

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СКОПОЛАМІНУ ГІДРОБРОМІДУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕАКЦІЇ N-ОКСИДАЦІЇ КАЛІЙ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТОМ

Блажеєвський М.Є., Анацька Я.Ю., Івашура М.М.

Національний фармацевтичний університет

Скополаміну гідробромід – скопіновий естер *l*-тропової кислоти бромід, тобто тропоїл-6,7-епокситропін. Він є головним складником суми алкалоїдів, які добувають з рослини *Datura metel*. Добувають його також з маточних розчинів після виділення атропіну та гіосциаміну з алкалоїдної фракції скополії [1]. При нагріванні з лугами або кислотами скополамін легко гідролізується з утворенням тропової кислоти та скопаліну [2].

Скополаміну гідробромід у медичній практиці застосовують у дозах 0,25 – 0,5 мг *per os* або підшкірно (у вигляді крапель з вмістом препарату 2,5 мг/мл та 0,05% розчину для ін'єкцій відповідно) як заспокійливий засіб при лікуванні паркінсонізму, морської та повітряної хвороби, для розширення зіниці ока (у вигляді очних крапель 2,5 мг/мл) [2].

Для кількісного визначення скополаміну у лікарських формах застосовують метод кислотно-основного титрування у середовищі органічних розчинників [2-4], а у насінні дурману індійського (*Semen Daturae innoxiae*) – метод гравіметрії [5]. Під час здійснення хіміко-токсикологічного аналізу рекомендовані високовибіркові методи тонкошарової, газової або рідинної хроматографії та маспектрометрія [6-8].

**Мета роботи.** Розроблення методики кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,05% розчині для ін'єкцій та 0,25 мг/мл розчині очних крапель спектрофотометричним методом з використанням реакції N-оксидації калій гідрогенпероксомоносульфатом.

**Матеріали та методи дослідження.** Як реагент використовували калій гідрогенпероксомоносульфат  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$  «extra pure» (ACROS ORGANICS, Бельгія). Об'єктами дослідження були очні краплі з вмістом діючої речовини 0,25 мг/мл екстемпорального виготовлення та розчин для ін'єкцій (модельна суміш) – 0,5 мг/мл скополаміну гідроброміду відповідно [3].

*Розчин робочого стандартного взірця (РСЗ) 0,25 мг/мл безводного скополаміну гідроброміду* виготовляли об'ємно-ваговим методом, зважуючи субстанцію скополаміну гідроброміду тригідрату з точністю до  $\pm 0,1$  мг на аналітичних терезах.

*Виготовлення 0,2 моль/л буферного розчину з рН 9,6.* 35,598 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  розчиняли у 500 мл дистильованої води, додавали 0,1 моль/л розчин  $\text{NaOH}$  до рН 9,6 та додали об'єм розчину дистильованою водою до 1 л.

*Аппаратура:* Значення рН середовища конт-

ролювали іономіром лабораторним типу И-130 за допомогою скляного електроду ЭСЛ-43-07 у парі з хлоридосрібним електродом порівняння, насиченим калій хлоридом. Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО, ССРСР), використовуючи кварцову кювету на 1 см. Вольтамперометричні вимірювання здійснювали за допомогою спеціалізованого полярографа типу ПЛС, використовуючи триелектродну систему у зміннострумовому варіанті з прямокутною формою поляризуючої напруги та режимом полярографування «Однокрапельний». Як індикаторний електрод – стаціонарний ртутний електрод клапанного типу, електродом порівняння служив насичений калій хлоридом хлоридосрібний електрод типу ЭВЛ-1М4 (ЗИП Беларусь), а допоміжним – платиновий електрод. Усі вимірювання здійснювалися при 20°C.

*Побудова градувального графіка:* У мірну колбу на 25 мл вносять 1,00 мл випробуваного 0,05% розчину скополаміну гідроброміду та розбавляють до позначки дистильованою водою при 20°C. Послідовно відбирають від 2,50 до 10,00 мл отриманого розчину скополаміну у колбу на 25 мл, додають 10 мл фосфатного буферного розчину з рН 9,6 та 2,5 моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату при перемішуванні. Отриманий розчин доводять дистильованою водою до позначки та залишають на 30 хв до завершення реакції. У мірну колбу 25 мл відбирають 5,00 мл реакційної суміші, додають 1 мл 0,2 М розчину сульфатної кислоти та 2 мл 5% розчину калій йодиду. Доводять водою до позначки, перемішують та фотометрують при  $\lambda = 350$  нм, використовуючи як компенсаційний розчин воду. Паралельно за аналогічних умов проводять контрольний дослід з тією ж кількістю калій гідрогенпероксомоносульфату (без скополаміну). Будують градувальний графік різниці оптичних густин у контрольному та досліджуваних розчинах ( $\Delta A$ ) залежно від концентрації скополаміну. На рис. 1 наведений градувальний графік для кількісного визначення скополаміну гідроброміду. Рівняння має вигляд:  $\Delta A = 23000c \pm 0,001$ , де  $c$  – молярна концентрація скополаміну. Лінійна залежність дозволяє здійснювати спектрофотометричний аналіз методом показника або методом стандарту.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Опрацьована нами методика непрямого спектрофотометричного визначення скополаміну гідроброміду заснована на окисненні атома Нітрогену калій гідрогенпероксомоносульфатом у

лужному середовищі (рН=9,6) впродовж 2 хв, а відтак відновленні надлишку калій гідрогенпероксомосульфата йодид-йонами з подальшим спектрофотометруванням утвореного трийодиду при 350 нм. За аналогічних умов паралельно виконують контрольний дослід на вміст калій гідрогенпероксомосульфату (за відсутності скополаміну). Методом вольтамперометрії доведено, що продуктом окиснення скополаміну є відповідний N-оксид ( $E_{1/2} = 0,84$  В, Нас.ХЕ, фон фосфатний буферний розчин з рН 6,0).

**Методика визначення скополаміну гідроброміду у 0,05% розчині для ін'єкцій:** У мірну колбу на 25 мл вносять 1,00 мл 0,05% розчину скополаміну гідроброміду та доводять об'єм розчину до позначки при 20°C. 5,00 мл отриманого розчину вносять у мірну колбу на 25 мл, додають 10 мл фосфатного буферного розчину з рН 9,6 та 2,5 мл  $10^{-4}$  моль/л розчину калій гідрогенпероксомосульфату при перемішуванні. Отриманий розчин доводять дистильованою водою до позначки та залишають на 30 хв до завершення реакції. Вносять в колбу на 25 мл 5,00 мл отриманого розчину, 1 мл 0,2 М розчину сульфатної кислоти та 2 мл 5% розчину калій йодиду, доводять об'єм дистильованою водою до позначки та перемішують. Паралельно виконують контрольний дослід на вміст калійної солі пероксокислоти (за відсутності скополаміну). Обидва розчини фотометрують на спектрофотометрі при  $\lambda=350$  нм. Вміст скополаміну гідроброміду  $X$ , у %, розраховують за формулою:

$$X = \frac{\Delta A \cdot M \cdot V_K \cdot 5 \cdot 100\%}{V_a \cdot 1000 \cdot \varepsilon},$$

де  $\Delta A$  – різниця оптичних густин у контрольному досліді та у досліді з випробуванним розчином скополаміну;

$M$  – молярна маса скополаміну гідроброміду,  $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$ , г/моль;

$V_K$  – об'єм мірної колби, мл;

$V_a$  – об'єм розчину, взятий для аналізу, мл;

$\varepsilon$  – молярний коефіцієнт світлопоглинання, 23000 ( $I_3$ );

5 – коефіцієнт розбавлення.

**Методика визначення скополаміну гідроброміду у 0,25 мг/мл розчині очних крапель:** У мірну колбу на 25 мл вносять 2,00 мл розчину очних крапель скополаміну гідроброміду та доводять об'єм розчину до позначки при 20°C. 5,00 мл отриманого розчину вносять у мірну колбу на 25 мл, додають 10 мл фосфатного буферного розчину з рН 9,6 та 2,5 мл  $10^{-4}$  моль/л розчину

калій гідрогенпероксомосульфату при перемішуванні. Отриманий розчин доводять дистильованою водою до позначки та залишають на 30 хв до завершення реакції. Вносять в колбу на 25 мл 5,00 мл отриманого розчину, 1 мл 0,2 М розчину сульфатної кислоти та 2 мл 5% розчину калій йодиду, доводять об'єм дистильованою водою до позначки та перемішують. Розчин фотометрують на спектрофотометрі при  $\lambda=350$  нм. Визначення скополаміну гідроброміду в очних краплях виконують методом стандарту з розчином РСЗ скополаміну гідроброміду 0,25 мг/мл.

Вміст скополаміну гідроброміду  $X$ , у мг/мл, в очних краплях розраховують за формулою:

$$X = \frac{\Delta A \cdot C(PC3)}{\Delta A(PC3)},$$

де  $\Delta A$  – різниця оптичних густин у досліді з контрольним та випробуванним розчинами;

$\Delta A(PC3)$  – різниця оптичних густин у досліді з контрольним розчином та розчином РСЗ.

$C(PC3)$  – вміст скополаміну гідроброміду в розчині робочого стандартного взірця, мг/мл.

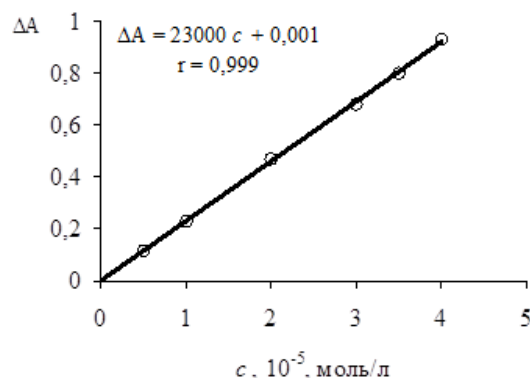


Рис. 1. Градувальний графік для спектрофотометричного визначення скополаміну гідроброміду

Результати кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,05 % модельному (еталонному) розчині для ін'єкцій та 0,25 мг/мл розчині очних крапель екстемпорального виготовлення наведені у табл. 1 та 2. Як видно, результати аналізу правильні в обох випадках, а відносне стандартне відхилення не перевищує 3,35%, що свідчить про високу точність одержуваних результатів за новоопрацьованою методикою.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,05 % модельному розчині для ін'єкцій (n=7; P = 0,95)

Взято для аналізу	Знайдений вміст, %	Метрологічні характеристики
1,00 мл	0,052	$x = 0,050 \%$
0,50 мг/мл	0,050	$S = 1,8 \cdot 10^{-3}$
скополаміну гідроброміду	0,049	$S_{-} = 0,7 \cdot 10^{-3}$
(модельний розчин)	0,047	$\Delta \bar{x} = 1,7 \cdot 10^{-3}$
	0,051	$RSD = 3,35 \%$
	0,051	$\varepsilon = 3,62 \%; \delta = 0\%$
	0,048	

**Таблиця 2.** Результати кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,25 мг/мл розчині очних крапель (n=5; P = 0,95)

Взято для аналізу	Знайдений вміст, мг/мл	Метрологічні характеристики
Розчину очних крапель	0,241	$\bar{x} = 0,250$ мг/мл
скополаміну гідроброміду	0,257	$S = 6,7 \cdot 10^{-3}$
0,250 мг/мл	0,245	$S_{-} = 3,0 \cdot 10^{-3}$
(екстемпоральна суміш)	0,255	$\Delta\bar{x} = 8,3 \cdot 10^{-3}$
	0,250	$RSD = 2,68 \%$
		$\epsilon = 3,33 \%$ ; $\delta = 0\%$

**Висновки:** Опрацьовані спектрофотометричні методики та показана можливість кількісного визначення скополаміну гідроброміду в очних краплях 0,25 мг/мл за молярним показником світлопоглинання ( $RSD = 2,68 \%$ ,  $\delta = 0\%$ )

та модельному розчині для ін'єкцій 0,5 мг/мл методом стандарту ( $RSD = 3,35 \%$ ;  $\delta = 0 \%$ ) з використанням реакції N-окисації калій гідрогенпероксомосульфатом.

### ЛІТЕРАТУРА:

1. Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. **А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесновская**. СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. 663 с.
2. **Туркевич М.** Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замітники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби) / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с.
3. **Тихонов О.І.** Асептичні лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Л.В. Бондарева, Т.Г. Ярних, Р.Ф. Орловська та ін.; за ред. О.І. Тихонова і Т.Г. Ярних. – Харків.: Вид-во НФау; Оригінал, 2005. – 184 с.
4. **Тихонов О.І.** Тверді лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.В. Гриценко та ін.; за ред. О.І. Тихонова – Харків.: Вид-во НФау; Оригінал, 2003. – 176 с.
5. ФС 42-1005-75
6. **Крамаренко В.П.** Токсикологічна хімія / Крамаренко В.П. – К.: Вища школа, – 1995. – 423 с.
7. **Калинин Ю. П.** Применение газовой хроматографии в химико-токсикологических исследованиях / Ю. П. Калинин, Р. Г. Мансурова, С. Л. Шашин // Альманах судебной медицины. – СПб., 2001. – № 2. – С. 69–71.
8. Clark's analysis of Drugs and Poisons: Third edition [Електронний ресурс] Laurent Y. Galichet. – 80 Min / 700 MB. – Pharmaceutical Press, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM; Windows XP/Vista. – Назва з титул. екрану.

**Блажесвський М.С., Анацька Я.Ю., Івашура М.М.** Спектрофотометричне визначення скополаміну гідроброміду в лікарських формах з використанням реакції N-окисації калій пероксомосульфатом // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 36-38.

Опрацьовані спектрофотометричні методики та показана можливість кількісного визначення скополаміну гідроброміду в очних краплях та модельному розчині для ін'єкцій з використанням реакції N-окисації калій пероксомосульфатом.

**Ключові слова:** N-окиснення, скополаміну гідробромід, очні краплі, розчин для ін'єкцій, йодометрія, спектрофотометрія

**Блажеевский Н.Е., Анацкая Я.Ю., Ивашура М.Н.** Спектрофотометрическое определение скополамина гидробромида в лекарственных формах с использованием реакции N-окисления гидропероксомосульфатом калия // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 36-38.

Разработаны спектрофотометрические методики и показана возможность количественного определения скополамина гидробромида в глазных каплях и модельном растворе для инъекций с использованием реакции N-окисления калий гидропероксомосульфатом.

**Ключевые слова:** N-окисление, скополамина гидробромида, глазные капли, раствор для инъекций, йодометрия, спектрофотометрия

**Blazheevskiy M.Ye., Anatskaya Ya.Yu., Ivashura M. M.** Spectrophotometric determination of scopolamine hydrobromide in pharmaceutical form based on the N-oxidation reaction with potassium hydrogenperoxomonosulphate // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 36-38.

Spectrophotometric methods have been developed and demonstrated the possibility of quantitative determination of scopolamine hydrobromide in eye drops and model injection solutions on the N-oxidation reaction with potassium hydrogenperoxomonosulphate.

**Key words:** N-oxidation, scopolamine hydrobromide, eyes drop, injection solution, iodometry, spectrophotometry

Надійшла 15.05.2012 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова