

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ХЛОРОПРОМАЗИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ВИГЛЯДІ S-ОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

О.І.Шлюсар, М.Є.Блажеєвський

Буковинський державний національний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Запропоновані вибіркові методики спектрофотометричного визначення хлоропромазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій і таблетках у вигляді його S-оксиду, добутого за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату.

Відоме синтетичне похідне фентіазинінового ряду 2-Хлор-10-(3-диметиламінопропіл)фентіазину гідрохлорид — хлоропромазину гідрохлорид (син. Аміназин), у подальшому СР, широко застосовують у медичній практиці як нейролептичний, протиблювотний, гіпотензивний та антигістамінний засіб. Однією з основних особливостей дії СР на ЦНС є відносно сильний седативний ефект. Його продукують у вигляді порошку-субстанції, драже по 25, 50 та 100 мг; 2,5% розчину для ін'єкцій в ампулах по 1, 2, 5 та 10 мл. Випускають також таблетки аміназину по 10 мг, покриті оболонкою, для дітей у банках по 50 шт. [4].

Європейська фармакопея рекомендує визначати вміст СР в розчинах для ін'єкцій, таблетках, а також у розчині для вживання *per os* (після екстракції) методом прямої спектрофотометрії при 254 нм [8].

Для кількісного визначення методом спектрофотометрії СР у розчинах для ін'єкцій вітчизняного виробництва, який містить додатково такі допоміжні речовини як натрію сульфід, натрію метабісульфіт, кислоту аскорбінову та натрію хлорид, запропоновано використовувати іншу довгохвильову, менш інтенсивну смугу на ділянці спектра 300-305 нм, що дозволяє уникнути небажаного впливу аскорбінової кислоти. Підпорядкування закону Бера спостерігається при 305 нм в інтервалі концентрацій СР від 1 до 10 мг у 100 мл. Відносна помилка визначення не перевищує 1,5% [5].

Спектрофотометричне визначення в УФ-ділянці з використанням явища батохромного зміщення пред-

ставляє значний практичний інтерес для вибіркового визначення аміназину в сумішах, зокрема розчинні для ін'єкцій в присутності аскорбінової кислоти та інших складників. Мабуть, найбільшого застосування у цьому плані для цілей аналізу набули реакції окиснення СР з утворенням проміжного продукту окиснення катіон-радикалу фентіазонію або відповідного йому стійкого сульфоксиду хлоропромазину (в подальшому SCP). Однак більшість з них вимагає довготривалого нагрівання і/або витримання для розвитку забарвлення. Ряд інших методик передбачає використання сульфатної кислоти високої концентрації. Майже усі спектрофотометричні методики, засновані на утворенні забарвленого катіон-радикалу, сильно залежать від концентрації кислоти або окисника, а їх забарвлені форми нестійкі, забарвлення зберігається впродовж 20-30 хв [10]. Перспективним убачається здійснення аналізу похідних фентіазину у вигляді відповідних достатньо стійких S-оксидів, які легко одержують у слабко кислому середовищі за допомогою органічних пероксикислот або нітратної кислоти [1, 7, 9].

Нами запропонований простий, високочутливий, вибірковий та достатньо точний, а також економічно вигідний спосіб здійснення кількісного визначення СР в лікарських формах, який ґрунтується на попередньому окисненні препарату у слабко кислому середовищі за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату (ПМС) у відповідний SCP з наступним спектрофотометричним визначенням його при 342 нм ($\epsilon=5320$) [2]. Утворення SCP у досліджуваній реакції відбувається за рахунок електрофільної атаки β -атома кисню пероксидного угруповання пероксикислоти на атом сульфуру згідно з рівнянням впродовж хвилини (час спостереження) (рис. 1).

Розроблений нами спосіб виконання аналізу методом окисно-відновної спектрофотометрії особливо

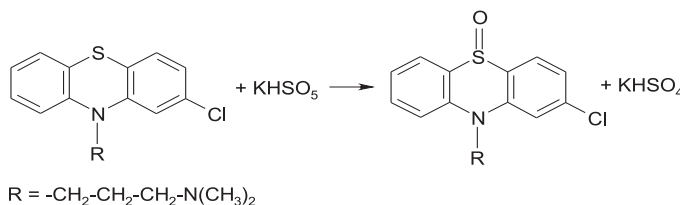


Рис. 1. Схема окиснення хлоропромазину у сульфоксид за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату.

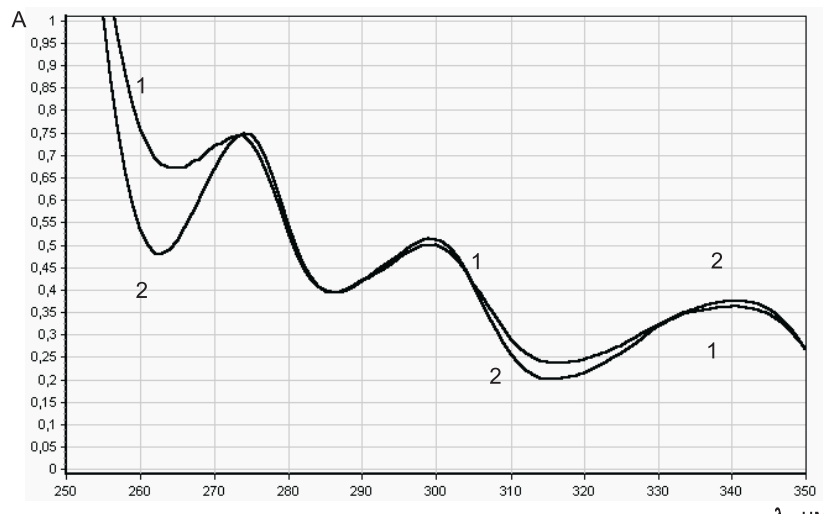


Рис. 2. УФ-спектри поглинання S-оксиду хлоропромазину. $c=7,04 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 1 — 0,1 MH_2SO_4 ; 2 — pH 5.

придатний для аналізу складних або комбінованих лікарських форм, які містять СР і може бути поширений на інші похідні фентіазину.

Експериментальна частина

Як РСЗ СР використовували субстанцію СР з вмістом основної речовини 100,3% (за АНД-ДВ-ЗТ-ГФ-120), ЗТ “Здоров’я”, № серії 20081231 (КНР). Аналізували аміназину 2,5% розчин для ін’єкцій по 2 мл, допоміжні речовини: натрію сульфат безводний 1 мг, натрію метабісульфіт 1 мг, кислота аскорбінова 2 мг, натрію хлорид 8 мг, вода для ін’єкцій до 1,0 мл) АТ “Артеріум”, Київ, Україна, № серії 121029 (24,52 мг/мл). Аміназин — ЗТ “Здоров’я”, таблетки по 25 мг, СР, допоміжні речовини — 1,82% (талък, аеросил та титану діоксид) з вмістом СР 24,75 мг, № серії 80710.

Виготовлення розчину калію гідрогенпероксо-моносульфату (ПМС), $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г солі $2KHSO_5 \cdot K_2SO_4 \cdot KHSO_4$ (оксон) (extra pure, Acros Organic) розчиняли у 100 мл двічі дистильованої води при $t +20^\circ C$. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

Виготовлення розчину РСЗ СР, 0,25 мг/мл; 0,2500 г СР розчиняли у 500 мл дистильованої води в мірній колбі на 1 л і доводили об’єм до позначки дистильованою водою при $t +20^\circ C$ і ретельно перемішували.

Світлопоглинання розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛЮМО) у кварцовій кюветі на 1 см при 342 ± 1 нм.

Побудова градувального графіка. У сім мірних колб на 100 мл послідовно вносили від 1,00 до 15,00 мл розчину РСЗ СР, у кожен додавали по 5,00 мл 1,0 моль/л розчину сульфатної кислоти, 1,0 мл $1,7 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину ПМС, доводили об’єм до позначки дистильованою водою при $t +20^\circ C$ і ретельно перемішували. За одержаними даними світлопоглинання розчинів при 342 нм будували градувальний графік залежності A від c (у моль/л). Рівняння графіка має вигляд: $A=5320 \cdot c$ ($r=0,999$).

Результати та їх обговорення

На рис. 2 наведені електронні спектри поглинання продукту окиснення хлоропромазину ПМС. Як

видно, продукт окиснення характеризується смугою поглинання з максимумом при 341-342 нм, яка згідно з даними літератури належить відповідному СР. Кислотність середовища практично не чинить впливу на електронні спектри СР: спектри поглинання СР у 0,1 моль/л розчині H_2SO_4 та при pH 5 практично однакові. Експериментально встановлено, що в інтервалі концентрацій від $7 \cdot 10^{-6}$ до $10,6 \cdot 10^{-5}$ моль/л світлопоглинання СР підпорядковується закону Ламберта-Бера. Лінійний характер градувальної залежності дає підставу для здійснення аналізу методом стандарту.

Методика кількісного визначення хлоропромазину гідрохлориду у розчині для ін’єкцій. Випробуваний 2,5% розчин аміназину для ін’єкцій в об’ємі 1,00 мл розбавляли дистильованою водою точно у 100 разів; 10,00 мл одержаного розчину переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 0,5 мл $1,7 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину ПМС, ретельно збовтували і доводили об’єм розчину до позначки. Аналогічного порядку додавання реактивів дотримувалися під час виготовлення розчину РСЗ препарату. Розчини фотометрували при 342 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостого досліду (без визначуваного препарату). Вміст СР у розчині для ін’єкцій X , у мг до 1 мл, розраховували за формулою: $X=C_{ст} \cdot A \cdot 100/A_{ст}$, де: $C_{ст}$ — вміст СР в розчині РСЗ, мг/мл; 100 — коефіцієнт розбавлення; A — оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату; $A_{ст}$ — оптична густина у досліді з розчином РСЗ СР.

Методика кількісного визначення хлоропромазину гідрохлориду в таблетках по 25 мг. Біля 0,08 мг (точна наважка) розтертих у порошок таблеток розчиняли у 70 мл дистильованої води і доводили об’єм у мірній колбі на 100 мл до позначки дистильованою водою при $t +20^\circ C$ і ретельно перемішували. Далі виконували аналіз як під час визначення СР у ін’єкційному розчині. Вміст СР, X у мг до однієї таблетки розраховували за формулою: $X=C_{ст} \cdot A \cdot 100 \cdot m/A_{ст} \cdot m_{т}$, де: $C_{ст}$ — вміст СР у розчині РСЗ, мг/мл; 100 — об’єм мірної колби, мл; A — оптична густина у до-

Таблиця 1

Результати кількісного визначення
хлоропромазину у розчині 2,5% аміназину
для ін'єкцій по 2 мл

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики P=0,95
	мг/мл	
1,00 мл (24,52 мг до 1 мл)* розчину хлоропромазину гідрохлориду для ін'єкцій, АТ "Артеріум", Київ, Україна, № серії 121029	24,40; 24,73 24,52; 25,40 24,06; 24,87 25,07	$\bar{x} = 24,72$ $S = 0,44$; $S = 0,17$ $\Delta\bar{x} = 0,41$; $RSD = 1,80\%$ $\epsilon = 1,67\%$; $\delta^* = 0,82\%$

Примітка: * Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтного методу (фармакопея Великобританії 2009)

сліді з розчином випробуваного препарату; $A_{ст}$ — оптична густина у досліді з розчином РСЗ СР; m_n — маса наважки, г; m — середня маса таблетки, г.

У табл. 1 та 2 представлені результати кількісного визначення СР у 2,5% розчині для ін'єкцій та таблетках по 25 мг. З наведених результатів видно, що допоміжні речовини, які містяться у розчині, не заважають аналізу: RSD=1,80% правильність — $\delta=0,82\%$ ($n=7$, $P=0,95$). Аналогічні результати досягнуті під час аналізу таблеток: при визначенні 25 мг СР RSD=1,75% ($\delta^*=-0,16\%$). Особливістю новоопрацьованих методик, що вигідно відрізняє їх від

Таблиця 2

Результати кількісного визначення
хлоропромазину у таблетках
аміназин-Здоров'я по 25 мг

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики P=0,95
	мг/табл.	
0,0825 г (24,75 мг до 1 табл.)* хлоропромазину гідрохлориду, ТОВ ФК "Здоров'я", Харків, Україна	24,71; 25,02 24,35; 24,68 24,82; 24,02 25,35	$\bar{x} = 24,71$ $S = 0,43$; $S = 0,16$ $\Delta\bar{x} = 0,40$; $RSD = 1,75\%$; $\epsilon = 1,62\%$; $\delta^* = -0,16\%$

Примітка: * Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, вказаного у сертифікаті якості

відомих, є можливість здійснення контролю однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозового лікарського засобу [3].

ВИСНОВКИ

Опрацьовані нові спектрофотометричні методики та показана можливість кількісного визначення хлоропромазину гідрохлориду в розчинах для ін'єкцій та таблетках після окиснення його до відповідного S-оксиду за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату. Методики характеризуються високою селективністю та задовільною точністю: RSD=1,75-1,80% ($\delta=0,82\% \dots -0,16\%$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Блажеєвський М.Є. // *Фармац. журн.* — 2003. — №1. — С. 64-73.
2. Блажеєвський М.Є. // *Тези доп. III наук.-практ. конф. за міжнародною участю "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів"*. — Тернопіль, 1-2 жовтня 2009. — С. 41.
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — 1-е вид. — Х.: PIPEG, 2001. — 556 с.
4. Машковський М.Д. *Лекарственные средства: Пособие для врачей.* — 15-е изд. перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
5. Пуняжко Р.М., Каленюк Т.Г. *Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе.* — К.: Здоров'я, 1976. — 88 с.
6. Belal F., El-Ashry S.M., Shehata I.M. et al. // *Microchimica Acta.* — 2000. — Vol. 135, №3/4. — P. 147-154.
7. Davidson A.G. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1976. — Vol. 28, №11. — P. 795-800.
8. *European Pharmacopoeia.* — 5th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. — 2781 p.
9. Oelschläger H., Bunge K. // *Arch. Pharm.* — 1974. — B. 307, №6. — S. 410-418.
10. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Karpińska J., Mielech-Lukasiewicz K. // *Anal. Sci.* — 2005. — Vol. 21, №10. — P. 1149-1153.

УДК 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРОПРО-
МАЗИНА ГИДРОХЛОРИДА В ВИДЕ СУЛЬФОКСИДА, ПО-
ЛУЧЕННОГО С ПОМОЩЬЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА
О.И.Шлюсар, Н.Е.Блажеевский

Предложены избирательные методики спектрофотометрического определения хлорпромазину гидрохлорид в растворе для инъекций и таблетках в виде его S-оксида, полученного с помощью гидропероксомоносульфата калия.

UDC 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CHLOR-
PROMAZINE HYDROCHLORIDE AS ITS SYLPHOXIDE OB-
TAINED BY PEROXOMONOSULPHATE
O.I.Shlusar, M.Ye.Blazheevskiy

The selective methods for spectrophotometric determination of chlorpromazine hydrochloride in the solution for injections and tablets as its S-oxide obtained by potassium hydrogenperoxomonosulphate have been proposed.