

РОЗРОБКА ПРОЕКТУ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ НА СУБСТАНЦІЮ 4-ОКСО-2-ТІОКСО-1,4-ДИГІДРОТІЄНО[3,2-*d*]ПІРИМІДИН-3-ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ

Ткаченко О. В., Губарь С. М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Важливим етапом створення лікарського засобу є розробка методів контролю його якості, що дозволяє оптимізувати процес отримання діючої речовини, визначити наявність небезпечних домішок, що можуть з'явитися в процесі виробництва, виявити небажані взаємодії компонентів лікарської форми, встановити термін зберігання готового препарату. Нами була синтезована 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-*d*]піримідин-3-пропанова кислота, яка здатна достовірно пригнічувати функціональну активність ЦНС за рахунок зниження дослідницької та емоційної активності на тлі збереження як локомоторної, так і вертикальної рухової активності, що дозволяє запропонувати субстанцію для виробництва нового ефективного психотропного препарату. За результатами попередніх досліджень гострої токсичності 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-*d*]піримідин-3-пропанову кислоту можна віднести до класу практично нетоксичних речовин при внутрішньошлунковому введенні (V клас токсичності). З метою отримання речовини високої якості та подальшого дослідження біологічної активності, нами було розроблено проект методів контролю якості згідно вимог Державної Фармакопеї України до субстанцій для фармацевтичного застосування.

Контроль якості 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-*d*]піримідин-3-пропанової кислоти запропоновано проводити за показниками: опис, розчинність, ідентифікація, супровідні домішки, втрата в масі при висушуванні, сульфатна зола, залишкові кількості органічних розчинників, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

За зовнішнім виглядом 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-*d*]піримідин-3-пропанова кислота — дрібнокристалічний порошок від блідо-жовтого до жовтавого кольору з кремуватим відтінком із слабким специфічним запахом. Сполука легко розчинна у диметилсульфоксиді, метанолі, етанолі (96%) та практично не розчинна у воді. Ідентифікацію 4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідротієно[3,2-*d*]піримідин-3-пропанової кислоти запропоновано проводити методами ІЧ- та УФ-спектрофотометрії. Визначення втрати в масі при висушуванні та сульфатної золи проводили за стандартними методиками, наведеними в ДФУ. Визначення супровідних домішок проводили методом високоефективної рідинної хроматографії. Для підтвердження відповідності методики визначення супровідних домішок у субстанції методом ВЕРХ критеріям прийнятності було проведено її валідацію.

Оскільки при отриманні субстанції заключною стадією є перекристалізація зі спирту етилового 96%, запропоновано в тесті «Залишкові кількості органічних розчинників» контролювати лише етанол, для контролю вмісту якого може бути застосоване випробування на втрату в масі при висушуванні. Для дослідження мікробіологічної чистоти використано стандартну фармакопейну методику. Для перевірки придатності методики випробування на загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів використовували наступні тест-мікроорганізми: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404. Для кількісного визначення використовували метод потенціометричного титрування в неводному середовищі. Об'єм титранту в точці еквівалентності визначали розрахунковим методом.