

УДК 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

О. І. ШЛЮСАР¹, здобувач, М. Є. БЛАЖЕСВСЬКИЙ², д-р хім. наук, проф.¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці²Національний фармацевтичний університет, м. ХарківСПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРФЕНАЗИНУ
У ВИГЛЯДІ S-ОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ
ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

Ключові слова: перфеназину дигідрохлорид, S-окиснення, спектрофотометрія, калій гідрогенпероксомосульфат (калій гідрогенкарбат) як окисник

Перфеназин (*син.* Этаперазин, Aethaperazinum, Chlorpiprazin, Fentazin та ін.), дигідрохлорид 10-[3'-(4''-β-оксіетил-1''-піперазиніл)-пропіл]-2-хлорфентіазину – за хімічною будовою належить до похідних фентіазину, широко застосовується в медичній практиці як нейролептичний, протиблювотний, потенціюючий, м'язово-розслаблюючий, каталептогенний, а також альфа-адренолітичний, протиалергічний та гіпотермічний засіб [3]. Його випускають у вигляді порошку-субстанції та покритих оболонкою таблеток по 2, 4 та 6 мг (Дарниця, Монфарм, Україна). Він входить до складу аптечки індивідуальної АІ-2, призначеної для попередження або зниження уражуючої дії різних видів сучасної зброї, а також для надання першої медичної допомоги при ураженнях особового складу [2].

Визначати вміст перфеназину в таблетках Європейська фармакопея рекомендує методом прямої спектрофотометрії за власним поглинанням світла за 255–265 нм у середовищі етанолу. Вміст перфеназину має знаходитися в межах 92,5–107,5% [4, 5]. Відомо, що перфеназин легко окиснюється киснем повітря до відповідного сульфоксидного похідного – головного метаболіту препарату, що знаходять у біологічних рідинах організму людини.

Метою нашої роботи було опрацювання нової спектрофотометричної методики кількісного визначення таблеток «Перфеназину» (етаперазину) по 6 мг виробництва Монфарм у вигляді S-оксиду етаперазину і з'ясування можливості застосування її для визначення однорідності дозування препарату.

Для добування сульфоксиду як окисник було використано препарат Оксон™ (активно діюча речовина – калій гідрогенпероксомосульфат, KHSO_5) [1]. Як надлишок окисника, так і продукт його відновлення калій сульфат є оптично прозорими на ділянці спектра, де спостерігається поглинання утвореного сульфоксиду ($\lambda_{\text{макс}} = 342$ нм). Нижче наведено схему процесу окиснення перфеназину, яку покладено в основу аналітичного визначення.

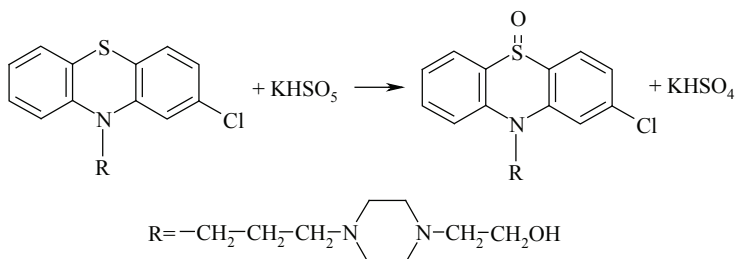


Схема S-окиснення перфеназину калій гідрогенпероксомосульфатом
у кислому середовищі

Експериментальна частина

Як робочий стандартний зразок (РСЗ) використовували субстанцію перфеназину з відомим вмістом основної речовини. Аналізували препарат «Етаперазин» 6 мг, виробництва Монфарм, Монастирище (Україна).

Виготовлення розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г потрібної калійної солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$ (Оксон™, extra pure, Acros Organic) розчиняли у 100 мл бідистиляту при 20 °С. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

Виготовлення розчину РСЗ перфеназину, 0,3 мг/мл. 30,0 мг етаперазину розчиняли у мірній колбі на 100 мл у 50 мл етанолу, доводили до позначки цим розчинником при 20 °С і ретельно перемішували.

Світлопоглинання розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛІОМО, СРСР) у кварцевій кюветі з шаром завтовшки 1 см за 342 ± 1 нм.

Експериментально встановлено, що в інтервалі концентрацій від $4,625 \cdot 10^{-6}$ до $1,48 \cdot 10^{-4}$ моль/л світлопоглинання розчинів сульфоксиду перфеназину підпорядковується закону Ламберта-Бера. Залежність оптичної густини A від молярної концентрації c описується рівнянням: $A = 5300 \cdot c + 0,01$ ($r = 0,999$). На рисунку наведено залежність світлопоглинання розчинів сульфоксиду перфеназину від його концентрації. Лінійний характер градуовальної залежності дає підставу для здійснення аналізу методом стандарту.

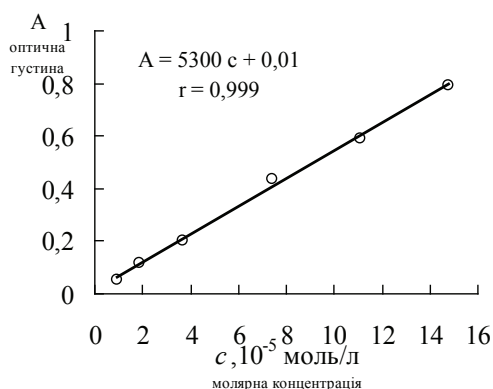


Рис. Градувальний графік кількісного визначення перфеназину у вигляді S-оксиду методом спектрофотометрії.

$c(\text{KHSO}_5) = 4 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $c(\text{диметилформамід}) = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л,
 $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 5 \cdot 10^{-2}$ моль/л

Методика побудови градуовального графіка. 30,0 мг перфеназину перенесли у мірну колбу на 100 мл, додали 50 мл етанолу, доводили до позначки етанолом і ретельно перемішували. У п'ять мірних колб на 100 мл по чергово вносили за допомогою піпетки відміряні об'єми 2,50, 5,00, 10,00, 15,00, 20,00 мл одержаного розчину, по 1,0 мл диметилформаміду, 5,0 мл 1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату і доводили до позначки дистильованою водою. Розчини фотометрували у кварцевій кюветі на спектрофотометрі за 342 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостого дослідження (без повідного фентіазину). Рівняння градуовального графіка мало вигляд: $A = 5390c - 0,01$.

Методика кількісного визначення перфеназину в таблетках по 6 мг. Біля 1,0 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток розчиняли у хімічному стакані на 100 мл у 50 мл етанолу, ретельно збовтуючи вмістиме впродовж 10 хв. Після цього

фільтрували суспензію в мірну колбу на 100 мл через фільтр з червоною стрічкою, ретельно промивали осад на фільтрі етанолом і доводили до позначки етанолом. Розчин ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл одержаного розчину, перенесли в мірну колбу на 100 мл, додали 1,0 мл диметилформаміду, 5,0 мл 1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. Розчин фотометрували на спектрофотометрі в кварцевій кюветі за 342 нм, використовуючи як компенсаційний розчин сліпого досліду (без похідного фентіазину).

За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл розчину РСЗ перфеназину (0,3 мг/мл), перенесли в мірну колбу на 100 мл, додавали 1,0 мл диметилформаміду, 5,0 мл 1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. Розчин фотометрували на спектрофотометрі в кварцевій кюветі за 342 нм, використовуючи як компенсаційний розчин сліпого досліду (без похідного фентіазину).

Під час визначення однорідності дозування наважку порошку розтертих таблеток, рівну середній масі однієї таблетки, розчиняли у 20,0 мл 50% (об.) етанолу, фільтрували і далі виконували аналіз, як попередній.

Вміст перфеназину у таблетках X , у мг, розраховують за формулою 1:

$$X = \frac{m_{cm} \cdot A \cdot \bar{m}}{A_{cm} \cdot m}, \quad (1)$$

де m_{cm} – наважка порошку РСЗ етаперазину, мг;

m – наважка порошку, випробуваних розтертих таблеток, мг;

\bar{m} – середня маса однієї таблетки, г;

A – оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату;

A_{cm} – оптична густина у досліді з розчином РСЗ.

Під час визначення за наважкою однієї таблетки вміст перфеназину у таблетці X , у мг, розраховують за формулою 2:

$$X = \frac{m_{cm} \cdot A}{A_{cm} \cdot 5}, \quad (2)$$

де m_{cm} – наважка порошку РСЗ перфеназину, мг;

m – наважка порошку, випробуваних розтертих таблеток, мг;

5 – перерахунок вмісту перфеназину на одну таблетку;

\bar{m} – середня маса однієї таблетки, г;

A – оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату;

A_{cm} – оптична густина у досліді з розчином РСЗ.

У табл. 1 наведено результати кількісного визначення перфеназину в таблетках по 6 мг опрацьованою методикою. Як видно, при кількісному визначенні вмісту перфеназину у таблетках по 6 мг RSD = 1,87 %.

Знайдене значення величини середнього вмісту діючої речовини добре узгоджувалося з відповідним середнім значенням, що встановлено за офіційною методикою ($\delta=0$ %). Показано, що при здійсненні випробувань на однорідність дозування (визначення за однією таблеткою) RSD не перевищує 2,67 % ($\delta=-0,33$ %). Ці результати випробувань наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення перфеназину у таблетках по 6 мг виробництва Монфарм (Україна)

| Взято для аналізу, г | Знайдений вміст, мг | Метрологічні характеристики |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|
| 1,0486 (порошок 5 таблеток) | 5,93 6,01 5,92 6,07 6,20 | $\bar{x} = 6,03$ мг $S = 0,11$ $S_{\bar{x}} = 0,05$ $\Delta\bar{x} = 0,14$ $RSD = 1,87\%$ $\varepsilon = 2,33 \%$ $\delta^* = 0 \%$ |

П р и м і т к а. *Розраховано за даними методу порівняння [3].

Т а б л и ц я 2

Результати кількісного визначення перфеназину у таблетках по 6 мг виробництва Монфарм (Україна)

| Взято для аналізу, г | Знайдений вміст, мг | Метрологічні характеристики |
|------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 0,20975 (порошок 1 таблетка) | 5,86 6,03 5,93 5,97 6,28 | $\bar{x} = 6,01$ мг $S = 0,16$ $S_{\bar{x}} = 0,072$ $\Delta\bar{x} = 0,20$ $RSD = 2,67\%$ $\varepsilon = 3,33 \%$ $\delta^* = -0,33 \%$ |

П р и м і т к а. *Розраховано за даними методу порівняння [3].

За даним градувального графіка встановлено, що нижня межа концентрацій, що визначали c_n становить 0,5 мкг/мл.

В и с н о в к и

Опрацьована нова спектрофотометрична методика кількісного визначення перфеназину дигідрохлориду в таблетках по 6 мг після окиснення його до відповідного S-оксиду за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату, яка придатна для здійснення контролю щодо однорідності дозування. Методика характеризується задовільними вибірковістю та точністю: $RSD=1,87-2,67\%$ ($\delta=0\dots-0,33 \%$).

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Блажеєвський М. Є., Шлюсар О. І. Спектрофотометричне визначення похідних фентіазину з використанням пероксомоносульфатної кислоти // Тези доп. 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. Дяченко В. В., Сахаров Г. В., Качанов Е. О. та ін. Посібник офіцера запасу військ радіаційного, хімічного, біологічного захисту Збройних Сил України. Кн. 2.: Військово-технічна підготовка: Навч. пос. – Харків: ФПВ НТУ «ХПІ», 2010. – 648 с.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Пос. для врачей. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
4. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замітники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с.
5. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.

Надійшла до редакції 12.03.2012.

О. И. Шлюсар, Н. Е. Блажеевский

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРФЕНАЗИНА
В ВИДЕ S-ОКСИДА, ПОЛУЧЕННОГО С ПОМОЩЬЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА

Ключевые слова: перфеназина дигидрохлорид, S-окислирование, спектрофотометрия, гидропероксомоносульфат калия (гидрокарбат калия) как окислитель

Р Е З Ю М Е

Предложены избирательные методики спектрофотометрического определения перфеназина дигидрохлорида в таблетках в виде его S-оксида, полученного с помощью гидропероксомоносульфата калия.

M. Ye. Blazheevski, O. E. Shlusar

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PERPHENAZINE
AS IT'S SULPHOXIDE OBTAINED BY PEROXOMONOSULPHATE

Key words: perphenazine hydrochloride, spectrophotometric analysis, potassium hydrogenperoxomonosulfate as oxidator

S U M M A R Y

A selective methods for spectrophotometric determination of perphenazine dihydrochloride in tablet in the form of its S-oxide obtained by potassium hydrogenperoxomonosulfate was proposed.