

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИПРАЗИНУ У ВИГЛЯДІ СУЛЬФОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ КАЛІЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

Ключові слова: прометазину гідрохлорид (син. дипразин), калій пероксомоносульфат як окисник, вольтамперометрія, S-оксид прометазину, кількісне визначення

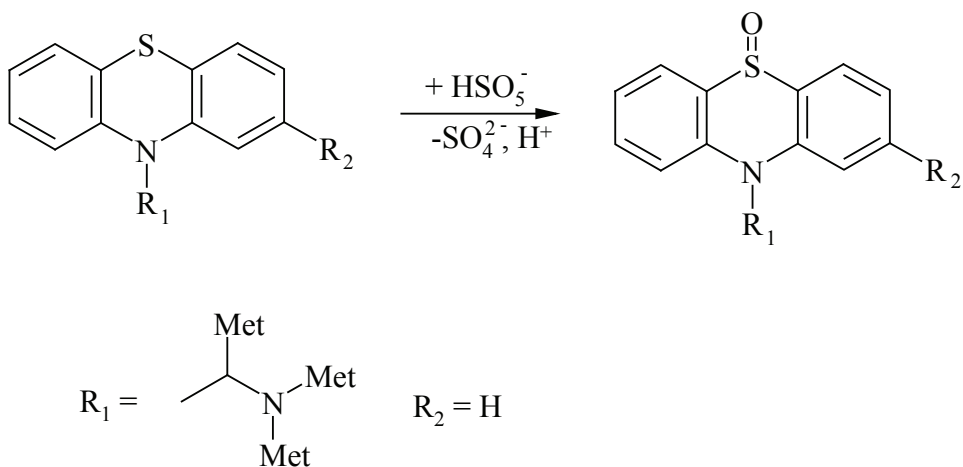
Відомий синтетичний лікарський препарат «Прометазину гідрохлорид» (син. дипразин) належить до похідних фенотіазину і одержує широке застосування у медичній практиці як протиалергічний, нейролептичний та протиблювотний засіб [6].

Вміст основної речовини у субстанції рекомендують визначати методом алкаліметрії – у водно-етанольному розчині потенціометрично [13], у розчинах для ін'єкцій, пігулках і драже – методом прямої УФ-спектрофотометрії за власним світлопоглинанням [13]. Кількісне визначення прометазину гідрохлориду в розчині для вживання *per os* за Європейською Фармакопеею рекомендується виконувати спектрофотометрично після його попереднього екстракційного вилучення із лікарської форми з подальшим окисненням до відповідного S-оксиду розчином пероцтової кислоти [13]. Однак використана як окисник, виготовлена *in situ*, пероцтова кислота – малостійка сполука, а наявність гідроген пероксиду у її розчинах ускладнює аналіз – вимагає попереднього екстракційного вилучення дипразину із досліджуваної лікарської форми.

У літературних джерелах описані високочутливі методики кількісного визначення прометазину у лікарських формах методами хроматографії [3–8], спектрофотометрії в вигляді S-оксиду [9] чи забарвленого фентіазонієвого катіон-радикалу [10–12], капілярного електрофорезу [13], екстракційної фотометрії [14], потенціометрії із застосуванням ICE [15–17], флуориметрії [18], кінетики [19–21], хромато-масспектрометрії [22].

З наукової літератури відомо кілька робіт, присвячених опрацюванню методик полярографічного визначення прометазину непрямим методом у вигляді електрохімічноактивних похідних – нітрито- та S-оксиду прометазину. Для їх одержання були запропоновані такі окисники як нітритна [1] та дипероксиадипінова [10] кислоти. Недоліками застосування їх є необхідність руйнування надлишку нітриту при кип'ятінні, а також комерційна недоступність дипероксиокислоти – її необхідно отримувати у лабораторії.

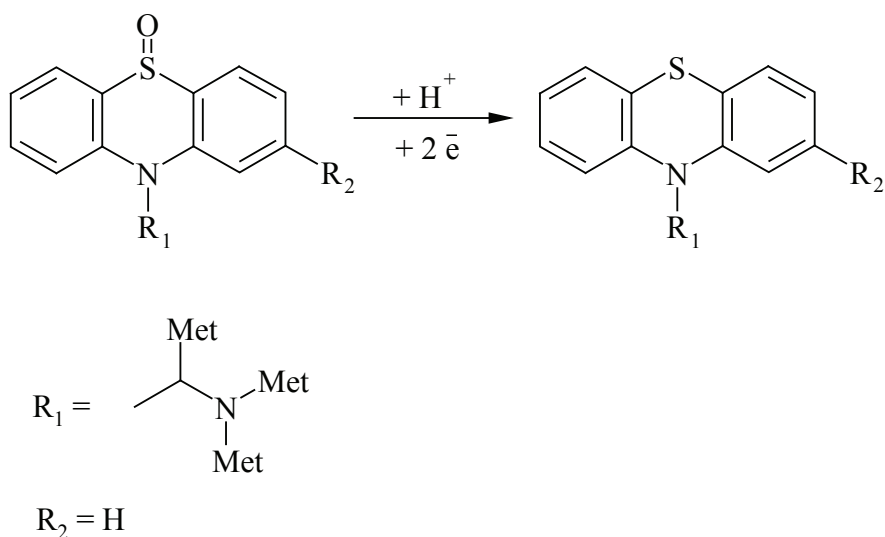
Нами запропоновано простий, достатньо вибірковий та швидкий, а також економічно вигідний спосіб здійснення кількісного визначення прометазину в лікарських формах (розчинах для ін'єкцій та сиропі), який ґрунтується на попередньому окисненні препарату у слабко кислому середовищі за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату у відповідний S-оксид з подальшим вольтамперометричним визначенням його за хвилию відновлення на ртутній краплі при $-1,2$ В щодо НКЕ. Утворення сульфоксиду у досліджуваних реакціях відбувається за рахунок електрофільної атаки β -атому оксигену пероксидного угруповання пероксокислоти на атом сульфуру впродовж хвилини. Механізм процесу окиснення прометазину у відповідний S-оксид за допомогою гідрогенпероксомоносульфату наведено на схемі 1.



С х е м а 1

Процес S-окиснення прометазину калій пероксомоносульфату

Процес електрохімічного відновлення S-оксиду прометазину відображено на схемі 2.



С х е м а 2

Процес відновлення S-оксиду прометазину на ртутній краплі

Експериментальна частина

Як РСЗ прометазину гідрохлориду використовували субстанцію прометазину гідрохлориду виробництва КНР з відомим вмістом основної речовини.

Аналізували «Піпольфен» 2,5 % розчин для ін'єкцій по 2 мл (1 мл містить 25 мг прометазину гідрохлориду, вода для ін'єкцій) виробництва Фармацевтичного заводу «ЕГІС А.Т.», Будапешт, Угорщина. Серії № 221270600.

«DIPHERGAN®» 5 мг/5мл сироп 150 мл. 5 мл сиропу містить 4,78 мг прометазину гідрохлориду (згідно з вимогами специфікації QSP-0252-00A-01). Виробник – Підприємство фармацевтичне «Jelfa SA» (Єльфа Гура, Польща). № серії 021010.

Приготування розчину робочого стандартного зразка препарату, 0,25 мг/мл. Наважку субстанції прометазину гідрохлориду з точним вмістом основної речовини 0,2500 г прометазину гідрохлориду розчиняли у 500 мл дистильованої води в мірній колбі на 1 л і доводили об'єм до позначки дистильованою водою при температурі 20°C і ретельно перемішували.

Вольтамперометричні вимірювання здійснювали за допомогою спеціалізованого поля-

рографу типу ПЛС, використовуючи триелектродну систему у зміннострумовому варіанті з прямокутною формою поляризуючої напруги та режимом полярографування «Однокрапельний». Індикаторним електродом був стаціонарний ртутний електрод клапанного типу, електродом порівняння був насичений калію хлоридом хлоридосрібний електрод типу ЭВЛ-1М4, а допоміжним – платиновий електрод. Усі вимірювання здійснювалися при температурі 20°C.

Як окисник використовували потрійну калійну сіль кислоти «Каро» ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$), – «Оксон®» виробництва фірми «DuPont», «*extra pure*». Активнодіючою речовиною її є калію гідрогенпероксомоносульфат (KHSO_5). Вибір реагента зумовлений його доступністю, задовільною розчинністю у воді, порівняно високою окисаційною здатністю ($E^0=1,8 \text{ В}$), а також достатньою стійкістю під час зберігання та застосування.

Виготовлення $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій пероксомоносульфату. Наважку порошку «Оксон®», яка містить 0,615 г основної речовини, кількісно переносять в колбу на 100 мл, розчиняють у 70 мл дистильованої води при перемішуванні і доводять об'єм дистильованою водою до позначки.

Методика кількісного визначення прометазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій.

1,00 мл випробуваного 2,5% розчину для ін'єкцій прометазину переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при температурі 20°C і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 4,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію пероксомоносульфату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Наповнюють електролізер і знімають полярограму, починаючи з $-0,4$ до 1,0 В. Вимірюють значення величини піку в мм і перераховують в мкА. Вміст прометазину знаходять методом стандарту.

Побудова градуювального графіка. У мірні колби на 100 мл послідовно вносять 2,00; 4,00; 6,00; 8,00; 10,00; 12,00 мл розчину РСЗ прометазину гідрохлориду, у кожен додають по 10,00 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводять об'єм до позначки дистильованою водою при температурі 20°C і ретельно перемішують. Послідовно одержані розчини переносять у електролізер і реєструють полярограми в інтервалі від $-0,4$ до $-1,0 \text{ В}$. За даними висот піків полярограм будують градуювальний графік.

Залежність величини сили струму піків з потенціалами відновлення прометазину гідрохлориду при $-0,76 \text{ В}$ (I , мкА) від концентрації (c , моль/л) в інтервалі концентрацій від $1,56 \cdot 10^{-5}$ до $9,35 \cdot 10^{-5}$ моль/л описується рівнянням: $I=(0,38 \pm 0,01) \cdot 10^5 \cdot c$ (коефіцієнт кореляції $r=0,998$).

Повторюваність сигналу (висоти піків струму відновлення прометазину з потенціалом $-0,76 \text{ В}$) при випробуванні розчину РСЗ прометазину гідрохлориду $3,12 \cdot 10^{-5}$ моль/л характеризується значенням $RSD=0,03$ ($n=5$; $P=0,95$).

Вміст прометазину гідрохлориду X (мг) до 1 мл розчину для ін'єкцій, розраховували за формулою:

$$X = \frac{c_{cm} \cdot I_x \cdot 100}{I_{cm}} \text{ (у розчині для ін'єкцій),}$$

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

I_x – сила струму (висота піку) у робочому досліді, мкА;

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

100 – коефіцієнт розбавлення.

Результати кількісного визначення прометазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій «Пі-польфен», 2,5 % (Фарм. завод «ЕГІС А.Т.», Угорщина) за розробленою методикою наведені у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення прометазину у розчинах для ін'єкцій «Піпольфен», 2,5 % по 2 мл

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/мл	
1,00 мл (48,82 мг до 2 мл) розчину прометазину гідрохлориду для ін'єкцій, Фарм. завод «ЕГІС А.Т.», Угорщина	24,39	—
	23,78	$\bar{x} = 24,56$
	25,00	$S = 0,526$
	24,98	$S_{\bar{x}} = 0,20$
	24,35	$\Delta\bar{x} = 0,49$
	25,25	$RSD = 2,14 \%$
	24,20	$\epsilon = 1,98 \%$
		$\delta^* = +0,61 \%$

П р и м і т к и: *Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтного методу (Фармакопеї Великобританії).

Методика кількісного визначення прометазину гідрохлориду у сиропі «Diphergan».

Близько 5,0 мл сиропу (точна наважка) розчиняють у мірній колбі на 50 мл в 30 мл 0,05 моль/л розчині сульфатної кислоти і доводять об'єм до позначки тим самим розчином сульфатної кислоти при температурі 20°C.

Відбирають за допомогою піпетки 10 мл одержаного розчину і переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Наповнюють електролізер і знімають полярограму, починаючи з $-0,4$ до $-1,0$ В. Вимірюють значення величини піку в мм і перераховують в мкА. Вміст прометазину знаходять методом добавок. Для цього відбирають за допомогою піпетки 10 мл одержаного розчину випробуваного сиропу і переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 4,00 мл розчину РСЗ прометазину гідрохлориду з вмістом прометазину 0,25 мг/мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію пероксоносульфату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Наповнюють електролізер і знімають полярограму, починаючи з $-0,4$ до $-1,0$ В. Вимірюють значення величини піку в мм і перераховують в мкА.

Вміст прометазину гідрохлориду X (мг) до 5,00 мл сиропу, розраховували за формулою:

$$X = \frac{a \cdot d \cdot I_x \cdot 5,00 \cdot 5}{(I_{x+a} - I_x) \cdot m_n},$$

де a – добавка прометазину гідрохлориду (1,0 мг) у мг;

d – щільність сиропу, г/мл;

I_{x+a} – сила струму (висота піку) у робочому досліді з добавкою, мкА;

I_x – сила струму (висота піку) у робочому досліді, мкА;

5 – коефіцієнт перерахунку на вихідний об'єм розчину препарату;

m_n – наважка сиропу, г.

Результати аналізу сиропу «DIPHERGAN®», 5 мг/5мл, «Jelfa SA» (Сльня Гура, Польща) на вміст прометазину гідрохлориду наведено у табл. 2. Вони свідчать про можливість вибіркового кількісного визначення прометазину гідрохлориду за новоопрацьованою методикою без попереднього ізолювання препарату з лікарської форми: $RSD = 2,14 \%$ ($\delta = +0,61$).

Таблиця 2

Результати кількісного визначення прометазину у сиропі «DIPHERGAN[®]», 5 мг/5мл, «Jelfa SA» (Сльня Гура, Польща) ($P=0,95$)

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст, мг/5 мл	Метрологічні характеристики, мг/5 мл
6,4201 г сиропу прометазину гідрохлориду «DIPHERGAN [®] , 5 мг/5мл, «Jelfa SA» (Сльня Гура, Польща)	4,89 4,77 5,01 4,95 4,61	$\bar{x} = 4,85$ $S = 0,16$ $S_{\bar{x}} = 0,07$ $\Delta x = 0,20$ $RSD = 3,28\%$ $\epsilon = 4,08 \%$ $\delta^* = +1,38 \%$

Примітка. * Розраховано за даними референтного методу Фармакопеї Великобританії

ВИСНОВКИ:

1. Опрацьовано нові вольтамперометричні методики та показано можливість здійснення кількісного визначення прометазину гідрохлориду в розчинах для ін'єкцій та сиропі після попереднього окиснення його до S-оксиду прометазину за допомогою калію гідрогенпероксидносульфату.

2. Методики характеризуються високою селективністю та задовільною точністю: $RSD \leq 3,3\%$ ($\delta = +0,61 \dots +1,28 \%$).

1. Блажеєвський М.Є. Непряме полярографічне визначення похідних фенотіазину у вигляді S-оксидів, одержаних за посередництвом пероксикарбонових кислот / М.Є. Блажеєвський // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2005. – Т. 3, вип. 2(10). – С. 61–65.

2. Блажеєвський М.Є. Спектрофотометричне визначення 10-алкілпохідних фенотіазину в лікарських формах з використанням пероксикислотного окиснення / М.Є. Блажеєвський // Фармац. журнал. – 2003. – №1. – С. 64–73.

3. Гайдук О.В. Новая каталитическая реакция для определения производных фенотиазина / О.В. Гайдук, Р.П. Панталер, А.Б. Бланк // Журн. аналит. химии. – 2004. – 59, № 7. – С. 768–772.

4. Глухова О.І. Аналіз дипразину методом осадової тонкошарової хроматографії / О.І. Глухова, В.І. Ткач, Н.І. Карандєєва, О.З. Бразалук, О.В. Братусь // Фармац. журнал. – 1999, № 4. – С. 71–74.

5. Кулатина Е.Г. Применение ионоселективных электродов для определения лекарственных препаратов (Обзор) / Е.Г. Кулатина, О.В. Барина // Химико-фармац. журнал. – 1997, Т. 31, № 12. – С. 40–45.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.

7. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотовміщуючі органічні речовини: Монографія / В.І. Ткач. – Дніпропетровськ: Вид-во ДДУ, 1995. – 196 с.

8. Харитонов С.В., Горелов И.П. Ионметрический метод определения дипразина в водных растворах / С.В. Харитонов, И.П. Горелов // Химико-фармац. журнал. – 2000. Т. 34, № 11. – С. 54–56.

9. Basavaiaha K. Extractive spectrophotometric determination of some phenothiazine derivatives in pharmaceutical preparations / K. Basavaiaha, G. Krishnamurthy // Talanta – 1998. – V. 46, № 4. – P. 665-670.

10. 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.

11. *Diehl G.* Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines / *G. Diehl, U. Karst* // *J. Chromatogr.* – 2000. A. – Vol. 890, № 2. – P. 281–267.

12. *Einosuke Tanaka* Simple and simultaneous determination for 12 phenothiazines in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography / *Einosuke Tanaka, Takako Nakamura, Masaru Terada, Tatsuo Shinozuka, Chikako Hashimoto, Katsuyoshi Kurihara and Katsuya Honda* // *Journal of Chromatography.* – 2007. – B. V. 854, № 1-2. – P. 116-120.

13. *European Pharmacopea.* – 5th ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.

14. *Hasegawa C.* Simultaneous determination of ten antihistamine drugs in human plasma using pipette tip solid-phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry / *C. Hasegawa, T. Kumazawa, X.-P. Lee, M. Fujishiro, A. Kuriki, A. Marumo, H. Seno, K. Sato* // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 2006. – V. 20, № 4. – P. 537–543.

15. *Jawwad Saif Muhammad, Jamil Anwar.* A new spectrophotometric method for the determination of promethazine - HCl from pure and pharmaceutical preparations / *S. M. Jawwad, A. Jamil* // *Talanta.* – 2005. – V. 67, № 5. – P. 869–872.

16. *Mohamed A. A.* Catalytic determination of some phenothiazines / *A. A. Mohamed* // *Qualifying thesis. Ain Shams University.* – Cairo, Egypt, 1995.

17. *Puzanowska-Tarasiewicz H.* Efficient oxidizing agents for determination of 2,10-disubstituted phenothiazines / *H. Puzanowska-Tarasiewicz, L. Kuźmicka, J. Karpińska, K. Mielech-Lukasiewicz* // *Anal. Sci.* – 2005. – Vol. 21, № 10. – P. 1149–1153.

18. *Song Q.* Quantitation of promethazine and metabolites in urine samples using on-line solid-phase extraction and column-switching / *Q. Song, L. Putcha* // *J Chromatogr. B.* – 2001. – 763, № 1-2. – P. 19-20.

19. *Sultan Salah M.* Chemiluminescence assay of promethazine hydrochloride using acidic permanganate employing flow injection mode operated with syringe and peristaltic pumps / *Salah M. Sultan, Yousif A. M. Hassan, Abdalla M. Abulkibash* // *Talanta.* – 2003. – 59, № 6. – C. 1073-1080.

20. *Tehseen A., Jamil A., Ahmad A., Latif L.* Determination of five phenothiazines in pure and pharmaceutical preparations using vanadium pentoxide as a chromogenic reagent / *A. Tehseen, A. Jamil, A. Ahmad, L. Latif* // *Anal. Lett.* – 2003. – V. 36, № 14. – P. 2961-2974.

21. *Wójciak-Kosiora M., Skalska A. and Matysik A.* Determination of phenothiazine derivatives by high performance thin-layer chromatography combined with densitometry / *M. Wójciak-Kosiora, A. Skalska, A. Matysik* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 286-289.

22. *Xu Chong-fan.* Виначення вмісту двох компонентів у мяких гранулах Chuanfukang методом ВЕРХ / *Xu Chong-fan, Tang Su-hao, Qiao Yan-ling, Sun Hai-tao, Ma Xiao-fei, Zhao Zhilan* // *Shenyang yaoke daxue xuebao = J. Shenyang Pharm. Univ.* – 2004. – V. 21, № 5. – C. 364-366.

23. *Yang G.J., Qu X.L., Shen M., Qu Q.S., Wang C.Y., Zhu A.P., Hu X.Y.* Trace measurement of phenothiazine drugs in tablets by micellar-enhanced fluorophotometric method / *G.J. Yang, X.L. Qu, M. Shen, Q.S. Qu, C.Y. Wang, A.P. Zhu, X.Y. Hu* // *Fluoresc.* – 2007. – V.17. № 2. P. 119-126.

24. *Zhou Tian-shu* Studies of active ingredients in cough syrup by capillary zone electrophoresis with amperometric detection / *Tian-shu Zhou, Ai-fang Wang, Fang Wu, Guo-yue Shi, Yu-zhi Fang* // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2003. – 19, № 4. – P. 386-389.

Надійшла до редакції 12.09.2011.

Н.Е. Блажеевский, О.И. Шлюсар, О.П. Кисиль

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИПРАЗИНА В ВИДЕ СУЛЬФОКСИДА, ПОЛУЧЕННОГО С ПОМОЩЬЮ КАЛИЯ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА

Ключевые слова: прометазина гидрохлорид (син. дипразин), калия пероксомоносульфат как окислитель, вольтамперометрия, S-оксид прометазина, количественное определение

Разработаны унифицированные методики косвенного полярографического определения прометазина гидрохлорида в виде соответствующего S-оксида, полученного посредством пероксомоносульфата калия. Найдены оптимальные условия процесса дериватизации прометазина в соответствующий сульфоксид с последующим определением его методом переменноточковой вольтамперометрии с прямоугольной формой поляризующего напряжения на ртутном электроде клапанного типа ПЕКТ. При определении прометазина гидрохлорида в растворах для инъекций и сиропе $RSD \leq 3,3\%$ ($\delta = +0,61 \dots +1,28\%$).

Blazheevski M.Ye., Shlusar O.E., Kisil Ye.P.

VOLTAMPEROMETRIC DETERMINATION OF DIPRAZINE AS ITS SULFOXIDE, OBTAINED BY POTASSIUM PEROXOMONOSULPHATE

Key words: promethazine hydrochloride, potassium peroxomonosulphate as oxidant, voltamperometry, S-oxide promethazine, quantitative determination

SUMMARY

The uniform methods of indirect polarographic determination of promethazine hydrochloride as its S-oxide, obtained by potassium peroxymonosulphate were developed. The conditions of derivation of promethazine in the correspond S-oxide followed by voltammetric measurement of the produced derivative polarographically with the rectangular shape of polarized voltage on the valvular mercury electrode were optimized. When the quantification of promethazine hydrochloride in injection solutions and in syrup is $RSD \leq 3,3\%$ ($\delta = +0,61 \dots +1,28\%$).