

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

УДК 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

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

О.І.Шлюсар, М.Є.Блажеєвський

Буковинський державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

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

Левомепромазин (Levomergomazine, *син.* Тизерцин, нозинан, дедоран, синоган) являє собою малеат або гідрохлорид *l*-2-метокси-10-(2'-метил-3'-диметиламінопропіл)фентіазину та володіє сильно вираженою антидепресивною і седативною дією. Він випускається у вигляді порошку-субстанції, таблеток і драже по 25 мг та 2,5% розчину для ін'єкцій в ампулах по 1 мл для лікування хронічних меланхолійних станів [3, 4].

Європейська фармакопея рекомендує вміст основної речовини у субстанції левомепромазину малеату визначати методом ацидиметрії у середовищі оцтового ангідриду потенціометрично, у субстанції левомепромазину гідрохлориду – методом алкаліметрії в середовищі вода-ізопропанол з потенціометричною реєстрацією кінцевої точки титрування; у таблетках та розчині для ін'єкцій левомепромазину малеату – (після екстрактивного вилучення препарату у вигляді основи) методом прямої спектрофотометрії за власним поглинанням світла (характерна К-смуга спряженої системи фентіазинового кільця в УФ-ділянці спектра) при 254 нм у середовищі метанолу або у воді (левомепромазину гідрохлорид) при 302 нм, а у розчинах для ін'єкцій з аскорбіновою кислотою та метабісульфітом – титриметрично [4, 8].

У науковій літературі описані методики кількісного визначення левомепромазину у вигляді проміжного продукту окиснення катіон-радикалу фентіазо-

нію левомепромазину. Однак більшість з них вимагає довготривалого нагрівання і/або витримування певного проміжку часу для розвитку забарвлення. Ряд інших методів 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 [9, 10]. Перспективним вбачається здійснення аналізу левомепромазину у вигляді відповідного достатньо стійкого S-оксиду, який легко одержується у слабко кислому середовищі за допомогою пероксокислот [1, 2, 5, 7].

Нами запропонований простий, високочутливий, вибірковий та достатньо точний, а також економічно вигідний спосіб здійснення кількісного визначення левомепромазину у лікарських формах (розчинах для ін'єкцій і таблетках), який ґрунтується на попередньому окисненні препарату у слабко кислому середовищі за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату у відповідний S-оксид з наступним спектрофотометричним визначенням його за характерною смугою в УФ ділянці спектра (при 333 нм, молярний коефіцієнт світлопоглинання $\epsilon=6090$). Утворення сульфоксиду у досліджуваній реакції відбувається за рахунок електрофільної атаки β -атома кисню пероксидного угруповання пероксокислоти на атом сульфору згідно з рівнянням впродовж однієї хвилини (час спостереження) (рис. 1).

Розроблений нами спосіб виконання аналізу методом окисно-відновної спектрофотометрії особливо придатний для аналізу складних або комбінованих лікарських форм, що містять окрім левомепромазину малеату або гідрохлориду інші складники,

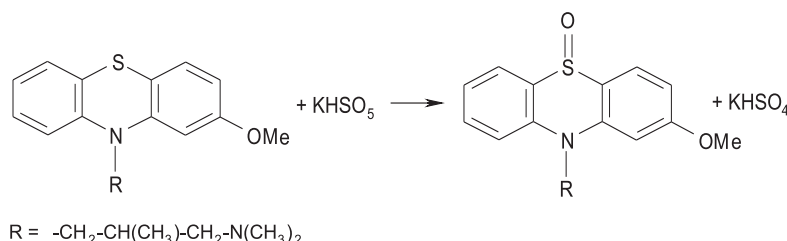


Рис. 1. Схема окиснення левомепромазину у сульфоксид за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату.

наприклад, аскорбінову кислоту, натрію метабісульфіт та ін.

Експериментальна частина

Аналізували таблетки Тизерцин® по 25 мг левомепромазину виробництва ВАТ «Фармацевтичний завод ЕГПС» (Будапешт, Угорщина); № серії: G312N0306.

Тизерцин® розчин для ін'єкцій, 1 ампула містить 25 мг левомепромазину; допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (E223), кислота аскорбінова та вода для ін'єкцій. Виробник ВАТ «Фармацевтичний завод ЕГПС» (Будапешт, Угорщина); № серії: 260D0210.

Виготовлення робочого розчину калію гідрогенпероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г солі $2\text{KSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$ (Оксон™) (extra pure, Ascros Organic) розчиняли у 100 мл двічі дистильованої води при $+20^\circ\text{C}$. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

Приготування розчину РСЗ левомепромазину (0,25 мг/мл). Наважку субстанції левомепромазину малеату (для таблеток) або гідрохлориду, яка містить 100,0 мг основної речовини, переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 50 мл дистильованої води, збовтували до повного розчинення, доводили об'єм до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 25,00 мл одержаного розчину і переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували.

Методика побудови градувального графіка. У п'ять мірних колб на 50 мл почергово вносили за допомогою піпетки відміряні об'єми 2,50; 5,00; 7,50; 10,00; 12,50 мл одержаного розчину, по 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію гідрогенпероксомоносульфату і доводили до позначки дистильованою водою. Розчини фотометрували у кварцовій кюветі на спектрофотометрі СФ-26 при 333 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостого дослідю (без визначуваного похідного фентіазину). Рівняння градувального графіка має вигляд: $A = 6090 \cdot c - 0,015$, де c – молярна концентрація левомепромазину у кінцевому розчині, моль/л.

Методика кількісного визначення левомепромазину малеату в таблетках Тизерцин® по 25 мг. Біля 0,12 г (точна наважка) розтертих у порошок таблеток розчиняли в мірній колбі на 100 мл у 50 мл дистильованої води і доводили до позначки дистильованою водою при 20°C . При необхідності одержаний розчин фільтрували через паперовий фільтр з червоною стрічкою. Відбирали за допомогою піпетки 10,00 мл розчину і переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л калію гідрогенпероксомоносульфату, доводили об'єм дистильованою водою при 20°C до позначки і ретельно перемішували. Аналогічного порядку додавання реактивів дотримувались під час виготовлення розчину порівняння (розчину робочого стандартного зразка препарату левомепромазину малеату): за допомогою пі-

петки відбирали 10,0 мл розчину РСЗ, переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л калію гідрогенпероксомоносульфату, доводили об'єм дистильованою водою при 20°C до позначки і ретельно перемішували.

Розчини фотометрували у кварцовій кюветі з $l = 10$ мм на спектрофотометрі СФ-26 при 333 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостого дослідю. Вміст левомепромазину знаходили методом стандарту.

Вміст левомепромазину малеату, X , у мг для однієї таблетки розраховували за формулою:

$$X = \frac{C_{cm} \cdot A \cdot 100 \cdot \bar{m}}{A_{cm} \cdot m_n},$$

де: C_{cm} – вміст левомепромазину малеату у розчині РСЗ, мг/мл; 100 – розбавлення; A – оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату; A_{cm} – оптична густина у досліді з розчином РСЗ левомепромазину малеату.

Методика кількісного визначення левомепромазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій Тизерцин по 1 мл (25 мг). 1,00 мл випробуваного 2,5% розчину для ін'єкцій левомепромазину переносили у мірну колбу на 100 мл і доводили об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C та ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,00 мл одержаного розчину, переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л калію гідрогенпероксомоносульфату, доводили об'єм дистильованою водою при 20°C до позначки і ретельно перемішували.

Аналогічного порядку додавання реактивів дотримувались під час виготовлення еталонного розчину – розчину РСЗ препарату левомепромазину гідрохлориду: за допомогою піпетки відбирали 10,0 мл розчину РСЗ (0,25 мг/мл) і переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л калію гідрогенпероксомоносульфату, доводили об'єм дистильованою водою при 20°C до позначки і ретельно перемішували.

Розчини фотометрували у кварцовій кюветі з $l = 10$ мм на спектрофотометрі СФ-26 при 333 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостого дослідю). Вміст левомепромазину гідрохлориду знаходили методом стандарту.

Вміст левомепромазину гідрохлориду, C_{19} , $\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$, HCl , у розчині для ін'єкцій X , у мг до 1 мл, розраховують за формулою:

$$X = \frac{C_{cm} \cdot A \cdot 100}{A_{cm}},$$

де: C_{cm} – вміст левомепромазину гідрохлориду у розчині РСЗ, мг/мл; 100 – коефіцієнт розбавлення; A – оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату; A_{cm} – оптична густина у досліді з розчином РСЗ левомепромазину гідрохлориду.

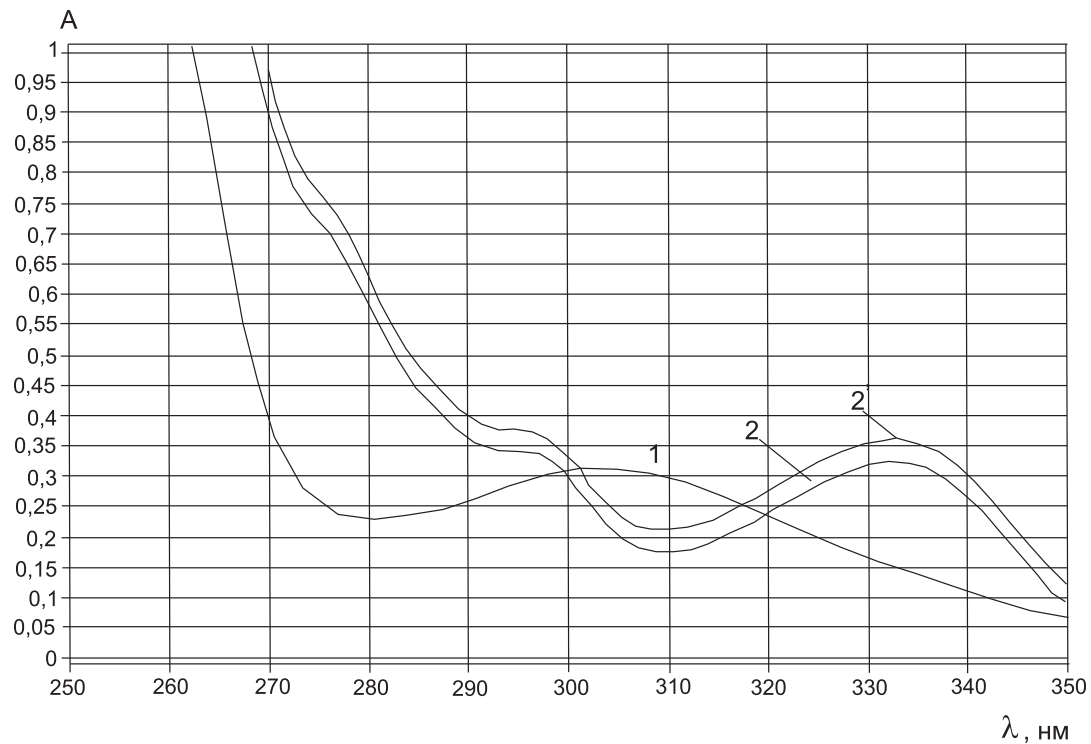


Рис. 2. Електронні спектри левомепромазину малеату (1) та S-оксиду левомепромазину малеату (2,2'). c , $5,62 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 1, 2 – pH 5,0; 2' – 0,1 моль/л H_2SO_4 .

Результати та їх обговорення

На рис. 2 наведені електронні спектри світлопоглинання левомепромазину малеату (1) та його продуктів окиснення калію гідрогенпероксомоносульфатом при pH 5 та в середовищі 0,1 моль/л. Як видно зі спектра, продукт окиснення характеризується смугою поглинання з максимумом при 332–335 нм, яка згідно з даними літератури належить відповідному

S-оксиду левомепромазину. Кислотність середовища практично не чинить впливу на електронні спектри S-оксиду левомепромазину: спектри поглинання S-оксиду левомепромазину в інтервалі 322–335 нм, зняті у 0,1 моль/л розчині H_2SO_4 при pH 5, практично однакові.

Експериментально встановлено, що в інтервалі досліджуваних концентрацій світлопоглинання левомепромазину

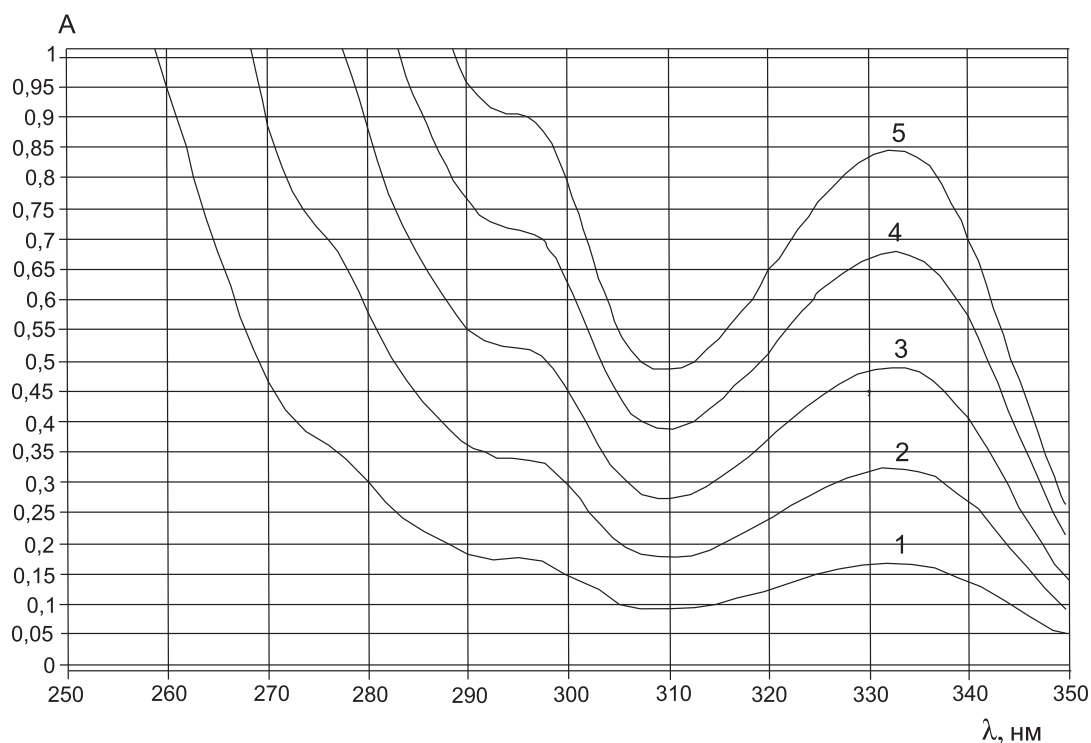


Рис. 3. Електронні спектри S-оксиду левомепромазину малеату. c , моль/л: 1 – $0,281 \cdot 10^{-4}$, 2 – $0,562 \cdot 10^{-4}$, 3 – $0,843 \cdot 10^{-4}$, 4 – $1,124 \cdot 10^{-4}$, 5 – $1,410 \cdot 10^{-4}$; pH 5,0.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення левомепромазину у розчині Тизерцин 2,5 % розчин для ін'єкцій по 1 мл

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/мл	P=0,95
1,00 мл (25,21 мг до 1 мл ± 3%)* розчину для ін'єкцій Тизерцин®, ВАР «Фармацевтичний завод ЕГІС» (Будапешт, Угорщина); № серії: 60В0510	25,94	$\bar{x} = 25,11$
	25,08	$S = 0,6049$
	25,78	$S_{\bar{x}} = 0,2286$
	24,22	$\Delta x = 0,5601$
	24,61	$RSD = 2,41 \%$
	25,00	$\varepsilon = 2,22 \%$
25,16	$\delta^* = -0,40 \%$	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення левомепромазину у таблетках Тизерцин® по 25 мг

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/табл.	P=0,95
0,1174 г (24,75 мг до 1 табл. ± 5%)* Тизерцин®, ВАР «Фармацевтичний завод ЕГІС» (Будапешт, Угорщина); № серії: G312N0306	25,23	$\bar{x} = 25,23$
	25,54	$S = 0,4493$
	25,38	$S_{\bar{x}} = 0,2009$
	24,46	$\Delta x = 0,5586$
	25,54	$RSD = 1,78 \%$
		$\varepsilon = 2,21 \%$
	$\delta^* = 0,92 \%$	

Примітки: * Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, вказаного у сертифікаті (Фармакопея Великобританії 2009) [6].

Примітки: * Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за методикою Фармакопеї Великобританії 2009 [6].

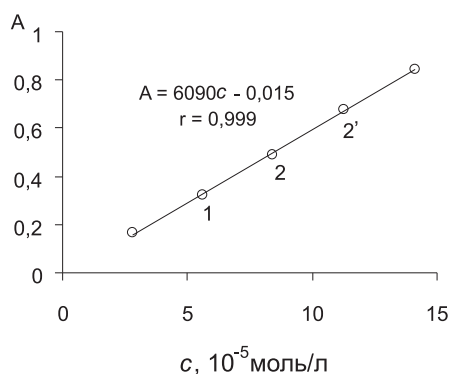


Рис. 4. Градувальна залежність для спектрофотометричного визначення левомепромазину у вигляді S-оксиду, 0,05 моль/л H_2SO_4 .

мепромазину підпорядковується закону Ламберта-Бера. На рис. 3 наведені електронні спектри S-оксиду левомепромазину при рН 5,0 залежно від концентрації левомепромазину малеату в інтервалі від $0,3 \cdot 10^{-5}$ до $1,4 \cdot 10^{-4}$ моль/л, яке описується рівнянням: $A_{333} = 6090 \cdot c - 0,015$ (коефіцієнт кореляції $r=0,999$), де c – молярна концентрація левомепромазину малеату у кінцевому розчині, моль/л (рис. 4).

Лінійний характер градувальної залежності дає підставу для здійснення аналізу методом стандарту.

У табл. 1 та 2 представлені результати кількісного визначення левомепромазину у 2,5% розчині для ін'єкцій і таблетках Тизерцин® по 25 мг виробницт-

ва ВАР «Фармацевтичний завод ЕГІС» (Будапешт, Угорщина). Наведені результати кількісного визначення левомепромазину у розчині для ін'єкцій вказують, що такі допоміжні речовини як натрію метабісульфіт, кислота аскорбінова та натрію хлорид у регламентованих кількостях не заважають аналізу: $RSD=2,41\%$ правильність $-\delta = -0,40\%$ ($n=7, P=0,95$). Аналогічні результати досягнуті під час аналізу таблеток: при визначенні 25 мг левомепромазину $RSD = 1,78\%$ ($\delta^* = +0,92\%$) ($n=7, P=0,95$); допоміжні речовини – тальк, аеросил та титану діоксид не заважають аналізу.

Особливістю новоопрацьованих спектрофотометричних методик, що вигідно відрізняє їх від відомих, є можливість здійснення контролю однорідності дозування препаратів левомепромазину без застосування додаткових операцій концентрування чи розділення. Нижня межа визначуваних концентрацій становить $7,7 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

ВИСНОВКИ

Опрацьовані нові спектрофотометричні методи та показана можливість кількісного визначення левомепромазину в розчинах для ін'єкцій і таблетках (левомепромазину малеат) після окиснення його до відповідного S-оксиду за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату. Методики характеризуються високою селективністю та задовільною точністю: $RSD=1,78-2,41\%$ ($\delta=0,92 \dots -0,40\%$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Блажеєвський М.Є. // Фармац. журн. – 2003. – №1. – С. 64-73.
2. Блажеєвський М.Є. Шлюсар О.І. / Тези доп. III наук.-практ. конф. за міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 1-2 жовтня 2009 р. – С. 41.
3. Машковський М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
4. Туркевич М. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). – Вінниця: НОВА КНИГА, 2003. – 464 с.
5. Шлюсар О.І., Блажеєвський М.Є., Кисіль О.П. // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, №3. – С. 242-244.

6. *British Pharmacopoeia*. – Vol. 1-4. – London: *The Stationary Office*, 2009. – 10952 p.
7. Davidson A.G. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 28, №11. – P. 795-800.
8. *European Pharmacopoeia*. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg:EDQM, 2007. – 2199 p.
9. Kojło A., Karpińska J., Kuźmicka L. et al. // *J. Trace and Microprob. Techniques*. – 2001. – Vol. 19. – P. 45-60.
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 ЛЕВОМЕПРОМАЗИНА В ВИДЕ S-ОКСИДА, ПОЛУЧЕННОГО С ПОМОЩЬЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА

О.И.Шлюсар, Н.Е.Блажеевский

Предложены избирательные методики спектрофотометрического определения левомепромазина 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 LEVOMEPROMAZINE AS ITS S-OXIDE OBTAINED BY PEROXOMONOSULPHATE

O.I.Shlusar, M.Ye.Blazheevsky

Selective methods for spectrophotometric determination of levomepromazine in the solution for injections and tablets in the form of its S-oxide obtained by potassium hydrogen peroxomonosulfate have been proposed.