

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк

УДК 54.062:615.214.21:615.218.3: 543.42.0.62

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТІОРИДАЗИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У ВИГЛЯДІ S,S'-ДІОКСИДУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ДОПОМОГОЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТУ

©О. І. Шлюсар, М. Є. Блажеєвський¹

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: запропоновано вибірккову методику спектрофотометричного визначення тіоридазину гідрохлориду в драже у вигляді його S,S'-діоксиду ($\epsilon_{350\text{nm}}=4950$), добутого за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату. RSD=2,04% ($\delta=-1,83\%$, Ph Eur).

Ключові слова: тіоридазину гідрохлорид, S-окиснення, спектрофотометрія, калій гідрогенпероксомоносульфат (калій гідрогенкарбат) як окисник, S,S'-діоксид тіоридазину.

Вступ. Відомий синтетичний лікарський препарат «Тіоридазин» (син. Thioridazine hydrochloride, Ридазин, Сонапакс, Меллерил, Тіорил) належить до піперидинового похідного фентіазину і знаходить широке застосування у медичній практиці як нейролептичний, седативний, тимолептичний та заспокійливий засіб [3]. За антипсихотичною активністю тіоридазин слабший від хлорпромазину гідрохлориду. Антипсихотична дія поєднується із заспокійливим ефектом без загальмованості та млявості. Виявляє помірний антидепресивний ефект. Найефективніший при розладах, які супроводжуються страхом, напруженням, збудженням. Дози – 50–100 мг на добу. Випускають у драже по 10, 25 і 100 мг; для дітей – 0,2% суспензію та сироп.

Методи дослідження. Вміст основної речовини у субстанції рекомендують визначати методом ацидиметрії – у середовищі льодяної ацетатної кислоти та оцтового ангїдриду потенціометрично [5], у пігулках і драже – методом прямої УФ-спектрофотометрії за власним світлопоглинанням у середовищі етанолу [5].

Відомо, що окиснення є однією з найхарактерніших реакцій сполук фентіазинового ряду, які широко використовують у хімічному аналізі [1, 2, 4, 6, 7].

Нами запропоновано кількісний вміст тіоридазину гідрохлориду у лікарських формах знаходити за світлопоглинанням відповідного дисульфоксиду ($\epsilon_{350\text{nm}}=4950$), добутим за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату у кислому середовищі. Попередньо методом йодометричного титрування встановлено, що на 1 моль тіоридазину витрачається 2 моль пероксомоносульфату, тобто в результаті реакції S-окиснення утворюється дисульфоксид тіоридазину. Ці дані

добре узгоджуються з такими, отриманими раніше з використанням дипероксикарбонової кислоти, природа продукту реакції була доведена незалежним методом осцилополярографії [1].

Аналізували препарат «СОНАПАКС» 10 мг, виробництва Фармзавод Ельфа А.Т. (м. Ельня Гура, Польща), серія № 904133. Субстанція тіоридазину гідрохлориду фармакопейної чистоти, яка відповідала вимогам Європейської фармакопеї. Світлопоглинання розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО) у кварцовій кюветі з $l=10$ мм. Як окисник використовували потрійну калійну сіль $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (Оксон®) (extra pure, Sigma- Aldrich®). Активною діючою речовиною її є KHSO_5 (калій гідрогенпероксомоносульфат). Зважування здійснювали на терезах АВ 204-S (Метлер Толедо, Швейцарія) з точністю $\pm 0,01$ мг.

Результати й обговорення. На рисунку 1 наведено електронні спектри світлопоглинання дисульфоксиду тіоридазину, добутого в реакції S-окиснення тіоридазину надлишком калій гідрогенпероксомоносульфату залежно від концентрації тіоридазину. Як видно, спектри характеризуються двома смугами при 305 та 350 нм відповідно. Залежність світлопоглинання при 350 нм від концентрації в межах $(2-15) \cdot 10^{-5}$ має лінійний характер, а отже, підпорядковується закону Бера (рис. 2). Це дозволяє здійснювати кількісне визначення методом стандарту.

Виготовлення розчину РСЗ тіоридазину, 0,30 мг/мл. 30,00 мг тіоридазину гідрохлориду переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл одержаного розчину, пере-

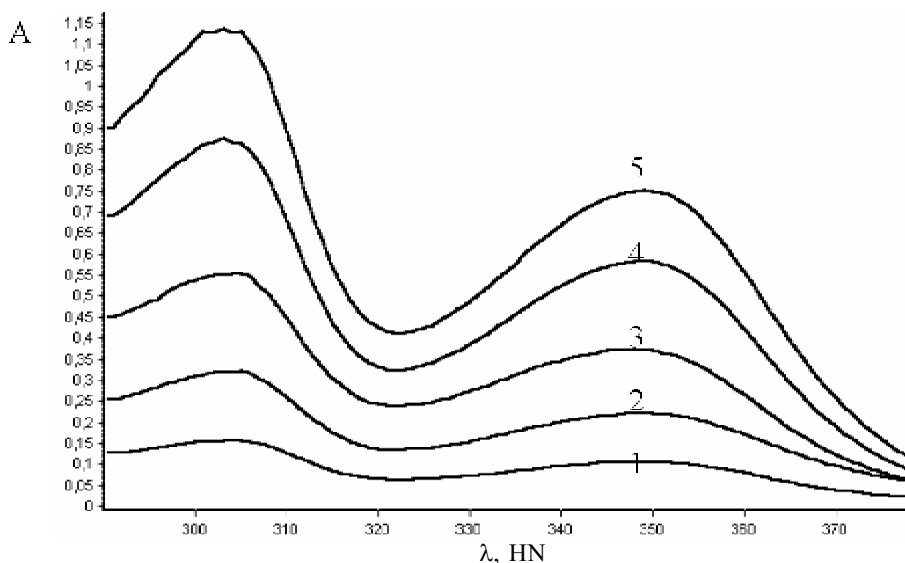


Рис. 1. Електронні спектри поглинання S,S-діоксиду тіоридазину, одержаного за реакцією тіоридазину з KHSO_5 , $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л H_2SO_4 , c , моль/л: 1 – $1,85 \cdot 10^{-5}$, 2 – $3,7 \cdot 10^{-5}$, 3 – $7,4 \cdot 10^{-5}$, 4 – $11,1 \cdot 10^{-5}$, 5 – $14,8 \cdot 10^{-5}$.

носили у мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували.

Виготовлення робочого розчину калій гідрогенпероксомоносульфату, $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Наважку 0,615 г солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ розчиняли у 100 мл двічі дистильованої води при $+20^\circ\text{C}$. Концентрацію розчину контролювали методом йодометричного титрування.

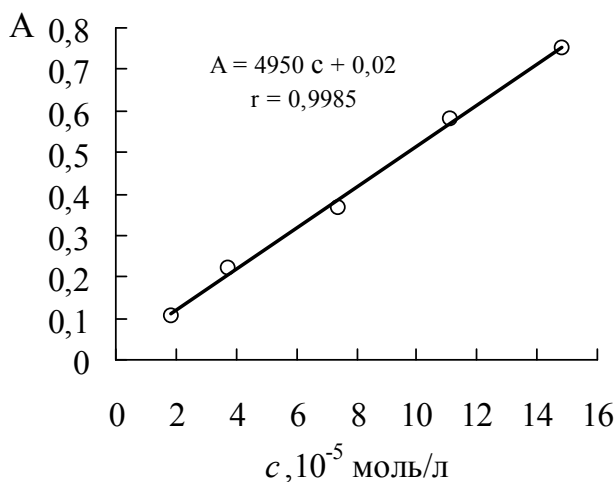


Рис. 2. Градувальний графік спектрофотометричного визначення тіоридазину у вигляді S,S-діоксиду, одержаного за реакцією з калію гідрогенпероксомоносульфату, $0,0025$ моль/л H_2SO_4 .

Методика побудови градувального графіка. 30,00 мг тіоридазину гідрохлориду переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили

до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. У п'ять мірних колб на 100 мл почергово вносили за допомогою піпетки відміряні об'єми 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 мл одержаного розчину, по 2,5 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію гідрогенпероксомоносульфату і доводили до позначки дистильованою водою. Розчини фотометрували при 350 нм, використовуючи як компенсаційний – розчин сліпого дослідження (без визначуваного похідного фентіазину).

Методика кількісного визначення тіоридазину в таблетках по 10 мг. Близько 0,3 г (точна наважка) порошку розтертих драже розчиняли у хімічному стакані на 100 мл у суміші 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти та 30 мл води, ретельно збовтуючи вміст впродовж 10 хв. Після цього фільтрували суспензію у мірну колбу на 100 мл через фільтр з червоною стрічкою, промивали осад дистильованою водою і доводили до позначки дистильованою водою. Розчин ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл одержаного розчину, перенесли у мірну колбу на 100 мл, додали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, 2,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калію гідрогенпероксомоносульфату, доводили до позначки дистильованою водою і знову ретельно перемішували. Розчин фотометрували при 350 нм навпроти розчину сліпого дослідження (компенсаційний розчин).

Отримані результати, представлені у таблиці 1, свідчать про можливість здійснення визначення кількісного вмісту тіоридазину у драже по 10 мг за опрацьованою методикою із задовільною точністю ($\text{RSD} = 2,04\%$, $\delta = -1,83\%$).

Таблиця 1. Результати визначення кількісного вмісту тіоридазину у драже «СОНАПАКС» 10 мг

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст, мг/драже	Метрологічні характеристики P=0,95
0,31200 г (10,30 мг до 1 драже) *	9,73	$\bar{x} = 10,11$
СОНАПАКС 10 мг, виробництва Фармзавод	10,00	$S = 0,22$
Сльфа А.Т. (м. Єльня Гура, Польща), серія № 904133	10,13	$S_x = 0,08$
	10,00	\bar{x}
	10,27	$\Delta x = 0,21$
	10,25	$RSD = 2,04\%$
	10,40	$\varepsilon = 2,28\%$
		$\delta^* = -1,83\%$

Примітка. *Точний вміст вказаний у сертифікаті якості (Ph Eur).

Висновки. Опрацьована нова спектрофотометрична методика та показана можливість кількісного визначення тіоридазину гідрохлориду в драже «СОНАПАКС» 10 мг після окиснення його до відповідного S,S'-діоксиду за до-

помогою надлишку калій гідрогенпероксомоносульфату у кислому середовищі. Методика характеризується достатньою селективністю та задовільною точністю: RSD=2,04% ($\delta = -1,83\%$, Ph Eur).

Література

1. 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.
2. Кувырченкова И. С. Методики анализа производных фенотиазина / И. С. Кувырченкова // Фармация – 2006. – № 7. – С. 18–21.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
4. 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.

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

6. Individual and simultaneous determinations of phenothiazine drugs using PCR, PLS and (OSC)-PLS multivariate calibration methods / Neznad, H. Amiryani / M. A. Karimi, M. M. Ardakani, R. Behjatmanesh-Ardakani [et al.] // J. Ser.Chem. Soc. – 2008. – 73, № 2. – P. 233–247.

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

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИОРИДАЗИНА ГИДРОХЛОРИДА В ВИДЕ S,S'-ДИОКСИДА, ПОЛУЧЕНОГО С ПОМОЩЬЮ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТА

О. И. Шлюсар, Н. Е. Блажеевский¹

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

¹*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: предложена избирательная методика спектрофотометрического определения тиоридазина гидрохлорида в растворе для инъекций и таблетках в виде его S,S'-диоксида, полученного с помощью гидропероксомоносульфата калия. RSD=2,04% ($\delta = -1,83\%$, Ph Eur).

Ключевые слова: тиоридазина гидрохлорид, S-окисливание, спектрофотометрия, гидропероксомоносульфат калия (гидрокарлат калия) как окислитель, S,S'-диоксид тиоридазина.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF THIORIDAZINE HYDROCHLORIDE IN FORM OF S,S-DIOXIDE OBTAINED BY PEROXOMONOSULPHATE

O. I. Shliusar, M. Ye. Blazhevskyi¹

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi

¹*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: a selective method for spectrophotometric determination of thioridazine hydrochloride in tablet in the form of its S,S'-dioxide ($\epsilon_{350\text{nm}}=4950$) obtained by potassium hydrogenperoxomonosulfate was proposed. RSD=2,04 % ($\delta=-1,83$ %, Ph Eur).

Key words: thioridazine hydrochloride, spectrophotometric analysis, potassium hydrogenperoxomonosulfate as oxidator, S,S'-dioxide thioridazine.