

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. Блажеєвський<sup>1</sup>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

<sup>1</sup>Національний 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].

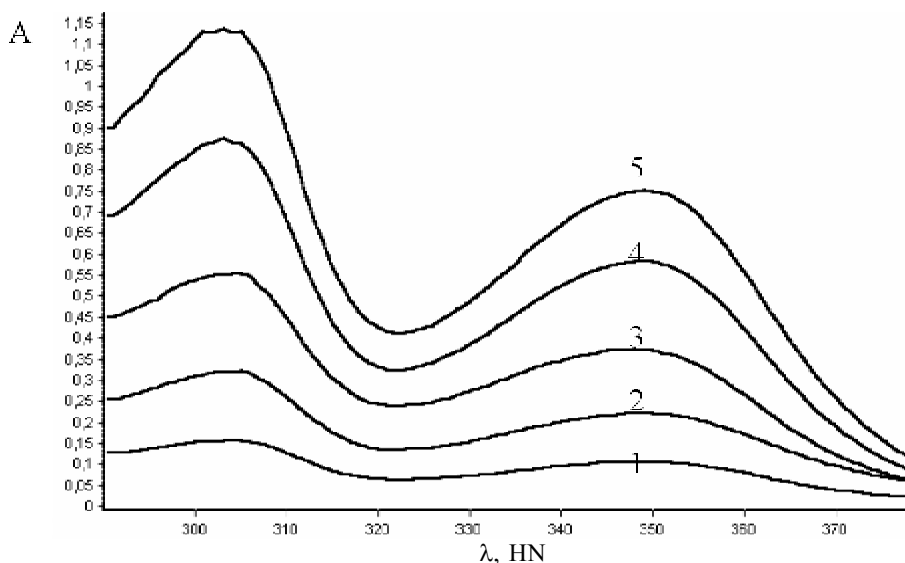
Нами запропоновано кількісний вміст тіоридазину гідрохлориду у лікарських формах знаходити за світлопоглинанням відповідного дисульфоксиду ( $\epsilon_{350\text{nm}}=4950$ ), добутим за допомогою калію гідрогенпероксомоносульфату у кислому середовищі. Попередньо методом йодометричного титрування встановлено, 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  $\text{KHSO}_5$  (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.

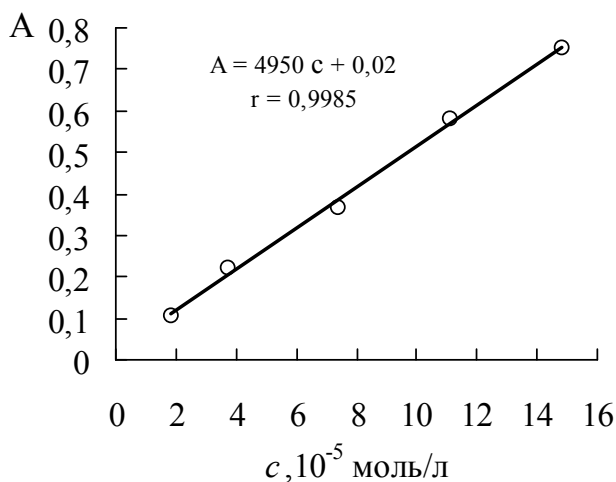
**Виготовлення розчину РСЗ тіоридазину,** 0,30 мг/мл. 30,00 мг тіоридазину гідрохлориду переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 5,0 мл 0,1 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводили до позначки дистильованою водою і ретельно перемішували. За допомогою піпетки відбирали 10,0 мл одержаного розчину,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



**Рис. 1.** Електронні спектри поглинання S,S-діоксиду тіоридазину, одержаного за реакцією тіоридазину з  $\text{KHSO}_5$ ,  $2,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $c$ , 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  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

*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 Pharmacopea. – 5<sup>th</sup> 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. Блажеевский<sup>1</sup>**

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы*

<sup>1</sup>*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-окислирование, спектрофотометрия, гидропероксомоносульфат калия (гидрокарбат калия) как окислитель, S,S'-диоксид тиоридазина.

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

O. I. Shliuser, M. Ye. Blazhevskyi<sup>1</sup>

*Bukovynian State Medical University, Chernivtsi*

<sup>1</sup>*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.