

## ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ХЛОРПРОМАЗИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ВИГЛЯДІ S-ОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

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

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

Хлорпромазину гідрохлорид (*син.* аміназин), 2-Хлор-10-(3-диметиламінопропіл) фентіазину гідрохлорид, – за хімічною будовою належить до похідних фентіазину, котрий широко застосовується у медичній практиці як нейролептичний, протиблювотний, гіпотензивний та антигістамінний засіб [3].

Його продукують у вигляді порошку-субстанції, драже по 25, 50 та 100 мг; 2,5 % розчину для ін'єкцій у ампулах по 1, 2, 5 та 10 мл. Випускають також таблетки аміназину по 10 мг, покриті оболонкою, для дітей у банках по 50 шт [3].

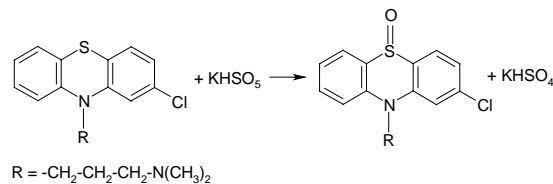
Європейська фармакопея рекомендує визначати вміст хлорпромазину в розчинах для ін'єкцій та таблетках методом прямої спектрофотометрії за власним поглинанням світла (характерна К-смуга спряженої системи фентіазинового кільця в УФ-ділянці спектра) при 254 нм у середовищі хлоридної кислоти [5].

У науковій літературі описані методики та показана можливість здійснення кількісного визначення хлорпромазину гідрохлориду у таблетках та розчині для ін'єкцій методами осцило- та диференціально-імпульсної методології у вигляді сульфоксиду, одержаного за допомогою нітратної і/або нітритної кислоти [4,6]. Однак через необхідність руйнування надлишку окисника аналіз дещо ускладнений. Розроблена методика та показана можливість здійснення кількісного визначення похідних фентіазину за їх сульфоксидами, отриманих за посередництвом аліфатичних дипероксикислот [1]. Однак останні комерційно недоступні.

**Метою нашої роботи** було запропонувати методики кількісного визначення аміназину у розчинах для ін'єкцій вітчизняного виробництва, котрий містить додатково такі допоміжні речовини, як натрій сульфід, натрій метабісульфіт, кислоту аскорбінову та натрій хлорид у регламентованих кількостях методом непрямой вольтаперометрії, використовуючи електродноактивний сульфоксид який добували за допомогою нового окисника – калій гідрогенпероксосульфату. Експериментально встановлено, що потенціали півхвиль сульфоксиду хлорпромазину та непрореагованого гідрогенпероксосульфату достатньо уособлені між собою, щоб здійснювати кількісні вимірювання утвореного продукту реакції в присутності неконтрольованого надлишку окисника. Кислотність середовища розчинів суттєво чинить вплив на висоту хвилі – кількісної аналітичної характеристики; найвища висота її спостерігається після змішування розчину зразка випробуваного похідного фентіазину з розчином мінеральної кислоти, наприклад сульфатної, а відтак з розчином калій гідрогенпероксосульфату. Максимальна активність калій гідрогенпероксосульфату у реакції спо-

стерігалася при 1,5-кратному молярному надлишку стосовно визначуваного похідного фентіазину. Час кількісної взаємодії не перевищував 1 хв (час спостереження).

Утворення сульфоксиду у досліджуваній реакції відбувається за рахунок електрофільної атаки  $\beta$ -атому оксигену пероксидного угруповання пероксикислоти на атом сульфуру згідно рівняння (рис. 1).



**Рис. 1.** Схема окиснення хлорпромазину у відповідний сульфоксид за допомогою калій гідрогенпероксосульфату

Матеріали та методи дослідження. Як робочий стандартний зразок (РСЗ) хлорпромазину гідрохлориду використовували субстанцію хлорпромазину гідрохлориду з вмістом основної речовини 100,3 % (за АНД-ДВ-ЗТ-ГФ-120), ЗТ Здоров'я, № серії 20081231 (КНР).

**Приготування розчину РСЗ, 0,25 мг/мл.** Наважку субстанції хлорпромазину гідрохлориду з точним вмістом основної речовини 0,2500 г хлорпромазину гідрохлориду розчиняють у 500 мл дистильованої води в мірній колбі на 1 л і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують.

Аналізували Аміназин 2,5 % розчин для ін'єкцій по 2 мл (1 мл містить 25 мг аміназину (хлорпромазину гідрохлориду), допоміжні речовини: натрію сульфід безводний 1 мг, натрію метабісульфіт 1 мг, кислота аскорбінова 2 мг, натрію хлорид 8 мг, вода для ін'єкцій до 1,0 мл) АТ „Артерум” Київ, Україна”, № серії: 121029 (24,52 мг/мл).

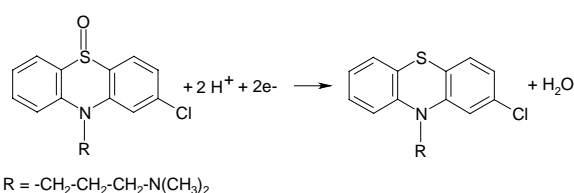
Аміназин-Здоров'я, таблетки (1 таблетка містить хлорпромазину 25 мг, допоміжних речовин 1,82 %: тальк, аеросил та титану діоксид) з вмістом хлорпромазину гідрохлориду 24,75 мг. № серії 80710.

Вольтаперометричні 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 (РЕКТ), електродом порівняння служив насичений калій хлоридом хлоридо-срібний електрод типу ЭВЛ-1М4, а допоміжним –

платиновий електрод. Усі вимірювання здійснювалися при 20°C. За оптимальні були обрані такі умови: діапазон сили струму «400», час формування ртутної краплі  $t_{md} = (10...35) \cdot 10 \text{ мс}$ , час затримки  $\tau_d = 10 \text{ с}$ , початковий потенціал  $E_0 = +0,15 \text{ В}$  (до Ag, AgCl/Cl<sup>-</sup> електроду), амплітуда змінної напруги  $E_m = -20 \text{ мВ}$ ,  $\Delta V = -1, 1 \text{ В}$ , швидкість розгортки потенціалу  $V_s = 10 \text{ мВ/с}$ .

Як окисник використовували пероксомоносульфат у вигляді потрійної калійної солі – «Оксон<sup>®</sup>» (2KHSO<sub>5</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·KHSO<sub>4</sub>) виробництва фірми DuPont, «extra pure». Активнодіючою речовиною її є калій гідрогенпероксомоносульфат, KHSO<sub>5</sub> [7].

На рис. 2 наведена схема відновлення утвореного сульфоксиду хлорпромазину на р.к.е. на фоні 0,05 моль/л сульфатної кислоти, який являє собою двоелектронний процес з утворенням хлорпромазину.



**Рис. 2.** Схема відновлення сульфоксиду хлорпромазину на р.к.е. Еп = -0,70 В; 0,05 моль/л H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

**Методика кількісного визначення хлорпромазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій.** 1,00 мл випробуваного 2,5% розчину для ін'єкцій хлорпромазину гідрохлориду переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 5,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 5,0 мл 1,0 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл 1,7·10<sup>-2</sup> моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Наповнюють електролізер і знімають полярограму, починаючи з -0,4 до 1,0 В.

**Таблиця 1.** Результати кількісного визначення хлорпромазину у розчині для ін'єкцій Аміназин 2,5 % в ампулах по 2 мл

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст, мг/мл	Метрологічні характеристики (P=0,95)
1,00 мл (24,52 мг до 1 мл)* розчину хлорпромазину гідрохлориду для ін'єкцій АТ Аргеріум, Україна, № серії 121029	24,02 25,19 24,35 24,85 25,02	$\bar{x} = 24,59$ $S = 0,77$ ; $S_{-} = 0,345$ $\Delta x = 0,96$ $RSD = 3,14 \%$ ; $\epsilon = 3,90 \%$ $\delta^* = +0,27 \%$

**Примітка.** \*Середній вміст, вказаний у сертифікаті якості

**Методика кількісного визначення хлорпромазину гідрохлориду в таблетках по 25 мг.** Біля 0,08 мг (точна наважка) розтертих в порошок таблеток розчиняють у 70 мл дистильованої води і доводять об'єм у мірній колбі на 100 мл до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 5,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 5,0 мл 1,0 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл 1,7·10<sup>-2</sup> моль/л розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, 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 хлорпромазину

вимірюють значення величини піку в мм і перераховують в мкА. Вміст хлорпромазину знаходять методом стандарту, виконуючи випробування як перше з розчином РСЗ.

**Побудова градуовального графіка.** У мірні колби на 100 мл послідовно вносять 2,00; 4,00; 6,00; 8,00; 15,00 мл розчину РСЗ хлорпромазину гідрохлориду, у кожен додають по 5,00 мл 1,0 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл 1,7·10<sup>-2</sup> 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 -0,4 до -1,0 В. За даними висот піків полярограм будують градуовальний графік.

Залежність величини сили струму піків з потенціалами відновлення хлорпромазину гідрохлориду при -0,70 В ( $I$ , мкА) від концентрації ( $c$ , моль/л) в інтервалі концентрацій від 1,4·10<sup>-5</sup> до 1,06·10<sup>-4</sup> моль/л описується рівнянням:  $I = (0,427 \pm 0,002) \cdot 10^5 \cdot c$  (коефіцієнт кореляції  $r = 0,998$ ).

Повторюваність сигналу (висоти піків струму відновлення хлорпромазину з потенціалом -0,70 В при випробуванні розчину РСЗ хлорпромазину гідрохлориду 4,2·10<sup>-5</sup> моль/л характеризувалася значенням RSD 0,04 при  $n=5$ ;  $P=0,95$ ).

Вміст хлорпромазину гідрохлориду  $X$ , у мг до 1 мл розчину для ін'єкцій розраховували за формулою:

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

де  $c_{cm}$  – вміст хлорпромазину гідрохлориду 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 – коефіцієнт розбавлення.

Результати аналізу наведені у табл. 1.

знаходять методом стандарту. Вміст хлорпромазину гідрохлориду  $X$ , у мг до однієї таблетки, розраховували за формулою:

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

де  $c_{cm}$  – вміст хлорпромазину гідрохлориду 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;  $\bar{m}$  – усереднена маса таблетки за результатами 20-ти зважувань, г;  $m_n$  – наважка розтертих таблеток, г; 100 – коефіцієнт розбавлення.

Результати аналізу таблеток наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Результати кількісного визначення хлорпромазину у таблетках Аміназин-Здоров'я по 25 мг

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст мг/табл.	Метрологічні характеристики (P=0,95)
0,0824 г (24,75* мг хлорпромазину гідрохлориду до 1 табл.) порошку ТОВ Здоров'я, Харків № серії 80710	24,80	–
	25,46	$\bar{x} = 24,85$
	24,00	$S = 0,64; S_{-} = 0,24$
	24,13	$\Delta x = 0,505$
	25,30	$RSD = 2,58\%; \varepsilon = 2,39\%$
	24,63	$\delta^* = +0,40\%$
	25,63	

\*Примітка: Середній вміст, вказаний у сертифікаті якості

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз даних таблиці 1 та 2 свідчить про те, що опрацьовані методики за метрологічними характеристиками відповідають вимогам ДФ України щодо валідаційних показників. Крім того, наявність інших складників (натрій сульфату, натрій метабісульфату, натрій хлориду, кислоти аскорбінової) у аналізованому розчині для ін'єкцій не чинить впливу на результати, що підтверджує достатньо високу вибірковість. Відсутність додаткової операції руйнування надлишку непрореагованого окисника спрощує аналіз та скорочує час його виконання.

#### Висновки:

Опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення хлорпромазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій та таблетках методом зміннострумової вольтамперометрії з прямокутною формою поляризованої напруги на стаціонарному ртутному електроді клапанного типу у вигляді сульфоксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.  $RSD=2,58-3,14\%$  ( $n=5-7$ ,  $P=0,95$ ). Знайдені результати добре узгоджуються з такими офіційних фармакопейних методик ( $\delta = +0,27-0,40\%$ ).

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Блажеєвський М.Є. Полярографічне визначення похідних фенотіазину у вигляді S-оксидів, одержаних за посередництвом пероксикарбонових кислот / М.Є. Блажеєвський // Журн. органічної та фармацевт. хімії. – 2005. – Т.3, Вип.2. – С. 61-65.
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. Машковський М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковський. – 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. – 5<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.
6. Oelschläger H. Polarographische Bestimmung des Chlorpromazins über sein Sulfoxid / H. Oelschläger, K. Bunge // Arch. Pharm. 1974. – B. 307, № 6. – S. 410-418.
7. Surhone L.M. Peroxymonosulfuric acid / L.M. Surhone, M.T. Timpledon, S.F. Marseken. – ООО «Книга по Требованию», 2010. – 96 с.

Блажеєвський М.Є., Шлюсар О.І., Кисіль О.П. Вольтамперометричне визначення хлорпромазину гідрохлориду у вигляді s-оксиду, одержаного за допомогою пероксомоносульфату // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 28-30.

Запропоновані вибіркові методики кількісного визначення хлорпромазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій та таблетках методом зміннострумової вольтамперометрії у вигляді відповідного S-оксиду, добутого за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату

**Ключові слова:** хлорпромазину гідрохлорид (син. Аміназин), калій пероксомоносульфат як окисник, зміннострумова вольтамперометрія, S-оксид хлорпромазину, кількісне визначення.

Блажеєвський Н.Е., Шлюсар О.И., Кисиль О.П. Вольтамперометрическое определение хлорпромазина гидрохлорида в виде сульфоксида, полученного с помощью пероксомоносульфата // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 28-30.

Предложены избирательные методики количественного определения хлорпромазина гидрохлорида в растворе для инъекций и таблетках методом переменного тока вольтамперометрии в виде его сульфоксида, полученного с помощью гидропероксомоносульфата калия.

**Ключевые слова:** хлорпромазина гидрохлорид (син. Аминазин), калий пероксомоносульфат как окислитель, вольтамперометрия, S-оксид прометазина, количественное определение

Blazheevskiy M.Ye., Shlusar O.E., Kisil Ye.P. Voltamperometric determination of chlorpromazine hydrochloride as its sulfoxide, obtained by potassium peroxomonosulphate // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 28-30.

The selective methods for quantitative determination of chlorpromazine hydrochloride in solution for injection and tablets by variable-current voltammetry in the form its S-oxide obtained by potassium hydrogenperoxomonosulphate was proposed.

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

Надійшла 15.01.2012 р.  
Рецензент: проф. Л.В.Савченко