

УДК 543.063:543.253:542.943.3:515.21:615.451.2:615.456
© Шлюсар О.І., Блажеєвський М.Є., Кисіль О.П., 2012

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

Шлюсар О.І., *Блажеєвський М.Є., **Кисіль О.П.

Буковинський державний медичний університет; *Національний фармацевтичний університет; **ДНУ НТК „Інститут монокристалів” НАН України

Вступ. Левомепромазин (Levomepromazine, *син.* Тизерцин, нозинан, дедоран, синоган) являє собою малеат або гідрохлорид *l*-2-метокси-10-(2-метил-3'-диметиламінопропіл) фентіазину; характеризується високою активністю та швидким седативним ефектом і тому його застосовують при гострих психозах – психомоторних збудженнях, депресивно-параноїдальній шизофренії, психічних станах з явищами тривоги, страху, алкогольних психозах. Збудженим хворим вводять внутрішньом'язово (іноді інтравенозно) 25-75 мг (1-3 мл 2,5% розчину левомепромазину). Всередину приймають по 50-100 мг (0,3-0,4 г на добу). При алкогольних психозах вводять інтравенозно 2-3 мл 2,5% розчину у 10-20 мл 40% розчину глюкози. Застосовують також при невралгії трійчатого нерву, оперізуючому лишая, сверблячих дерматозах. Випускають у таблетках (драже) по 25 мг, в ампулах по 1 мл 2,5% розчину [3].

Матеріали та методи дослідження. Європейська фармакопея рекомендує кількісний вміст левомепромазину у субстанції левомепромазину малеату знаходити методом ацидиметрії у середовищі оцтового ангідриду; у субстанції левомепромазину гідрохлориду – методом алкаліметрії в середовищі вода-ізопропанол з потенціометричною реєстрацією кінцевої точки титрування; у таблетках та розчині для ін'єкцій – 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 [5].

У науковій літературі описані методики кількісного визначення похідних фентіазину методом диференційно-імпульсної полярографії у вигляді відповідних сульфоксидів, одержаних за допомогою нітритної кислоти [4]. До аліквоти водного розчину визначуваного препарату додають розчини хлоридної кислоти та натрій нітриту і залишають на 2 хв. Після цього додають розчин амоній сульфамату і перемішують. Видаливши розчинений кисень, розчин з рН 1,7 полярографують при потенціалах – 0,4... – 1,6 В стосовно хлоридосрібного насиченого калій хлоридом електрода порівняння. Вміст похідного фентіазину знаходять методом градувального графіка, побудованого в інтервалі концентрацій похідних фентіазину $(0,02-0,6) \cdot 10^{-3}$ моль/л. Недоліком даного способу виконання аналізу є необхідність руйнування надлишку

окисника – нітритної кислоти, яка відновлюється на тій же ділянці потенціалів, що й продукт реакції – відповідний сульфоксид.

Нами опрацьовані нові вольтамперометричні методики та показана можливість кількісного визначення левомепромазину в розчинах для ін'єкцій та таблетках (левомепромазину малеат) після окиснення його до відповідного S-оксиду за допомогою доступного реагенту – калій гідрогенпероксомоносульфату, надлишок якого не заважає аналізу.

Експериментальна частина. Аналізували Тизерцин[®] розчин для ін'єкцій. 1 ампула містить 25 мг левомепромазину гідрохлориду; допоміжні речовини: натрій метабісульфіт (E223), кислота аскорбінова та вода для ін'єкцій. Виробник ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС (Будапешт, Угорщина), № серії: 260D0210. Середній вміст за сертифікатом якості, визначений титриметрично, становить 25,21 мг/мл при допуску від 24,25 до 25,75 мг ($\pm 3\%$ від 25 мг/мл) левомепромазину гідрохлориду. Таблетки Тизерцин[®] по 25 мг левомепромазину малеату виробництва ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС (Будапешт, Угорщина), № серії: G312N0306.

Вольтамперометричні вимірювання здійснювали за допомогою спеціалізованого полярографу типу ПЛС, використовуючи триелектродну систему у зміннострумовому варіанті з прямокутною формою поляризувальної напруги та режимом полярографування «Однокрапельний» [2]. Індикаторним електродом був стаціонарний ртутний електрод клапанного типу, електродом порівняння служив насичений калій хлоридом хлоридосрібний електрод типу ЗВЛ-1М4, а допоміжним – платиновий електрод. Усі вимірювання здійснювалися при 20°C. Як окисник використовували пероксомоносульфат у вигляді потрібної калійної солі – «Оксон[®]» $(2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4)$ виробництва фірми DuPont, «*extra pure*». Активнодіючою речовиною її є калій гідрогенпероксомоносульфат, KHSO_5 [6].

Приготування розчину РСЗ левомепромазину, 0,25 мг/мл. Наважку субстанції левомепромазину, яка містить 100,0 мг основної речовини левомепромазину малеату чи гідрохлориду (при аналізі розчину для ін'єкцій), переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 50 мл дистильованої води, збовтують до повного розчинення, доводять об'єм до позначки дистильованою водою і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 25,00 мл одержаного розчину і переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводять до позначки дистильованою водою і ретельно перемішують.

Побудова градувального графіка. У мірні ко-

лби на 50 мл послідовно вносять 2,50; 5,00; 7,50; 10,00; 12,50 мл розчину РСЗ левомепромазину, у кожен додають по 10,00 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 1,00 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. Послідовно одержані розчини переносять у електролізер і реєструють полярограми в інтервалі від -0,2 до -1,0 В. За даними висот піків полярограм будують градувальний графік. Висота піків на полярограмах при -0,70 В прямо пропорційна концентрації левомепромазину, тому під час виконання аналізу можна користуватися методом стандарту.

Залежність величини сили струму піків з потенціалами відновлення левомепромазину при -0,70 В (I , мкА) від концентрації (c , моль/л) в інтервалі концентрацій від $2,81 \cdot 10^{-5}$ до $1,41 \cdot 10^{-4}$ моль/л описується рівнянням: $I = (1,0 \pm 0,1) \cdot 10^5 \cdot c$ (коефіцієнт кореляції $r = 0,993$).

Повторюваність сигналу (висоти піків струму відновлення левомепромазину з потенціалом -0,70 В при випробуванні розчину РСЗ левомепромазину малеату $5,62 \cdot 10^{-5}$ моль/л (5,00 мл розчину препарату, взятого для аналізу) характеризується значенням $RSD = 0,01$ при $n = 7$; $P = 0,95$).

Методика кількісного визначення левомепромазину в розчині для ін'єкцій (1,0 мл містить 25 мг левомепромазину гідрохлориду) Тизерцин®. 1,00 мл випробуваного 2,5% розчину для ін'єкцій левомепромазину переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. У мірну колбу на 50 мл вносять 5,00 мл одержаного розчину (або 5,00 мл 0,25 мг/мл розчину РСЗ левомепромазину гідрохлориду), додають 10,00 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 1,00 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. Обидва одержані розчини переносять у електролізер і реєструють полярограми в інтервалі від -0,2 до -1,0 В.

Аналогічного порядку додавання реактивів дотримуються під час виконання дослідів з розчином РСЗ левомепромазину 0,25 мг/мл: за допомогою піпетки відбирали 5,00 мл одержаного розчину, перенесли у мірну колбу на 50 мл, додали 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 1,00 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, довели до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували.

Вміст левомепромазину гідрохлориду X , у мг до однієї ампули, розраховують за формулою:

$$X = \frac{c_{cm} \cdot I \cdot 100}{V \cdot I_{cm}}$$

де c_{cm} – вміст левомепромазину гідрохлориду у розчині РСЗ, мг/мл;

I – сила струму у робочому досліді, мкА;

I_{cm} – сила струму у досліді з розчином РСЗ, мкА;

100 – розбавлення;

V – об'єм розчину, відібраний для аналізу, мл;

Методика кількісного визначення левомепромазину малеату в таблетках по 25 мг Тизерцин®. Біля 0,12 г (точна наважка) розтертих у порошок таблеток розчиняють в мірній колбі на 100 мл у 50 мл дистильованої води і доводять до позначки дистильованою водою при 20°C. При необхідності одержаний розчин фільтрують через фільтр з червоною стрічкою. У мірну колбу на 50 мл вносять 5,00 мл одержаного розчину (або 5,00 мл 0,25 мг/мл розчину РСЗ левомепромазину малеату), додають 10,00 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 1,00 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. Одержаний розчин переносять у електролізер і реєструють полярограму в інтервалі від -0,2 до -1,0 В.

Аналогічного порядку додавання реактивів дотримуються під час виконання дослідів з розчином РСЗ левомепромазину 0,25 мг/мл: за допомогою піпетки відбирали 5,00 мл одержаного розчину, перенесли у мірну колбу на 50 мл, додали 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 1,00 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, довели до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували.

Вміст левомепромазину малеату X , у мг до однієї таблетки, розраховують за формулою:

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

де c_{cm} – вміст левомепромазину малеату у розчині РСЗ, мг/мл;

I – сила струму (або висота піку, у мм) у робочому досліді, мкА;

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

100 – розбавлення;

\bar{m} – усереднена за 20-ти зважуваннями маса таблетки, г;

m_n – наважка порошку, розтертих таблеток, г;

Результати дослідження та їх обговорення.

У табл. 1 та 2 представлені результати кількісного визначення левомепромазину у 2,5% розчині для ін'єкцій та таблеток Тизерцин® по 25 мг виробництва ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС (Будапешт, Угорщина). З наведених результатів кількісного визначення левомепромазину у розчині для ін'єкцій видно, що такі допоміжні речовини як натрій метабісульфіт, кислота аскорбінова та натрій хлорид, у регламентованих кількостях, не заважають аналізу: $RSD = 1,37$ % правильність – $\delta = +0,90$ % ($n = 7$, $P = 0,95$). Аналогічні результати досягнуті під час аналізу таблеток: при визначенні 25 мг левомепромазину $RSD = 1,39$ %; $\delta = +0,52$ % ($n = 7$, $P = 0,95$), 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.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення левомепрометазину у розчинах для ін'єкцій Тизерцин® 2,5 % по 1 мл

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/мл	
1,00 мл (25,21 мг до 1 мл) * розчину для ін'єкцій Тизерцин®, ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Будапешт-Угорщина, № серії 60B0510	25,18	$\bar{x} = 25,44$
	25,54	$S = 0,35$
	25,54	$S_{\text{rel}} = 0,13$
	25,91	$\Delta x = 0,3$
	25,81	$RSD = 1,37\%$
	25,54	$\varepsilon = 1,27\%$
	25,54	$\delta^* = 0,90\%$

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

Таблиця 2. Результати кількісного визначення левомепрометазину у таблетках Тизерцин® по 25 мг

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/табл.	
0,1174 г (25,05 мг до 1 табл. $\pm 5\%$) * Тизерцин®, ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС (Будапешт, Угорщина); № серії: G312N0306.	24,80	$-P = 0,95$
	25,45	$\bar{x} = 25,13$
	25,32	$S = 0,3485$
	25,54	$S_{\text{rel}} = 0,1317$
	24,58	$\Delta x = 0,3227$
	25,04	$RSD = 1,39\%$
	25,18	$\varepsilon = 1,28\%$ $\delta^* = +0,52\%$

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

Висновки: Опрацьовані нові вольтамперометричні методики та показана можливість кількісного визначення левомепрометазину в розчинах для ін'єкцій та таблетках (левомепрометазину малеат) після окиснення його до відповідного S-

оксиду за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату. Методики характеризуються високою селективністю та задовільною точністю: $RSD=1,37..1,39\%$; $\delta=+0,90...+0,52\%$ ($n=7$, $P=0,95$).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Блажеєвський М.Є. Спектрофотометричне визначення похідних фентіану з використанням пероксомоносульфатної кислоти / Блажеєвський М.Є., О.І. Шлюсар // Тези доповідей III науково-практичної конференції з міжнародною участю „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів”. Тернопіль, 1-2 жовтня 2009 р. – С. 41.
2. Каплан Б.Я. Вольтамперометрия переменного тока. Серия «Методы аналитической химии» / Б.Я. Каплан, Р.Г. Пац, Р.М.-Ф. Салихджанова. – М.: Химия, 1985. – 265 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 15-е изд. Перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
4. Belal F. / Differential-Pulse Polarographic Determination of Some N-Substituted Phenothiazine Derivatives in Dosage Forms and Urine Through Treatment with Nitrous Acid / F. Belal, S.M. El-Ashry, I. M. Shehata, M. A. El-Sherbery, D.T. El-Sherbery // Microchimica Acta. – 2000. – V. 135, № 3/4. – P. 147-154.
5. European Pharmacopea. – 5th ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.
6. Surhone L.M. Peroxymonosulfuric acid / L.M. Surhone, M.T. Timpledon, S.F. Marseken. – ООО «Книга по Требованию», 2010. – 96 p.

Шлюсар О.І., Блажеєвський М.Є., Кисиль О.П. Вольтамперометричне визначення левомепрометазину у вигляді s-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 242-244.

Запропоновані вибіркові методики вольтамперометричного визначення левомепрометазину у розчині для ін'єкцій та таблетках у вигляді його S-оксиду, добутого за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.

Ключові слова: левомепрометазин, S-окиснення, вольтамперометрія, калій гідрогенпероксомоносульфат (калій гідрогенкроат) як окисник

Шлюсар О.І., Блажеєвський Н.Е., Кисиль О.П. Вольтамперометрическое определение левомепрометазина в виде s-оксида, полученного с помощью пероксомоносульфата // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 242-244.

Предложены избирательные методики вольтамперометрического определения левомепрометазина в растворе для инъекций и таблеток в виде его S-оксида, полученного с помощью гидропероксомоносульфата калия.

Ключевые слова: левомепрометазин, S-окислирование, вольтамперометрия, гидропероксомоносульфат калия (гидрокарот калия) как окислитель

Shlusar O.E., Blazheevski M.Ye., Kisil Ye.P. Voltamperometric determination of levomepromazine as its s-oxide, obtained by potassium peroxomonosulphate // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 242-244.

A selective methods for voltamperometric determination of levomepromazine in the injection solution and tablet in the form of its S-oxide obtained by potassium hydrogenperoxomonosulfate was proposed.

Key words: levomepromazine, voltammetric analysis, potassium hydrogenperoxomonosulfate as oxidant

Надійшла 03.02.2012 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова