 ml alcool izopropilic și se titrează morfina cu KOH 0,1 N în alcool izopropilic, în prezența indicatorului de fenoltaleină (1^o în alcool metilic).

Din diferența consumului de HClO_4 0,1 N și KOH 0,1 N se poate calcula conținutul de codeină.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

b) Din praful combinat magistral (nr. II), cu conținut de morfină, aminofenazonă, clorhidrat de codeină, se pot determina cantitățile componentelor în felul următor: morfina și aminofenazona se extrage cu CHCl_3 , determinînd cei doi componenți bazici conform tehnicii de lucru arătate mai sus, iar din reziduul rămas după extragere se determină cantitatea codeinei muriatice. Reziduul se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, dizolvându-se în metanol. Din această soluție de bază se ia 10 ml la care se adaugă 5 ml acetat de mercur (5^o în acid izetic glacial) și se titrează cu HClO_4 0,1 N în dioxan. Indicatorul folosit fiind albastrul de timol, în metanol 0,1^o (3).

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Substanța de dozat	Cantitatea cîntărită (g)	Cantitatea regăsită (g)	Cantitatea regăsită (g%)	Media în (g%)	Abatere de la medie
<i>Rețeta nr. I</i> Morphinum	0,0601	0,0595	99,65	99,98	-0,33
	0,0601	0,0600	99,83		-0,15
	0,0601	0,0604	100,47		+0,49
Codeinum	0,1025	0,1027	100,19	99,93	+0,26
	0,1025	0,1023	99,80		-0,13
	0,1025	0,1024	99,83		-0,11
<i>Rețeta nr. II</i> Morphinum	0,0312	0,0310	99,36	99,88	-0,52
	0,0312	0,0311	99,67		-0,21
	0,0312	0,0314	100,63		+0,85
Aminophe- nazonium	0,2505	0,2505	100,00	100,01	-0,01
	0,2505	0,2506	100,02		+0,01
	0,2505	0,2506	100,02		+0,05
Codeinum hydrochloricum	0,0621	0,0617	99,19	99,89	-0,70
	0,0621	0,0623	100,40		+0,51
	0,0621	0,0622	100,19		+0,30
<i>Rețeta nr. III</i> Morphinum	0,1002	0,1003	100,09	99,99	+0,10
	0,1002	0,1003	100,90		+0,10
	0,1002	0,1000	99,80		-0,19
Atropinum sulfuricum	0,0505	0,0504	99,80	100,12	-0,32
	0,0505	0,0506	100,19		+0,07
	0,0505	0,0507	100,39		+0,27

c) Determinările cantitative sînt reproductibile și în cazul preparatului magistral (nr. III) cu compoziție morfină, sulfat de atropină și fenacetină. Se cîntărește la balanța analitică o probă care să conțină 0,09—0,11 g morfină, 0,05—0,07 g sulfat de atropină, 0,50—1,00 g fenacetină. Proba cîntărită se dizolvă în alcool izopropilic și se completează la semn într-un balon cotat de 100 ml. Se ia 10 ml din soluția izopropilică, se adaugă trei picături fenolftaleină (1% în metanol), titrînd aciditatea totală (morfină și sulfat de atropină) cu o soluție titrată de KOH 0.1 N în alcool izopropilic.

La o altă probă de 10 ml se adaugă 10 ml acid acetic glacial și se dozează morfina în prezența indicatorului roșu de metil (0,1% în acid acetic glacial), folosind soluția titrată HClO₄ 0.1 N în dioxan.

Prezența fenacetinei nu prezintă nici un inconvenient.

Din diferența de consum la cele două determinări se calculează cantitatea de atropină sulfurică.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Teofilina prezintă la fel un caracter amfoter, gruparea —NH— conferă aciditatea moleculei, iar într-un solvent protogenic se comportă ca o bază datorită azotului heterociclic (1) (fig. nr. 2).

d) Din preparatul magistral (nr. IV), care conține teofilină, teobro-

mină, codeină și clorhidrat de efedrină, se poate determina teofilina și codeina (8, 9).

Se cântărește la balanța analitică o probă care să conțină 0,15—0,20 g teofilină, 0,08—0,15 g codeină, 0,20 g — 0,30 g teobromină, 0,03—0,06 g clorhidrat de efedrină.

Teofilina și codeina se extrag cu CHCl_3 care se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml. Din soluția de bază de 10 ml se tratează cu 10 ml acid acetic glacial și se titrează cu HClO_4 0,1 N în acid acetic, în prezența indicatorului violet de gențiană (0,2% în acid acetic glacial), determinând astfel bazicitatea totală a amestecului.

Intr-o altă probă, de 10 ml soluție de bază, se adaugă 10 ml alcool izopropilic, indicator fenoltaleină și se titrează cu KOH 0,1 N în alcool izopropilic, determinând astfel aciditatea teofilinei.

Pentru a afla cantitatea de codeină se scade consumul de KOH 0,1 N din cel al HClO_4 0,1 N.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

e) Pe același principiu ne-am bazat și la analiza cantitativă a amestecului nr. V, cu conținut de: teofilină, fenobarbital, clorhidrat de efedrină.

Se cântărește la balanța analitică o probă care să conțină 0,15—0,20 g teofilină, 0,05—0,10 g fenobarbital, 0,3—0,6 g clorhidrat de efedrină. Teofilina și fenobarbitalul se extrag cu CHCl_3 care se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml.

Din această soluție 10 ml se tratează cu 10 ml alcool izopropilic și se titrează cu KOH 0,1 N în izopropanol, în prezența indicatorului de fenoltaleină, determinând astfel aciditatea totală a amestecului.

Intr-o altă probă de 10 ml, se adaugă 10 ml acid acetic glacial, 3 picături violet de gențiană și se titrează cu HClO_4 0,1 N în acid acetic, determinând astfel cantitatea teofilinei. Din diferența consumului de KOH 0,1 N și HClO_4 0,1 N reiese conținutul preparatului în fenobarbital.

Reziduul rămas după extragere servește pentru determinarea efedrinei hidroclorice conform F. R. VIII-a (4).

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

f) Sulfamidele pot fi titrate cu acizi în solvenții bazici, datorită afinității electronice a grupării sulfonamidice. În același timp, datorită grupării amino, în mediu acid acetic se comportă ca baze (5—7) (fig. nr. 3).

Datorită acestei proprietăți se poate determina conținutul de sulfatiazol și acidul boric, care sînt componenți ai unor produse antiseptice, cum este preparatul magistral (nr. VI) cu conținut de sulfatiazol, acid boric, talc.

Se cântărește la balanța analitică o probă care să conțină: 1,30—1,60 g sulfatiazol, 0,10—0,15 g acid boric, 5,00—10,00 g talc.

Sulfatiazolul și acidul boric se extrag cu 20 ml dimetilformamidă și se titrează aciditatea totală cu metoxid de sodiu 0,1 N în benzen metanol 1:4, în prezența indicatorului albastru de timol.

O altă probă se tratează cu 20 ml amestec de acid acetic glacial-benzen 1:1 și se determină cantitatea de sulfatiazol, titrînd soluția cu HClO_4 0,1 N în acid acetic glacial folosind indicatorul roșu de metil.

Pentru a afla cantitatea de acid boric se scade consumul de HClO_4 din cea al metoxidului de sodiu.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2

Tabelul nr. 2

Substanța de dozat	Cantitatea cîntărită (g)	Cantitatea găsită (g)	Cantitatea găsită (g%)	Media în (g%)	Abatere de la medie	
<i>Rețeta nr. IV</i> Theophylinum	0,1910	0,1907	99,82	99,92	-0,10	
	0,1910	0,1911	100,05		+0,13	
	0,1910	0,1908	99,89		-0,03	
	Codeinum purum	0,1001	0,1000	99,90	99,93	-0,03
		0,1001	0,1002	100,09		+0,16
		0,1001	0,0998	99,80		-0,13
<i>Rețeta nr. V</i> Theophylinum	0,1972	0,1975	100,14	100,01	+0,13	
	0,1972	0,1970	99,85		-0,16	
	0,1972	0,1973	100,05		+0,04	
	Phenobarbitalum	0,0505	0,0503	99,87	100,00	-0,13
		0,0505	0,0507	100,13		+0,13
		0,0505	0,0506	100,01		-0,01
	Ephedrinum hydrochloricum	0,0481	0,0479	99,58	99,93	-0,35
		0,0481	0,0483	100,41		+0,48
		0,0481	0,0480	99,80		-0,13
	<i>Rețeta nr. VI</i> Sulfathiazolum	1,5002	1,5001	99,99	99,99	-
		1,5015	1,5017	100,01		+0,02
		1,4993	1,4992	99,99		-
Acidum boricum		0,1010	0,1008	99,82	99,91	-0,09
		0,1120	0,1121	100,09		+0,18
		0,1002	1,1000	99,82		-0,09
<i>Rețeta nr. VII</i> Sulfathiazolum	0,3005	0,3008	100,09	100,02	+0,05	
	0,3005	0,3003	99,94		-0,08	
	0,3005	0,3006	100,03		+0,01	
	Aminophenazonum	0,1520	0,1522	100,13	99,97	+0,16
		0,1520	0,1518	99,86		-0,11
		0,1520	0,1519	99,93		-0,04

g) Componentii pot fi determinați și în cazul rețetei magistrale (nr. VII) cu conținut de: sulfatazol, aminofenazonă și zahăr.

Se cîntărește la balanța analitică o probă care să conțină: 0,30—0,50 g sulfatazol, 0,10—0,20 g aminofenazonă, 1,00—2,00 g zahăr.

Proba cîntărită se dizolvă în acetonă și se completează la semn, într-un balon cotat de 100 ml. Se ia 10 ml din soluția acetonică se adaugă 3 picături de fonolftaleină (1% în metanol), titrînd sulfatazolul cu KOH 0.1 N în izopropanol.

Bazicitatea totală a amestecului se determină dintr-o altă probă de 10 ml soluție de bază, adăugînd 10 ml acid acetic glacial. Se titrează cu HClO₄ 0.1 N în acid acetic, în prezența indicatorului violet de gențiană (0,2% în acid acetic).

Pentru a afla cantitatea de aminofenazonă, se scade consumul de KOH 0.1 N din cea al HClO₄ 0,1 N. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

Concluzii

Rezultatele experimentale obținute arată că proprietățile excelente ale solvenților organici folosiți în scopul determinărilor, face posibilă dozarea componentelor activi ai amestecurilor medicamentoase. Rezultatele obținute se încadrează în limitele metodelor volumetrice din mediile anhidre.

Sosit la redacție: 13 octombrie 1972

Bibliografie

1. GYENES I.: Titration in Non-aqueous Media. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1967; 2. * * * Farmacopeea Română, Ed. VIII, Supl. III, Ed. Med. București, 1972; 3. * * * Farmacopeea Română, Ed. VIII, Supl., Ed. Med. București, 1968; 4. * * * Farmacopeea Română, Ed. VIII, Supl. II, Ed. Med., București, 1970; 5. VIDA L.: Acta Pharm. Hung. (1969), 2, 68; 6. KRESKOV A. P., BÍKOVA L. N., KAZARIAN N. A.: Titrarea în mediu neapos. Ed. Tehnică, București, 1969; 7. KUCHARSCHY J., SAFARIK L.: Titration in Non-aqueous Solvents. Elsevier, Amsterdam—London—New York, 1964; 8. * * * Pharmacopeea Hungarica, Ed. VI. 1967; 9. * * * Formular farmaceutic, Ed. Med., București, 1968.
-