

УДК 615.241.22:54 — 39:54 — 412.2:543.253

ПОЛЯРОГРАФІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ ФЕНОТІАЗИНУ У ВИГЛЯДІ S-ОКСИДІВ, ОДЕРЖАНИХ ЗА ПОСЕРЕДНИЦТВОМ ПЕРОКСИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

М.Є.Блажеєвський

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: Blazejowsky@ukr.net

Ключові слова: осцилополярографічний аналіз; похідні фенотіазину; дипероксикарбонові кислоти як окисник; S-оксиди похідних фенотіазину

Запропоновано кількісне визначення похідних фенотіазину — хлорпромазину, прометазину, трифтазину та тіоридазину в пігулях здійснювати методом осцилополярографії після попереднього окиснення їх у водних розчинах до відповідних S-оксидів за посередництвом дипероксидикарбонових кислот.

POLAROGRAPHIC DETERMINATION OF PHENOTHIAZINE DERIVATIVES IN S-OXIDES FORM OBTAINED BY PEROXYCARBOXYLIC ACIDS

N.Ye.Blažheeovsky

A quantitative determination of phenothiazine derivatives — chlorpromazine, promethazine, triflazaine and thioridazine in tablets has been suggested to carry out by oscillopolarography after their previous oxidation in aqueous solutions corresponding to S-oxides by diperoxydicarboxylic acids.

ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА В ВИДЕ S-ОКСИДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСРЕДСТВОМ ПЕРОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Н.Е.Блажеевский

Предложено количественное определение производных фенотиазина — хлорпромазина, прометазина, трифтазина и тиоридазина в таблетках осуществлять методом осциллополярографии после предварительного окисления их в водных растворах до соответствующих S-оксидов посредством дипероксидикарбоновых кислот.

Заміщені похідні фенотіазину — аміназин, трифтазин, тіоридазин та дипразин належать до найважливіших нейролептичних, седативних, проти судомних та антигістамінних лікарських препаратів і широко використовуються в теперішній час у медичній практиці [1].

Кількісне визначення препаратів у субстанціях згідно з нормативно-технічною документацією (НТД) виконують методом неводної ацидиметрії або алкаліметрії — потенціометрично (дипразин) [2-4]; у пігулях, драже та в розчинах для ін'єкцій — методом прямої УФ-спектрофотометрії або алкаліметрично (дипразин) [3, 5].

Крім офіційних у літературі описані високочутливі методики кількісного визначення похідних фенотіазину в лікарських формах методами хроматографії [6], спектрофотометрії [7], екстракційної фотометрії [8-9], потенціометрії [10-12], амперометрії [13], полярографії [15-16] та ін. [17-20].

При практичному застосуванні методу полярографії для аналізу похідних фенотіазину виникає проблема, обумовлена нездатністю визначуваних сполук безпосередньо відновлюватися на мерку-

ріевому крапельному мікроелектроді. Тому для забезпечення можливості виконання аналізу методом полярографії вказаних сполук використовують методи, за якими досліджувані речовини попередньо перетворюють за допомогою певних реакцій у об'ємі на електрохімічно активні похідні [21]. Найбільшого поширення при непрямому полярографічному аналізі похідних фенотіазину на було полярографічне вивчення продуктів S-окиснення, потенціали півхвиль яких знаходяться у ділянці, зручній для вимірювання полярографічних характеристик ($E_{1/2} = -0,8 \dots -1,2$ В щодо НКЕ). Так, вивчення концентрації від $(5 \dots 8) \cdot 10^{-6}$ до $(0,08 \dots 0,1) \cdot 10^{-3}$ М N-заміщених похідних фенотіазинів у лікарських препаратах та людській сечі запропоновано виконувати методом диференціальної імпульсної полярографії після попереднього окиснення їх у відповідні S-оксиди за посередництвом азотистої кислоти [16].

Перевагою методик непрямого полярографічного аналізу є можливість здійснення селективного визначення похідних фенотіазину в багатокомпонентних лікарських препаратах без поперед-

нього виділення активних речовин. Поляграфічні методики мають переваги також у чутливості, а відтак дозволяють працювати із малими за масою чи об'ємом пробами. Ми дослідили можливість визначення деяких похідних фенотіазину методом осцилополярографії у вигляді відповідних S-оксидів, одержаних за допомогою аліфатичних пероксикарбонових кислот.

Експериментальна частина

У роботі використовували хлорпромазину гідрохлорид (2-хлор-10(3'-диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид) (аміназин), трифтазин (2-трифторметил-10-[3-метилпіперазиніл-4]-пропіл)-фенотіазину дигідрохлорид), дипразин (10(-2'-диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид) (прометазин), тіоридазин (2-метилтіо-10-[2-(1-метил-2-піперидил)етил]фенотіазину гідрохлорид) фармакопейної чистоти та їх лікарські форми: пігульки аміназину по 0,025 г №20, покриті оболонкою, Vathem Ltd, ("Здоров'я", Харків, Україна), 18.01.07/48; пігульки трифтазину по 0,005 г, покриті оболонкою (ФФ "Здоров'я", Харків, Україна), серії 280899; пігульки дипразину по 0,025 г, покриті оболонкою, виробництва Борщагівського хімфармзаводу (Київ, Україна), серії 30899; пігульки тіоридазину по 0,01 г, покриті оболонкою, виробництва "ХІКМА ФАРМАСЬЮТИКАЛ", Амман — Йорданія, серії 1513. Решта реактивів була кваліфікації хч. або чда.

Як реагенти-окисники використовували 1,6-дипероксигексадіову (дипероксіадіпінову) ($\text{HO}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}_3\text{H}$, ДПАК) та 1,10-дипероксидеандинову (дипероксисебацинову) ($\text{HO}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}_3\text{H}$, ДПСК) кислоти, які одержували за методиками [22]. Вміст основної речовини у продуктах за даними йодометричного титрування складав 96–99%.

Виготовлення стандартних розчинів похідних пеніцилінів здійснювали об'ємно-ваговим методом за точними наважками субстанцій препаратів, які відповідали вимогам НТД, на бідистиляті (тіоридазин — на спирті етиловому ректифікованому).

Робочі розчини похідних фенотіазину готовили із вихідних відповідним розбавленням бідистилятом. Усі розчини виготовляли безпосередньо перед дослідами і зберігали в холодильнику не більше 6–8 год. Для створення і підтримки необхідного значення pH використовували універсальні буферні суміші. Контроль pH середовища здійснювали електрометрично за допомогою лабораторного іономіра I-130 зі скляним електродом ESL-43-07. Усе інше — як у роботі [7].

Поляграми знімали у термостатованому електролізера на осцилографічному полярографі ПО-03 ЦЛА з використанням каломельного насиченого хлоридом калію електрода (НКЕ) при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Ртутний крапельний мікроелектрод готовили до роботи та зберігали згідно з [23]. Безпосередньо перед зняттям поляграм незначно збільшували висоту стовпа ртуті, кінчик капіляра занурювали приблизно на хвилину в розчин нітратної кислоти

(1:1), а тоді — промивали водою. Умови полярографування підбиралися у кожному конкретному випадку.

Для кількісного визначення концентрації похідних фенотіазину нами був використаний метод градуювальних кривих. Величини граничного дифузійного струму i_{fr} вимірювали по відношенню до струму фону без поправки на залишковий струм, спричинений наявністю в розчині непреагованої кількості дипероксикислоти. Градуювальний графік будували, відкладаючи на осі ординат висоти хвиль у мкА, а на осі абсцис — відповідні концентрації досліджуваного похідного фенотіазину у моль до одного літра розчину. В усіх випадках у досліджуваному інтервалі концентрацій фенотіазинів спостерігалась лінійна залежність граничного струму від концентрації препарату у розчині.

Методика кількісного визначення аміназину, дипразину, тіоридазину та трифтазину в пігульках

Точну наважку розтертих у порошок пігулок, що містить 0,02–0,03 г досліджуваної речовини, розчиняють у бідистиляті (тіоридазин у спирті етиловому об'ємом 20 мл) у мірній колбі на 100 мл і доводять об'єм водою до позначки при 20°C . Відбирають 1,00 мл одержаного розчину в мірну колбу на 25 мл, додають при перемішуванні $4 \cdot 5 \text{ ml } 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ розчину дипероксисебацинової кислоти (у випадку аналізу тіоридазину приблизно 1,2-кратний молярний надлишок по відношенню до узятої кількості препарату) і залишають на 1 хв. Потім приливають 10 мл універсальної буферної суміші Бріттона-Робінсона з pH 2 (0,1 M KCl), об'єм доводять бідистилятом до позначки і ретельно перемішують. Розчин переносять в електролізер, продувають азотом впродовж 10 хв і полярографують, починаючи від $E = 0,5 \text{ V}$.

На одержаній полярограмі вимірюють висоту хвилі, яка відповідає потенціалу відновлення відповідного S-оксиду (для аміназину S-оксиду при $E^{\text{K}}_{\text{n}} = -0,865 \text{ V}$, дипразину S-оксиду при $-0,937 \text{ V}$, трифтазину S-оксиду при $-0,920 \text{ V}$), чи сумарну висоту хвиль при $E^{\text{K}}_{\text{n}} = -0,841 \text{ i } -0,975 \text{ V}$ для тіоридазину ді-S, S-оксиду.

Вміст препаратів у грамах на одну пігулку (X) розраховують за допомогою відповідних градуювальних графіків за формулою:

$$X = \frac{i_{fr} - a}{b} \times \frac{2,5 \cdot c \cdot M \cdot \bar{m}}{m_n},$$

де: a і b — коефіцієнти градуювальних графіків, що відповідно дорівнюють для аміназину 0,062 і $0,219 \cdot 10^5$ (мкА · л/моль), дипразину — 0,005 і $0,110 \cdot 10^5$ (мкА · л/моль), трифтазину — 0,228 і $1,067 \cdot 10^5$ (мкА · л/моль) (буферна суміш Бріттона-Робінсона з pH 2,5 (0,1 M KCl) і для тіоридазину — 0,074 і $0,262 \cdot 10^5$ (мкА · л/моль); M — молярна маса препарату, г/моль; m_n — наважка порошку пігулок препарату однієї серії, узята для аналізу, г; \bar{m} — середня маса пігулки, г;

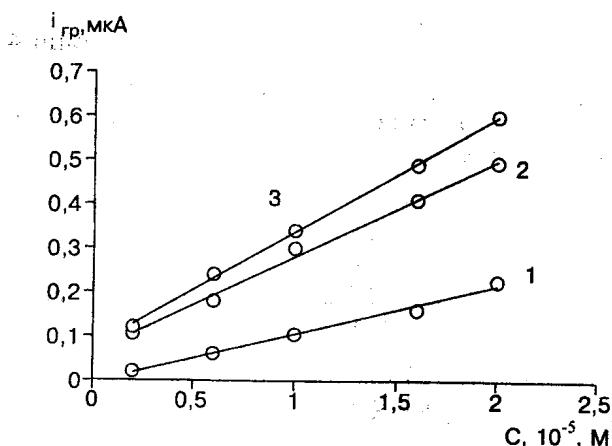


Рис. 1. Градуювальні графіки для полярографічного визначення сульфоксидів прометазину (1), хлорпромазину (2) та S,S-діоксиду тіоридазину (3); pH 2 (0,1 M KCl + 0,01 HCl).

с — концентрація препарату, знайдена за градуювальним графіком, моль/л;

2,5 — коефіцієнт перерахунку вмісту препарату в грамах із урахуванням здійсненого в результаті аналізу необхідного розбавлення проби.

Побудова градуювальних графіків. Виготовляють об'ємно-ваговим способом стандартні розчини аміназину, дипразину, трифтазину і тіоридазину з концентрацією 0,25 мг/мл, виходячи із субстанцій, які відповідають вимогам Державної фармакопеї чи фармакопеї Великобританії у випадку тіоридазину. В мірні колби місткістю 25 мл вносять від 0,25 до 3,0 мл відповідного стандартного розчину, додають послідовно в кожну колбу роз-

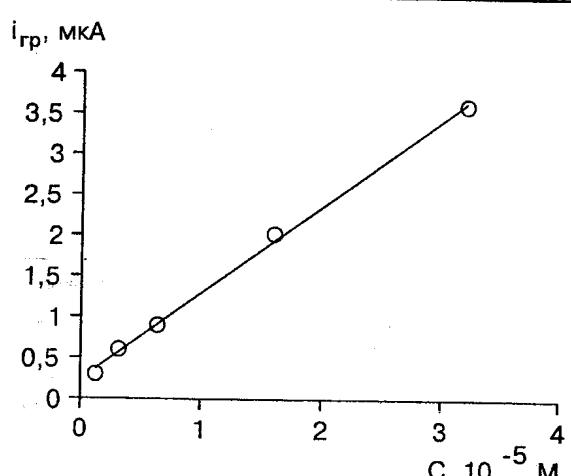


Рис. 2. Градуювальний графік для полярографічного визначення трифтазину у вигляді S-оксиду; pH 2,5 (0,1 M KCl + HCl).

чин діпероксисебацинової кислоти з розрахунку приблизно 0,6-кратного (у випадку тіоридазину — 1,2-кратного) молярного надлишку по відношенню до аналізованої кількості фенотіазину (але не більше за 3,0 мл), збовтують і залишають стояти 1-2 хв. Після цього у кожну колбу додають по 10 мл буферного розчину, доводять об'єм бідистиллятом до позначки і ретельно перемішують. Одержані розчини почергово переносять в електролізер полярографа, продувають азотом впродовж 10 хв і знімають полярограми, починаючи від -0,50 В.

На одержаних полярограмах вимірюють висоти хвиль, які відповідають потенціалу відновлення відповідного S-оксиду (для аміназину S-оксиду

Таблиця 1

Результати аналізу субстанцій хлорпромазину і прометазину методом осцилополярографії (n = 7; P = 0,95)

Взято, г	Знайдено, г		Метрологічні характеристики
	г	%	
Хлорпромазину гідрохлорид			
0,0250	0,02589	103,55	X=0,0252 (100,8%)
0,0250	0,02560	102,41	S=±6,45•10 ⁻⁴
0,0250	0,02499	99,98	S _x =±2,4•10 ⁻⁴
0,0250	0,02568	98,72	ΔX=±6,0•10 ⁻⁴
0,0250	0,02500	100,02	ε=±2,4%
0,0250	0,02606	104,24	
0,0250	0,02432	97,27, ^	
Прометазину гідрохлорид			
0,0250	0,02551	102,03	X=0,02515 (100,7%)
0,0250	0,02437	97,46	S=±7,5•10 ⁻⁴
0,0250	0,02587	103,47	S _x =±2,8•10 ⁻⁴
0,0250	0,02556	102,25	ΔX=±7,0•10 ⁻⁴
0,0250	0,02452	98,08	ε=±2,8%
0,0250	0,02431	97,25	
0,0250	0,02608	104,33	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення хлорпромазину і трифтазину у модельних сумішах (n = 7; P = 0,95)

Взято похідного фенотіазину, г	Знайдено похідного фенотіазину, г		Метрологічні характеристики
	г	%	
Хлорпромазину гідрохлорид			
0,0250	0,02493	99,70	X=0,02505 (100,2%)
0,0250	0,02560	102,40	S=±5,6•10 ⁻⁴
0,0250	0,02540	101,60	S _x =±2,1•10 ⁻⁴
0,0250	0,02489	99,58	ΔX=±5,9•10 ⁻⁴
0,0250	0,02451	98,06	ε=±2,35%
0,0250	0,02575	103,02	
0,0250	0,02425	97,00	
Трифтазину гідрохлорид			
0,0050	0,00490	98,04	X=0,0050 (100,1%)
0,0050	0,00510	102,01	S=±1,7•10 ⁻⁴
0,0050	0,00489	97,88	S _x =±6,6•10 ⁻⁵
0,0050	0,00496	99,23	ΔX=±1,6•10 ⁻⁴
0,0050	0,00523	104,57	ε=±3,2%
0,0050	0,00520	104,02	
0,0050	0,00476	95,25	

Таблиця 3

Результати кількісного визначення похідних фенотіазину в пігулках осцилополярографічним методом ($n = 5$; $P = 0,95$)

Взято, г	Знайдено, %		Метрологічні характеристики
	г	%	
Трифтазину пігулки по 0,005 г, покриті оболонкою, "Здоров'я", Харків, Україна			
0,1955	0,00489	97,80	$X=0,0047$ (93,35%) $S_x=\pm 1,6 \cdot 10^{-4}$ $S_x=\pm 7,35 \cdot 10^{-4}$ $\Delta X=\pm 2,0 \cdot 10^{-4}$ $\epsilon=\pm 4,4\%$
0,1635	0,00461	92,18	
0,15925	0,00440	88,76	
0,17485	0,00471	94,24	
0,1693	0,00469	93,78	
Аміназину пігулки по 0,025 г, покриті оболонкою, Vathem Ltd, "Здоров'я", Харків, Україна			
0,07435	0,02621	104,82	$X=0,0258$ (103,3%) $S_x=\pm 7,0 \cdot 10^{-4}$ $S_x=\pm 3,1 \cdot 10^{-4}$ $\Delta X=\pm 8,7 \cdot 10^{-4}$ $\epsilon=\pm 3,4\%$
0,0792	0,02652	106,08	
0,0733	0,02496	99,83	
0,07725	0,02625	105,01	
0,07325	0,02519	100,75	
Дипразину пігулки по 0,025 г, покриті оболонкою, виробництва Борщагівського хімфармзаводу, Київ, Україна			
0,1609	0,02625	105,02	$X=0,0254$ (101,6%) $S_x=\pm 8,4 \cdot 19510^{-4}$ $S_x=\pm 3,8 \cdot 10^{-4}$ $\Delta X=\pm 1,05 \cdot 10^{-4}$ $\epsilon=\pm 4,1\%$
0,15335	0,02558	102,33	
0,15275	0,02474	98,95	
0,15405	0,02607	104,27	
0,15090	0,02431	97,24	
Тіоридазину пігулки по 0,01 г, покриті оболонкою, виробництва "ХІКМА ФАРМАСЮТИКАЛ", Амман - Йорданія			
0,11655	0,01010	101,05	$X=0,0097$ (97,0%) $S_x=\pm 3,1 \cdot 10^{-4}$ $S_x=\pm 1,4 \cdot 10^{-4}$ $\Delta X=\pm 3,9 \cdot 10^{-4}$ $\epsilon=\pm 4,0\%$
0,1156	0,00964	96,44	
0,11625	0,01003	100,25	
0,1137	0,00940	94,03	
0,1148	0,00951	95,12	

при $E_n^k=-0,865$ В, дипразину S-оксиду — при $-0,937$ В, трифтазину S-оксиду — при $-0,920$ В), чи сумарні висоти хвиль при $E_n^k=-0,841$ і $-0,975$ В для тіоридазину S, S-діоксиду.

За одержаними даними методом найменших квадратів розраховують коефіцієнти градуювальних залежностей в координатах i_{gr} (мкА) — концентрація похідного фенотіазину с в моль/л.

Основою для кількісного визначення досліджуваних похідних фенотіазину в пігулках у вигляді відповідних сульфоксидів стали результати поляризаційних вимірювань у модельних сумішах, склад яких відповідав складу їх готових лікарських форм. Різниця у значеннях потенціалів на півхвиль відновлення надлишку застосованого нами окисника — дипероксикарбонової кислоти ($E_n^k \sim -0,1$ В) та утворених у результаті окиснення електрохімічно активних продуктів — сульфоксидів відповідних похідних фенотіазину була більше 0,5 В і показала

Таблиця 4

Результати визначення похідних фенотіазину в пігулках методом осцилополярографії та прямої УФ-спектрофотометрії ($n = 5$; $P = 0,95$)

Лікарський препарат	Метрологічні характеристики визначення похідних фенотіазину методом			
	УФ-спектрофотометрії		осцилополярографії	
	$x \pm \Delta x$, %	S_r , %	$x \pm \Delta x$, %	δ^* , %
Трифтазин 0,005 г	93,02±3,01	2,60	93,35±4,0	+0,35
Аміназин 0,025 г	104,60±2,42	1,86	103,3±3,5	-1,24
Дипразин 0,025 г	102,40±2,08	1,63	101,6±4,2	-0,78
Тіоридазин 0,010 г	95,61±3,01	2,53	97,0±3,9	+1,45

* правдивість (правильність)

принципову можливість виконання полярографічного аналізу. Супутні наповнювачі аналізованих лікарських форм практично не впливали на криві фону, а залежності граничного струму від концентрацій деполяризаторів також, як і для субстанцій, були у всіх випадках лінійні (рис. 1 і 2). Непроходження градуювальних прямих через початок координат може бути пояснене наявністю в умовах експерименту залишкового струму, обумовленого присутністю незначного надлишку окисника — аліфатичної дипероксикислоти, яка є полярографічно активною речовиною.

В табл. 1 наведені результати кількісного визначення хлорпромазину та прометазину в субстанціях опрацьованим методом осцилополярографії у вигляді відповідних сульфоксидів, одержаних за посередництвом дипероксикарбонових кислот.

Результати статистичних вимірювань кількісного вмісту досліджуваних похідних фенотіазину у модельних сумішах та пігулках представлені в табл. 2, 3 та 4. Порівняльний аналіз двох методів: фармакопейного та новоопрацьованого методу осцилографічної полярографії (див. табл. 4) свідчать про те, що полярографічний метод при необхідності може бути використаний для визначення досліджуваних похідних фенотіазину у готових лікарських формах, оскільки за правдивістю і рецендуктивністю результатів він цілком задовільняє вимогам, які ставляться до фармакопейного аналізу вказаних лікарських форм.

Запропоновані нами методики здійснення аналізу за допомогою дипероксикарбонових кислот як окисників дозволяють також кількісно визнати однорідність вмісту похідних фенотіазину в лікарських формах.

Висновки

1. Вперше запропоновано виконувати кількісне визначення похідних фенотіазину методом осцилографічної полярографії у вигляді сульфоксидів, одержаних за посередництвом аліфатичних дипероксикарбонових кислот.

2. Опрацьовані методики осцилополярографічного визначення однорідності вмісту аміазину,

трифтазину, дипразину та тіоридазину в пігульках. Відносна помилка не перевищує 4%.

Література

1. Лікарські препарати України. 1999-2000 / Кол. авторів. — У 3-х т. — Т. 1, 2. — Х.: Пропор, 1999. — 1260 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 441-442.
3. The European Pharmacopoeia, Suppl. — 4-ed. Council of Europe. — Strasbourg: EDQM, 2001. — 2415 р.
5. The British Pharmacopoeia (BP). Intern. Ed. — London: H.M. Stationery Office, 1993. — Vol. 1 — P. 147-148, 495, 552-553, 669.
6. The British Pharmacopoeia (BP). Intern. Ed. — London: H.M. Stationery Office, 1993. — Vol. 2. — P. 832-834, 1048, 1079-1080, 1130.
7. Глухова О.І., Ткач В.І., Карапеєєва Н.І. та ін. // Фармац. журн. — 1999. — №4. — С. 71-74.
8. Блажеєвський М.Є. // Фармац. журн. — 2003. — №1. — С. 64-73.
9. Basavaiah K., Srilatha Swamy J., Manjanatha, Krishnamurthy G. // Anal. Lett. — 2000. — Vol. 33, №1. — P. 43-51.
10. Tarasiewicz M., Motyniec E., Puzańska-Tarasiewicz H. // Pharmazie. — 1998. — Vol. 53, №3. — P. 151-155.
11. Глухова О.І., Ткач В.І., Цыганок Л.П. // ЖАХ. — 1994. — Т. 49, №9. — С. 1025-1028.
12. Егоров В.В., Репін В.А. // ЖАХ. — 1993. — Т. 48, №12. — С. 1966-1973.
13. Егоров В.В., Репін В.А. // ЖАХ. — 1993. — Т. 48, №12. — С. 1962-1965.
14. Блажеєвський М.Є. // Фармац. журн. — 2001. — №6. — С. 55-66.
15. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотовмісні органічні речовини: Монографія. — Дніпропетровськ: Вид-во ДДУ, 1995. — 196 с.
16. Минка А.Ф., Яворська Л.П., Сенків Н.П. // Фармац. журн. — 1992. — №3. — С. 49-52.
17. Belal F., El-Ashry S.M., Shehata I.M. et al. // Microchimica Acta. — 2000. — Vol. 35, №3/4. — P. 147-154.
18. Aly F.A., Alarfas N.A., Alwerhan A.A. // Anal. Chim. Acta. — 1998. — Vol. 358, №3. — P. 255-262.
19. Хвещук П.Ф., Руданова А.В. // Журн. прикл. химии. — 1994. — Т. 67, №10. — С. 1675-1678.
20. Aly F.A., Mohamed F.A. // Anal. Lett. — 1995. — Vol. 28, №14. — P. 2491-2501.
21. Блажеєвський М.Є. // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матер. наук. сесії. Від. хімії НАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 352-358.
22. Панкратов А.Н., Учаєва І.М., Степанов А.Н. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, вып. 9. — С. 1527-1533.
23. Parker W.E., Ricciuti C., Ogg C.L., Swern D. // J. Am. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 4037-4041.
24. Skoog D. A., West D. M., Holler F. J. Fundamentals of analytical chemistry. — New York: Holt, Rinehart & Winston, 1997. — 870 p.

Надійшла до редакції 26.06.2003 р.