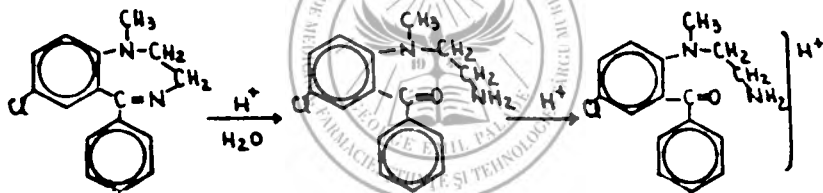


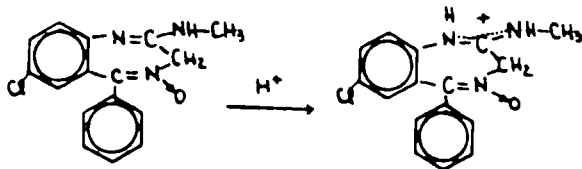
## NOI POSIBILITĂȚI DE DOZARE A UNOR COMPUȘI DIN GRUPA BENZODIAZEPINELOR

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss

Prezența atomilor de azot din heptaciclul derivaților 1,4 benzodiazepinici le conferă caracter bazic. Bazicitatea relativă a substanțelor din această grupă de medicamente este influențată de grupările funcționale electrofile prezente în molecula lor. Dintre substanțele medicamentoase studiate (Medazepam, Clordiazepoxid, Oxazepam, Diazepam, Nitrazepam) se constată cea mai pronunțată capacitate de protonare în cazul Medazepamului și al Clordiazepoxidului. Datorită reacțiilor ce au loc, ciclul Medazepamului la un pH acid se desfășoară formînd o amină alifatică primară:

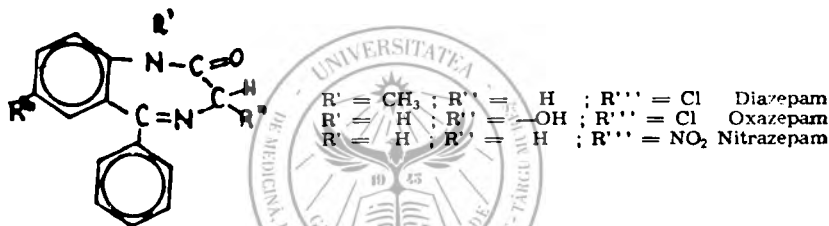


iar Clordiazepoxidul în mediu acid, fără asigurarea hidrolizei heptaciclului, se protonează la nivelul atomului de azot din catena laterală (1):



Caracterul slab bazic al derivaților benzodiazepinici explică posibilitatea titrării lor în solvenți protogeni (2,3), precipitarea lor cu tetraiodomercuriat, tetraiodocadmiat, reactivul Dragendorff (4), posibilitatea dozării lor cu complecșii cromului (5—8), cu heteropoliacizi, tetrafeniborat, tetracianato mercuriat (9) etc. Tăria bazicității relative a celor cinci substanțe din grupa 1,4-benzodiazepinelor a fost dovedită și în cursul unor experimente anterioare (10,11), din care rezultă că unii coloranți azoici sulfonați (tropeolina 000, negrul de eriochrom T) formează săruri liposolubile extractibile în  $\text{CHCl}_3$ , reacție care permite dozarea sensibilă a celor două substanțe cu caracterul bazic cel mai accentuat, Medazepamul și Clordiazepoxidul.

Avind în vedere constatările anterioare, precum și faptul că substanțele organice bazice cu azot protonabil pot fi dozate prin titrare bifazică (12—14) folosind soluție titrată DOSS 0,005 M, am încercat posibilitatea utilizării acestei metode și în cazul determinării substanțelor medicamentoase din grupa benzodiazepinelor. Conform presupunerilor anterioare, bazicitatea azotului ( $\text{N}_1$ ) scade considerabil din cauza prezenței unor grupări electrophile ( $=\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{NO}_2$ )



Datorită bazicității lor mai reduse, nu formează cantitativ sarea liposolubilă stoechiometric calculată, respectiv, consumul soluției titrate de DOSS nu corespunde valorilor calculate, nefiind nici reproductibilă. Se constată însă că titrarea bifazică cu DOSS 0,005 M este întru totul utilizabilă în vederea microdozării Medazepamului și Clordiazepoxidului atât în cazul substanței medicamentoase pure, cât și din forme farmaceutice.

### Partea experimentală

#### Reactivii necesari:

— Soluție titrată de DOSS 0,005 M (Din diocilsulfosuccinat-Na uscat la  $105^\circ\text{C}$  timp de 2 ore, se cîntăresc la balanță analitică 2,2230 g, se dizolvă prin ușoară încălzire în apă, se completează pînă la 1000 ml. Factorul soluției se poate determina față de papaverină sau față de Medazepam substanță pură).

1 ml soluție DOSS 0,005 M corespunde la 1,3535 mg Medazepam respectiv la 1,499 mg Clordiazepoxid.

— Amestec de indicatori: 2 p. soluție cloroformică de galben de dimetil  $0,1^0_0$  și 1 p. soluție cloroformică de verde de malachit  $0,1^0_0$ .

— Soluție tampon de  $\text{pH} = 2,2$  (Acid citric 20,50 g și  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  1,45 g se dizolvă în apă și se completează cu apă la 1000 ml).

—  $\text{HCl}$  0,1 N.

— Cloroform.

Metoda de lucru:

O cantitate de 5—20 mg de Medazepam cîntărită la balanța analitică se dizolvă în 20 ml cloroform, se adaugă 10 ml soluție tampon, 10 ml apă și 3—4 picături din amestec de indicatori și se titrează cu soluție titrată de DOSS 0,005 M. Rezultatele titrărilor sint cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Determinarea Medazepamului substanță pură cu DOSS 0,005 M la pH = 2,2

Cant. luată în lucru (mg)	Consum. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
		mg	%	
3,99	2,91	3,9386	98,71	$k = 9$ $P = 95\%$ $t = 2,26$ $s_{\bar{x}} = 0,338$ $A = 99,90 \pm 0,763$
3,99	2,96	4,0180	100,70	
4,60	3,39	4,5850	99,67	
5,60	4,15	5,6170	100,17	
5,88	4,36	5,9040	100,42	
6,30	4,62	6,2630	99,44	
6,30	4,68	6,3370	100,58	
7,20	5,30	7,1700	99,58	
7,98	5,90	7,9927	100,15	
11,76	8,66	11,7213	99,67	

Pentru stabilirea pH-lui optim, am mai executat titrarea și la pH=1, înlocuind soluția tampon cu HCl 0,1 N. După cum rezultă din tabelul nr. 2, nu se constată îmbunătățirea metodei de lucru.

Tabelul nr. 2

Determinarea Medazepamului substanță pură la pH = 1

Cant. luată în lucru (mg)	Consum. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
		mg	%	
4,60	3,34	4,5269	98,27	$k = 7$ $P = 95\%$ $t = 2,37$ $s_{\bar{x}} = 0,547$ $A = 99,90 \pm 1,214$
5,40	3,84	5,1970	96,25	
5,50	3,98	5,3870	97,95	
7,70	5,64	7,6337	99,14	
8,10	5,90	7,7860	98,58	
8,30	5,95	8,0533	97,03	
14,70	10,95	14,8210	100,82	
16,90	12,53	16,9590	100,35	

Titrarea bifazică s-a dovedit aplicabilă și în cazul dozării Medazepamului din forme farmaceutice (comprimate Rudotel), excipienții de tablete neinfluențând precizia determinării.

După determinarea greutateii medii, se pulverizează aproximativ 10 tablete, se cîntăresc exact 0,5—1 g pulbere de tablete, se dizolvă în cloroform, într-un balon cotat de 25 ml. Se completează la semn cu  $\text{CHCl}_3$ , după aceea se filtrează soluția și se titrează cîte 5 ml adăugînd 15 ml

CHCl<sub>3</sub>, 10 ml soluție tampon, 10 ml apă și 3—4 picături de amestec de indicatori. Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 3., din care rezultă că din 10 mg Medazepam prevăzut pe tabletă se regăsesc în medie  $9,43 \pm 0,192$  mg principiu activ.

Tabelul nr. 3  
Titrarea Medazepamului din comprimatele Rudotel

Cant. luată în lucru		Cons. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
compr. (g)	Medazep. (mg)		mg	rap. la gr. medie	
0, 0318	2,118	1,53	2,0710	9,70	gr. medie = 0,1501 g k = 11 P = 95% t = 2,20 $s_{\bar{x}} = 0,08733$ A = $9,43 \pm 0,192$
0, 0394	2,621	1,89	2,5580	9,80	
0, 0547	3,644	2,55	3,4510	9,40	
0, 0787	5,246	3,68	4,9800	9,50	
0, 1012	6,742	4,56	6,1720	9,10	
0, 1179	7,854	5,30	7,1730	9,10	
0, 1190	7,928	5,41	7,3240	9,20	
0, 1280	8,527	5,79	7,8370	9,20	
0, 1280	8,527	6,11	8,2698	9,70	
0, 1664	11,086	7,96	10,7738	9,70	
0, 1715	11,425	8,26	11,1799	9,80	
0, 2471	16,460	10,96	14,8340	9,00	

Urmărind aceeași metodă de lucru, ca și în cazul Medazepamului, Clordiazepoxidul poate fi determinat de asemenea prin titrarea cu DOSS 0,005 M. Rezultatele determinărilor sînt trecute în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4  
Determinarea Clordiazepoxidului substanță pură

Cant. luată în lucru (mg)	Consum. (ml)	Cantitatea regăsită		Calculul statistic
		mg	%	
2,67	1,81	2,72	101,87	k=11 P=95% t=2.20 $s_{\bar{x}} = 0,552$ A = $99,90 \pm 1,214$
3,00	2,08	3,12	104,00	
3,00	2,01	3,01	100,33	
3,34	2,19	3,29	98,50	
4,34	2,85	4,27	98,38	
5,01	3,25	4,87	97,20	
6,00	4,09	6,13	102,16	
7,00	4,63	6,94	99,14	
9,00	5,94	8,90	98,88	
10,00	6,60	9,90	99,00	
12,00	8,04	12,05	100,41	
15,00	9,94	14,90	99,33	

### Rezultate și concluzii

Titrare bifazică realizată cu soluția titrată de DOSS 0,005 M permite determinarea sensibilă a Medazepamului și a Clordiazepoxidului. Dozind cantități între 2—15 mg substanță medicamentoasă, în cazul

Medazepamului rezultatele sînt obținute cu abaterea standard  $s_{\bar{x}} = 0,338$  în jurul mediei ( $\bar{x} = 99,90\%$ ), iar în cazul substanței de Clordiazepoxid:  $s_{\bar{x}} = \pm 0,552$  ( $\bar{x} = 99,90\%$ ).

Metoda titrării cu DOSS prezintă cîteva avantaje față de determinările efectuate în mediu neapós /2,4/, dintre care menționăm: posibilitatea titrării unor cantități de mg de substanță activă, efectuarea dozării și în prezența excipienților bazici de tabletare, selectivitatea determinării pentru Medazepam și Clordiazepoxid, pe lângă celelalte substanțe medicamentoase din grupa 1,4 benzodiazepinelor cu caracter bazic mai redus.

### Bibliografie

1. Möhrle H., Schittenhelm D., Gundlach P.: Arch. der Pharm. (1972), 305, 2, 108; 2. Ebel S.: Syntetische Arzneimittel. Verlag Chemie, Weinheim-New York, 1973; 3. x x x Farmacopeea Română. Ed. IX; 4. Clarke E. G. C.: Isolation and identification of drugs. Pharmaceutical Press, London, 1969; 5. Gănescu I., Várhelyi Cs., Grințan G., Boboc L.: Pharmazie (1976), 31, 4, 259; 6. Marcu P., Grecu I.: Pharmazie (1979), 34, 7, 432; 7. Grecu I., Barbu S.: Farmacia (1968), 16, 4, 199; 8. Grecu I., Marcu P.: Farmacia (1973), 21, 6, 230; 9. Popovici I.: Studiul analitic al unor medicamente din clasa 1,4 benzodiazepinelor utilizate ca tranchilizante. Teză de doctorat. I.M.F. București, 1978; 10. Blazsek-Bodó A., Kiss I., Józsa J.: Studiul formării sărurilor lipofile ale derivaților benzodiazepinici cu coloranți azoici și utilizarea acestora în scopul dozării Medazepamului. Lucrare înaintată pentru Congresul Național de Farmacie, București, 1984; 11. Blazsek-Bodó A., Józsa J., Kiss I.: Studiul și aplicarea metodei „Acid dye”. Lucrare înaintată pentru Congresul F.I.P., Budapesta, 1984; 12. Blazsek-Bodó A., Józsa I., Kiss I.: Revista medicală (1980), 26, 1, 69; 13. Pellerin F., Mancheron D., Demay D.: Annal. pharm. franç. (1972), 30, 6, 429; 14. Pellerin F., Gautier J. A., Demay D.: Annal. pharm. franç. (1964), 22, 495.

Sosit la redacție: 13 aprilie 1984

Agnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kiss

### NEW POSSIBILITIES OF ASSAYING SOME COMPOUNDS OF THE BENZODIAZEPINE GROUP

The possibility of diphasid titration of some medicamentous substances of the group of 1,4 benzodiazepines: Medazepam, Diazepam, Chlordiazepoxide, Oxazepam, Nitrazepam has been studied. In buffers at pH = 2.2 or acidulated with HCl 0.1 N at pH = 1.0, the substances with stronger basicity (Medazepam, Chlordiazepoxide) take up protons and from lipophil salts with DOSS, extractable in CHCl<sub>3</sub>. The diphasic titration of Diazepam, Oxazepam and Nitrazepam is not feasible due to the more reduced basicity of these substances. Based on this reaction, we have worked out a diphasic titrimetric method with a view to assay Medazepam and Chlordiazepoxide, using titrated DOSS 0.005 M solution and mixture of indicators of dimethyl yellow and malachite green. Thus, we succeeded in determining amounts of 2—15 mg medicamentous substance and active principle, respectively, in tablets and dragées.