

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра медицинской химии**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ
ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛИМЕМАЗИНА В
ВИДЕ СУЛЬФОКСИДА»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(5.0д)и-02
специальности: 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Алтуг БЕЛГЕ

Руководитель: доцент заведения высшего образования,
кафедры медицинской химии, к.фарм.н., доцент
Виталий ЯРЕМЕНКО

Рецензент профессор заведения высшего образования,
заведующий кафедрой аналитической химии и
аналитической токсикологии, д.фарм.н., профессор
Сергей КОЛЕСНИК

Харьков – 2023

АННОТАЦИЯ

Работа посвящена разработке методик количественного определения Алимемазина тартрата методом непрямой спектрофотометрии в виде соответствующего сульфоксида, полученного с помощью калий гидрогенпероксомonosulfата. Работа имеет общий объем 65 страниц, состоит из 3 глав, выводов, 2 таблиц, 7 рисунков, 46 источников литературы, приложений.

Ключевые слова: Алимемазина тартрат, спектрофотометрия, S-оксидирование, оксон

ANNOTATION

The thesis is devoted to the development of methods for the quantitative determination of alimemazine tartrate by indirect spectrophotometry in the form S-oxide using potassium hydrogen peroxomonosulfate as oxidator. The work has a total volume of 65 pages, contains 3 chapters, conclusions, 2 tables, 7 figures, 46 references, appendices.

Key words: alimemazine tartrate, spectrophotometry, S-oxidation, oxone

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1	9
АЛИМЕМАЗИН: СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1.1 Алимемазин. Общая характеристика.....	9
1.2 Метод синтеза	12
1.2.1 Кислотно-основные свойства основания.....	13
1.3 Методы количественного определения алимемазина тартрата	13
1.3.1 Титриметрические методы	13
1.3.2 Спектрофотометрические методы.....	13
1.3.3 Хроматографические методы анализа	14
1.3.4 Газовая хроматография.....	17
1.3.5 Тонкослойная хроматография	17
1.3.6 Фармакопейная статья	19
Выводы к разделу 1	33
РАЗДЕЛ 2	34
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	34
2.1 Материалы и методы	34
2.3 Идентификация продукта S-окисления Алимемазина.....	46
Выводы к разделу 2.....	46
РАЗДЕЛ 3	48
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛИМЕМАЗИНА ГИДРОТАРТРАТА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ	48
Выводы к разделу 3.....	58
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	59
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	60
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	65
Приложение А	66
Приложение Б.....	75
Приложения В.....	76
Приложение Г	84

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Европейская фармакопея (ЕФ, англ. European Pharmacopoeia)	EurPh
Фармакопея Великобритании (British Pharmacopoeia)	BPh
Фармакопея Соединенных штатов Америки	USP
Активный фармацевтический ингредиент (лекарственное вещество, действующее вещество, субстанция (англ. API)	АФИ
Высокоэффективная жидкостная хроматография (англ. HPLC, High performance liquid chromatography)	ВЭЖХ
Государственная фармакопея Украины	ГФУ
Тонкослойная хроматография	ТСХ
Спектрофотометрия	СФМ
Инфракрасная область спектра	ИК
Ультрафиолетовая область спектра	УФ
Калий гидрогенпероксомоносульфат KHSO_5	калий кароат
Алимемазина тартрат	ALZ tartrate

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению распространенности психогенных заболеваний, таких как невроз и другие заболевания с нерезко выраженными нарушениями психической деятельности, возникновение, течение, компенсация и декомпенсация которых определяются преимущественно психогенными факторами. Среди препаратов, используемых для лечения подобных заболеваний, показал свою эффективность Алимемазина тартрат (ALZ). Впервые препарат был синтезирован в 1958 г. во Франции. Относится к алифатическим производным фенотиазина. По химической структуре близок к прометазину и левомепромазину. От прометазина отличается наличием дополнительной метиленовой группы (CH₂) в боковой цепи, а от левомепромазина — отсутствием группы OCH₃ в положении 2 фенотиазинового ядра.

Алимемазин (*тримепразин*, торговые названия *Терален*, *Тералиджен*) — антипсихотический препарат, обладающий антигистаминным, спазмолитическим, дофаминблокирующим и умеренным α-адреноблокирующим действием; также оказывает противорвотное, снотворное, седативное и противокашлевое действие.

Фармакологически занимает промежуточное место между прометазинем, являющимся противогистаминным препаратом с седативной активностью, и антипсихотическим препаратом хлорпромазином. Более активен по антигистаминному и седативному действию, чем прометазин, и обладает свойствами, характерными для хлорпромазина и других фенотиазиновых нейролептиков. По сравнению с хлорпромазином оказывает менее выраженное адреноблокирующее действие; обладает слабой холинолитической активностью.

Британская Фармакопея для определения ALZ в чистом виде рекомендует использовать метод ацидиметрии в неводной среде с установлением конца титрования потенциометрически, в то время как она

рекомендовала использовать метод *derivатизационной спектрофотометрии* с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватирующего агента как для перорального раствора (после предварительной экстракции ALZ основания), так и для таблеток Алимемазина тартрата.

В общем аналитические методики количественного определения Алимемаина не вполне совершенны, требуют использования, получаемого *in situ*, неустойчивого окислителя – раствора перуксусной кислоты, а также токсичных растворителей, что нарушает основные принципы «зеленой химии».

Поэтому актуальной задачей является разработка новых простых, достаточно точных и быстрых методик количественного определения Алимемазина тартрата в лекарственных препаратах с использованием новых аналитических реагентов.

Цель исследования. Разработка простого, достаточно точного и избирательного, а также экономически выгодного метода определения Алимемазина тартрата в пероральном 4% растворе, а также таблетках по 5 мг с использованием в качестве окислителя – калий гидроксипероксомоносульфата (KHSO_5 , *калий кароата*) в виде устойчивой тройной калиевой соли $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (оксон).

Заданиями исследования является химико-аналитическое изучение реакции S-оксидирование Алимемазина тартрата калий гидроксипероксомоносульфатом:

1. Оптимизация условий протекания реакции S-оксидирования Алимемазина тартрата калий гидроксипероксомоносульфатом с целью использования в химическом анализе.
3. Установление спектральных характеристик продукта окисления Алимемазина гидротартрата калий гидроксипероксомоносульфатом в 0,1 М растворе сульфатной кислоты.
3. Разработка методик количественного определения Алимемазина

тартрата в пероральном 4% растворе, а также таблетках по 5 мг с использованием в качестве окислителя – калий гидрогенпероксомоносульфата методом дериватизационной дифференциальной спектрофотометрии.

Объект исследования. Новая аналитическая реакция S-окисления Алимемазина калий гидрогенпероксомоносульфатом; возможности и преимущества ее для практического применения в фармацевтическом анализе.

Предмет исследования. Изучение реакция S-окисления Алимемазина посредством калий гидрогенпероксомоносульфата в водной среде; количественное определение Алимемазина тартрата в пероральном 4% растворе, а также таблетках по 5 мг с использованием в качестве окислителя – калий гидрогенпероксомоносульфата методом дериватизационной дифференциальной спектрофотометрии.

Методы исследования. Метод дифференциальной спектрофотометрии, ИК- и ПМР спектроскопия.

Практическое значение полученных результатов. Предложенные методики количественное определение Алимемазина тартрата в пероральном 4% растворе, а также таблетках по 5 мг с использованием в качестве окислителя калий гидрогенпероксомоносульфата методом дериватизационной спектрофотометрии могут быть использованы для разработки аналитически-нормативной документации на лекарственные препараты, а также в практике государственных лабораторий по контролю качества лекарственных средств и центральных заводских лабораторий фармацевтических предприятий. Предложенные методики выполнения анализа не требуют применения дорогих приборов, а также токсичных химических реагентов. По скорости выполнения и избирательности разработанные методики анализа более совершенны и экономически выгодны по сравнению с существующими.

Элементы научных исследований заключаются в установлении спектральных характеристик продукта реакции пероксикислотного S-

окисления Алимемазина тартрата калий гидрогенпероксомоносульфатом.

Впервые установлено, что количественное окисление достигается за 1-2 мин в 0,1 М растворе сульфатной кислоты. Единственным продуктом реакции является S-оксид Алимемазина.

Впервые в практике фармацевтического анализа как дериватизационный реагент на Алимемазина тартрат предложен калий гидрогенпероксомоносульфат.

Теоретически обоснована и экспериментально доказана возможность осуществления количественного определения Алимемазина в виде сульфоксида, полученного по реакции с калий гидрогенпероксомоносульфатом, методом дифференциальной СФМ.

Апробация результатов исследований и публикации. Основные научные и практические результаты, изложенные в магистерській работе, были опубликованы в сборнике тезисов докладов международной научно-практической конференции: The 11th International scientific and practical conference “Eurasian scientific discussions” (November 21-23, 2022) Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2022. 553 p. ISBN 978-84-15927-32-7 (Яременко Віталій Дмитрович, Блажеєвський Микола Євстахійович, **Белге Алптуг**. Спектрофотометричний метод визначення алімемазину тартрату у лікарських формах у вигляді його сульфоксиду. С. 83-88.

«Состояние и тенденции развития науки, образования и общества», Полтава, 7 июня 2022 г. (**Belge Alptug**, Blazheyevskiy Mykola, Kryskiv Oleg. Determination of trimeprazine by deferential spectrophotometry based upon the absorbance of its sulphoxide. Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції (Полтава, 7 червня 2022 р.). Полтава: ЦФЕНД, 2022. С. 42–44.)

Структура и объем квалификационной работы. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2 (материалы и методы) и глава 3 (собственно результаты исследований), общих выводов, списка использованных литературных источников, приложений.

РАЗДЕЛ 1

АЛИМЕМАЗИН: СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Алимемазин. Общая характеристика

Клинико-фармакологическая группа 02.001 (Антипсихотический препарат (нейролептик)). Код АТХ: R06AD01

Алимемазин (Alimemazinum) (Тералиджен) - антипсихотический препарат (нейролептик). *Международное наименование: Trimeprazine*

Алимемазин - в Фармакопеях следующих стран:

Британская фармакопея

Trimeprazine- BAN (British Approved Name)

Фармакопея Франции

Государственная фармакопея Российской Федерации

Алимемазин

Фармакопея США

Trimeprazine- USP (United States Pharmacopeia)

Международная фармакопея

Alimemazinum

Синонимы: Терален, Alimezine, Isobutrazine, Methylpromazine, Nedeltran, Panectyl, Repeltin, Temaril, Theralen, Trimeprazine, Vallergan и др.

Фармакотерапевтическая классификация:

Нейролептики

Производные фенотиазина

Дофаминоблокаторы прямого рецепторного действия

Нейролептики фенотиазинового ряда

Гистамин и противогистаминные препараты

Антигистаминные препараты

Противокашлевые препараты

Ненаркотические противокашлевые препараты

Классификация АТХ:

R Дыхательная система

R06 Антигистаминные препараты системного действия

R06A *Антигистаминные препараты системного действия*

R06AD Производные фенотиазина

R06AD01 Алимемазин

Формы выпуска

- р-р д/инъекц.
- р-р д/приема внутрь капли
- раствор для внутримышечного введения
- сироп
- таб. покр. плен. обол.
- таблетки покрытые пленочной оболочкой

ФАРМАКОДИНАМИКА

Антипсихотический препарат (*нейролептик*). Оказывает антигистаминное, спазмолитическое, серотонинблокирующее, умеренное альфа-адреноблокирующее, противорвотное, снотворное, седативное и противокашлевое действие. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Обладает низкой антипсихотической активностью, поэтому при острых психотических состояниях малоэффективен. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга. Противорвотное действие обусловлено блокадой допаминовых D2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра. Гипотермическое действие обусловлено блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса. В связи с хорошей переносимостью применяется в детской, подростковой и геронтологической практике.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показания к применению - Алимемазин при системном применении

Неврозы и неврозоподобные состояния эндогенного и органического генеза с преобладанием сенестопатических, ипохондрических, фобических и психовегетативных расстройств; психопатии с астеническими или психоастеническими расстройствами; тревожно-депрессивные состояния в рамках пограничных эндогенных и сосудистых заболеваний; сенестопатические депрессии, соматизированные психические расстройства; состояния волнения и тревоги при соматических заболеваниях; нарушения сна различного генеза; аллергические реакции.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Побочные действия Алимемазина при системном применении

Со стороны нервной системы: экстрапирамидные расстройства (гипокинезия, акатизия, тремор), угнетение ЦНС [1-3].

Субстанция Алимемазина выпускается в виде гидротартрата. *Химическое название:* 10-(3-Диметиламино-2-метилпропил)-фенотиазина гидротартрат; Номенклатура ИЮПАК: (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioic acid; N,N,2-trimethyl-3-phenothiazin-10-yl-propan-1-amine;(2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioic acid; N,N,2-trimethyl-3-(10-phenothiazinyl)-1-propanamine. *Брутто-формула:* C₁₈H₂₂N₂S.1/2C₄H₆O₆.

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок; растворим в воде и спирте. По химической структуре близок к дипразину и левомепромазину. От дипразина отличается наличием дополнительной метиленовой группы (CH₂) в боковой цепи, а от левомепромазина - отсутствием группы OCH₃ в положении 2 фенотиазинового ядра (Рис. 1.1).

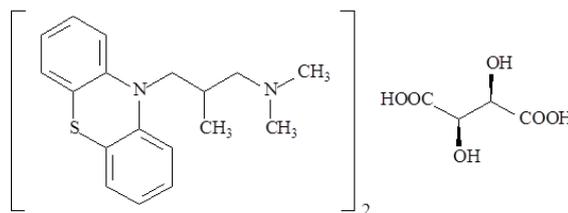


Рис. 1.1 Химическая формула Алимемазина тартрата, (2RS)-N,N,2-Триметил-3-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин (2R,3R)-2,3-дигидроксибутандиоат (2:1)

1.2 Метод синтеза

Впервые препарат был синтезирован в 1958 году в лаборатории французской компании TregarNx. Этот препарат быстро стал лидером рынка в своем сегменте, как в Европе, так и в США. В Канаде алимемазин выпускался под маркой Rapesh; в США – «Темарил» (тримепразина тартрат), «Терален» – во Франции и Италии, «Репелтин» – в Германии, «Валлеган» – в Великобритании, «Терален» – в бывшем Советском Союзе.

Прямое алкилирование ядра фенотиазина является наиболее важной реакцией в синтезе. Алкилирование фенотиазина (I) 1-(N,N-диметиламино)-2-метил-3-хлорпропаном (II) дает Алимемазин (III) [4,5] (рис. 1.2):

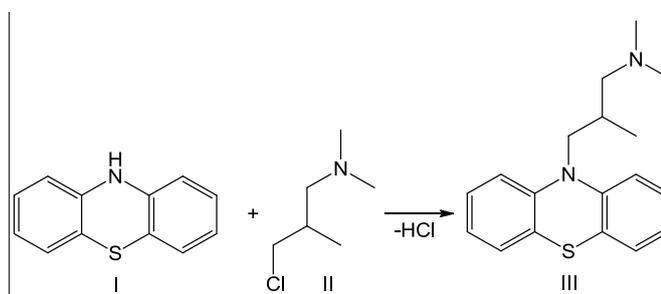


Рис. 1.2 Схема синтеза Алимемазина

Как было показано [6-8] процесс синтеза Алимемазина протекает через стадию образования 1,1,3-триметилазетедилий хлорида (IV), который является алкилирующим агентом (рис. 1.3):

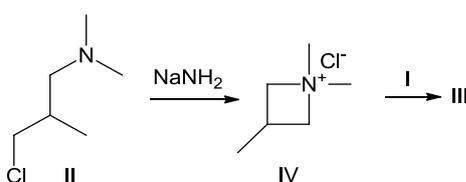
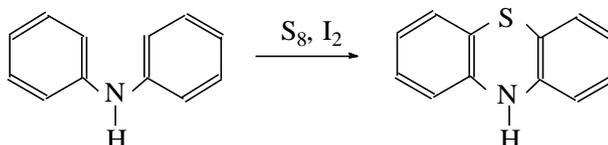


Рис. 1.3 Схема получения алимемазина (III) через стадию образования 1,1,3-триметилазетедилий хлорида (IV)

Циклизация дифениламинов. Первый синтез фенотиазина (1) был осуществлен взаимодействием дифениламина с серой [9]. Этот синтез был существенно улучшен при использовании йода в качестве катализатора [10]:



1.2.1 Кислотно-основные свойства основания

Температура плавления 68 °С, температура кипения 150-175°С при 0,3 мм рт. ст., растворимость в воде 0,942 мг/л, рКа (Сильное основание) 9,42.

Фармакопейные методы стандартизации субстанции приведены в разделе 1.3.6.

1.3 Методы количественного определения алимемазина тартрата

1.3.1 Титриметрические методы

Британская Фармакопея для определения ALZ в чистом виде предложила метод ацидиметрического титрования в неводной среде с установлением конца титрования визуально с использованием кристаллического фиолетового в качестве индикатора [12] или методом потенциометрии [13], в то время как она рекомендовала использовать метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватизирующего агента как для перорального раствора [14], так и для таблеток Алимемазина тартрата [15].

1.3.2 Спектрофотометрические методы

Простые спектрофотометрические методы, используемые, например, фармакопеей Российской Федерации, обычно включают экстракцию или разбавление препарата с последующим измерением поглощения в ультрафиолетовой области. Этим процедурам не хватает специфичности, и на них могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение препараты, красители и ароматизаторы или продукты окисления фенотиазиновых препаратов, которые, как было показано, представляют собой соответствующие фенотиазинсульфоксид и сульфон [16].

Основными метаболитами в метаболизме препаратов на основе фенотиазина являются соответствующие сульфоксиды или 7-гидроксилированные производные [17,18]. Основным недостатком прямой УФ-спектрофотометрии является чувствительность к вспомогательным веществам, обычно присутствующим в фармацевтических препаратах.

Альтернативой могут быть методы, основанные на реакции их окисления. Поглощение S-оксида фенотиазина менее подвержено спектральным помехам от других ингредиентов фармацевтических препаратов. Его сочли пригодным для определения указанных препаратов в присутствии продуктов их деградации, образующихся в результате окисления [19].

Описан метод анализа фенотиазин сульфоксидов, которые могут образовываться в фенотиазиновых препаратах при хранении в неблагоприятных условиях. Анализ основан на измерении разности оптической плотности раствора сульфоксида в 0,2 М соляной кислоты по отношению к эквимольному раствору, восстановленному цинковой пылью. Процедура жидкостной экстракции позволяет избежать помех от красителей и окрашенных фотолитических продукты распада фенотиазинов. Анализ специфичен в присутствии интактных лекарственных препаратов, сульфоновых и сульфоксидных (до 0,5% от общего количества фенотиазина и сопутствующих веществ. Многие водные составы хранятся в частично заполненных контейнерах содержится до 31,5 % общего количества фенотиазин в виде сульфоксида [20].

1.3.3 Хроматографические методы анализа

Разработан метод постколоночной химической дериватизации для жидкостного хроматографического определения фенотиазинов. Пероксиуксусная кислота вводится в качестве дериватирующего агента для фенотиазинов, давая окрашенные катион-радикалы или флуоресцентные сульфоксиды, в зависимости от условий реакции. Оба продукта реакции были успешно использованы для обнаружения фенотиазинов после их жидкостного хроматографического разделения. Флуоресцентное спектроскопическое обнаружение сульфоксидов оказалось более надежным и чувствительным методом. Пределы обнаружения варьировались от 4 нМ для трифлупромазина и *тримепразина* до 300 нМ для фенотиазина для флуоресцентного спектроскопического обнаружения сульфоксида и от 0,3 мкМ для фенотиазина и трифлупромазина до 2 мкМ для трифлуперазина для

спектроскопического обнаружения катион-радикала в УФ-видимой области. Калибровочные функции для флуориметрического определения сульфоксида варьировались от двух до более чем трех декад, начиная с предела количественного определения [21].

Были проведены различные исследования для количественного анализа ALZ в разных средах [22-26]. Kumazawa T. и соавторами выполнили количественное определение производных фенотиазина, включая ALZ, в плазме человека с использованием насадок для твердофазной экстракции монолитного диоксида кремния и газовой хроматографии-масс-спектрометрии, в которых открытие пяти фенотиазинов, добавленных в плазму, составляло 91–95%, а пределы количественного определения (LOQ) для каждого препарата составляли от 0,25 до 2,0 нг/0,1 мл [24]. Точно так же различные производные фенотиазина, включая ALZ, одновременно определяли в цельной крови и плазме человека путем сочетания твердофазной микроэкстракции в свободном пространстве и газовой хроматографии с обнаружением азота-фосфора. Исследование показало, что эффективность извлечения производных фенотиазина составляет 0,013–0,117% для обоих типов образцов [25].

В другом исследовании была проведена капельная микроэкстракция растворителем в сочетании с газовой хроматографией/масс-спектрометрией для быстрого определения тримепразина в моче и крови крыс. Кроме того, также было выполнено его применение в фармакокинетических (ФК) исследованиях. Результаты показали, что пределы обнаружения (LOD) тримепразина составляли 0,05, 0,06 и 0,1 мкг/мл в образцах деионизированной воды, мочи и крови [26].

Впервые разработана чувствительная, селективная и надежная методика количественного определения алимемазина (ALZ) в плазме крови человека методом жидкостной хроматографии с мас-спектрометрическим детектором (ЖХ-МС/МС) с использованием ALZ D6 в качестве внутреннего стандарта [27]. Пробоподготовка включала экстракцию методом жидкостной

экстракции при использовании этилацетата в качестве органического растворителя. Хроматографическое разделение проводили на Atlantis® T3 5 мкм; колонка 4,6 мм x 150 мм с подвижной фазой, состоящей из ацетонитрила: (10 мМ формиат аммония буфера: муравьиная кислота: 99,9:00,1 по объему) 50:50 по объему. Интерфейс, используемый с интерфейсом прикладного программирования 4000 ЖХ-МС/МС представлял собой турбоионный спрей, в котором положительные ионы измерялись в режиме при мониторинге множественных реакций. Метод был валидирован в диапазоне концентраций 20,013-10006,551 пг/мл. Средний процент извлечения ALZ составил 77,771% с точностью 7,71%, а нижний предел количественного определения составил 20,013 пг/мл. Внутри- и междневная точность метода на уровне трех концентрации составляли 0,98-4,50% и 1,57-5,72%, в то время как внутри- и междневная точность % составляла 99,02-93,82% и 101,78-106,96%. Стабильность соединений была установлена в серии исследований стабильности. Этот метод был продемонстрирован в исследовании биоэквивалентности и признан подходящим в исследовании размера выборки до 30 зарегистрированных добровольцев.

Алимемазин может быть определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в крови и тканях патологоанатомического больного. Концентрация алимемазина в крови составила 6,52 мкг/мл. Головной мозг был основным местом отложения лекарств, и распределение в тканях обсуждается в свете существующей литературы [28]. Антигистаминный препарат тримепразин (1, также известный как алимемазин) фотолабилен под действием УФ-А излучения в аэробных условиях. Облучение метанольного раствора тримепразина приводит к образованию двух фотопродуктов, которые были выделены : N,N2-триметил-3-(10Н-фенотиазин-10-ил сульфоксид) пропан-1-амин (2) и N,2-диметил-3-(10Н-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин (4). Образование продуктов объясняли окислительной фотодеградацией тримепразина с обратимым улавливанием самофотогенерируемого $^1\text{O}_2$. Генерация синглетного

кислорода при фотолизе тримепразина подтверждена ловушкой синглетного кислорода 2,5-диметилфуран (2,5-ДМФ) [29].

1.3.4 Газовая хроматография

Метаболиты тримепразина идентифицировали в моче крыс методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии. После перорального приема тримепразина метаболиты с мочой экстрагировали диэтиловым эфиром до или после гидролиза β -глюкуронидазой. Идентифицированными метаболитами были N-деметилтримепразин, 3-гидрокситримепразин, N-деметил-3-гидрокситримепразин и сульфоксид тримепразина [30].

1.3.5 Тонкослойная хроматография

(ТСХ) является одним из наиболее эффективных и доступных методов разделения и идентификации лекарственных средств. Методы ТСХ позволяют также проводить экспрессное определение лекарственных веществ в биологических жидкостях. Путём предварительного разделения методом ТСХ можно повысить селективность количественного определения лекарственных веществ. Актуальной является разработка унифицированных методик ТСХ для проведения *испытания на подлинность* и разделения лекарственных веществ.

Производные фенотиазина (ФНТ) широко используются в медицине в качестве нейролептиков, антидепрессантов, антиаритмических и других средств [31]. Эти лекарственные средства применяются в малых дозах, активно метаболизируют в организме и требуют для контроля качества высокочувствительных методов анализа. Разделение и идентификация методом ТСХ производных фенотиазина представляет определенную сложность ввиду близости их физико-химических свойств и, как следствие, характеристик удерживания и характера взаимодействия с подвижной и неподвижной фазами.

Представлен обзор литературных данных об использовании тонкослойной хроматографии для определения производных фенотиазина. Рассмотрены способы и методики разделения, идентификации, определения

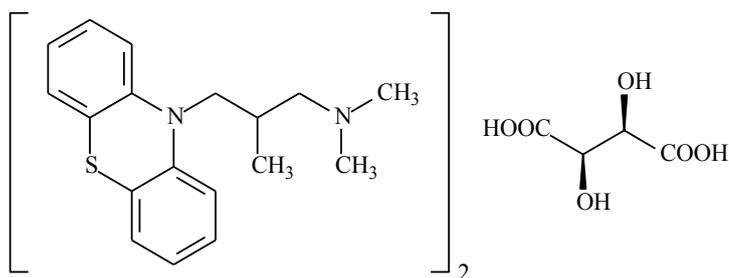
сопутствующих примесей, количественного определения производных фенотиазина и их метаболитов в различных лекарственных формах и биологических объектах методом ТСХ [32]. На практике применяется современный вариант ТСХ - высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ). Этот метод чувствительный, не требует больших затрат времени и часто используется для определения производных фенотиазина в биологических жидкостях. Для ВЭТСХ - пластин регламентируется более узкий диапазон фракций силикагеля (средний диаметр частиц - 5 мкм), по сравнению с классическим вариантом ТСХ (20 мкм). Более узкое распределение повышает эффективность пластин, т.е. пятна разделяемых веществ становятся более компактными (меньшими по размерам) и поэтому лучше разделяются при прохождении фронта элюента на более короткое расстояние. В методиках [33] количественная оценка содержания лекарственных средств проводилась денситометрически. Фотоденситометрический метод может быть использован без выделения вещества с пластины и основан на определении не только площади пятна, но и его интенсивности. Этот метод определения концентрации веществ позволяет проводить достаточно точные количественные определения всех разделенных веществ (до 2-10%) непосредственно на пластине за короткий промежуток времени. Применение денситометрического метода позволяет увеличить чувствительность и точность определения разделенных веществ с применением тонкослойной хроматографии. В фармацевтическом анализе используется комбинация ТСХ с масс-спектрометрией [34]. Этот высокочувствительный метод применяется для идентификации и определения примесей в лекарственных средствах и метаболитов лекарственных веществ группы фенотиазина в биологических объектах. Разработаны методики, в которых изучаемое лекарственное средство элюируют из зоны адсорбции растворителем или смесью растворителей, с учетом физико-химических свойств, и в дальнейшем масс-спектрометрическому анализу подвергают элюат. Предложен оригинальный

сканирующий масс-спектрометрический анализатор, считывающий информацию непосредственно с хроматографической пластины, не требующий элюирования вещества.

1.3.6 Фармакопейная статья

(2*RS*)-*N,N*,2-Триметил-3-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амина

(2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксипропан-1-дикарбоксилат (2:1)



$(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$

М.м. 747,0

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком цвета порошок.

*Разрушается под действием воздуха и света.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в толуоле.

Подлинность

1. *ИК-спектроскопия* (ОФС «Спектроскопия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца алимемазина тартрата.

2. *Качественная реакция.* Растворяют 25 мг субстанции в 1 мл метанола. Полученный раствор должен давать характерную реакцию Б на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Температура плавления.

От 159 до 163 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ₅ (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. От 5,0 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3). Раствор защищают от света и используют свежеприготовленным.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

Растворитель. Ацетонитрил—вода 20:80.

Раствор аммония ацетата. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,854 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—метанол—раствор аммония ацетата 10:40:50.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 35 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,5 мг стандартного образца алимемазина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В и С), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 10-[(2*RS*)-3-(диметиламино)-*N,N*,2-триметилпропил]-10*H*-5λ⁴-фенотиазин-5-он, CAS 10071-07-5.

Примесь В: (2*RS*)-*N*,2-диметил-3-(10*H*-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин, CAS 22732-04-3.

Примесь С: 10*H*-фенотиазин, CAS 92-84-2.

Хроматографические условия

Колонка	150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм;
Температура колонки	40 °С;
Скорость потока	1,3 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 253 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	2-кратное от времени удерживания пика алимемазина.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей А, В и С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу алимемазина для проверки пригодности системы.

Относительное время удерживания соединений. Алимемазин – 1 (около 27 мин); примесь А – около 0,1; примесь В – около 0,5; примесь С – около 1,4.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (R_S) между пиками алимемазина и примеси С должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика алимемазина должно быть не менее 10.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 4,4; примесь С – 0,4.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков каждой из примесей А и С не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в течение 3 ч при температуре 105 °С.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциметрически (ОФС «Потенциметрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,35 мг алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Хранение. В защищённом от света месте.

Методы определения влаги

Гигроскопичность – свойство некоторых веществ поглощать водяные пары (влагу) из воздуха.

Гигроскопичностью обладают смачиваемые гидрофильные вещества капиллярно-пористой структуры и вещества, хорошо растворимые в воде, особенно соединения, образующие с водой кристаллогидраты. Поглощение водяных паров веществами, не растворимыми в воде, как правило, обусловлено другими процессами, например, адсорбцией, и не относится к гигроскопичности.

Гигроскопические свойства веществ различны. Степень и интенсивность поглощения водяных паров зависят как от химического состава вещества, так и от содержания водяных паров в воздухе. Различают вещества, незначительно поглощающие влагу из воздуха без изменения внешнего вида, вещества, поглощающие влагу из воздуха с увеличением объема и увлажнением, а также вещества, разлагающиеся или расплывающиеся на воздухе при поглощении влаги.

Гигроскопичными могут быть фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, лекарственные препараты в виде некоторых лекарственных форм, например, порошков, гранул, лиофилизатов, экстрактов сухих и др.

Исследование устойчивости лекарственных средств к воздействию водяного пара проводят при фармацевтической разработке, при изучении стабильности согласно ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» [46].

Исследование гигроскопичности лекарственных средств по отношению к воздействию водяных паров из воздуха основано на экспериментальном хранении их в атмосфере с повышенным парциальным давлением водяного пара. Создание фиксированного парциального давления водяных паров или фиксированной относительной влажности воздуха возможно за счет использования специального оборудования, например климатических камер, а также за счет применения растворов веществ с известным значением парциального давления водяного пара при определенной температуре.

Методика. Определение гигроскопичности проводят для тех лекарственных средств, для которых предусмотрено испытание по показателю «Потеря в массе при высушивании» или по показателю «Определение воды», указанные в фармакопейной статье и/или нормативной документации. Данная методика скорее позволяет приблизительно оценить степень гигроскопичности лекарственного средства, чем провести её точное определение.

Для экспериментального хранения лекарственного средства используют подготовленный эксикатор или климатическую камеру, в которой устанавливают температуру $(25 \pm 1)^\circ \text{C}$ и относительную влажность $(80 \pm 2) \%$.

Эксикатор подготавливают следующим образом: нижнюю часть эксикатора заполняют аммония хлорида раствором насыщенным или аммония сульфата раствором насыщенным при температуре 25°C . Для поддержания температуры, при необходимости, эксикатор в сборе можно поместить в термостат.

Навеску анализируемого вещества в количестве, указанном в фармакопейной статье и/или нормативной документации для проведения испытания «Потеря в массе при высушивании» или «Определение воды», помещают в предварительно взвешенный стеклянный бюкс (m_1) высотой 15 мм и внешним диаметром 50 мм. Закрывают бюкс крышкой и взвешивают (m_2).

Затем пробу помещают на решетку подготовленного эксикатора или в климатическую камеру, снимают крышку с бюкса и выдерживают пробу в течение 24 ч. По истечении времени бюкс закрывают крышкой, достают из эксикатора или климатической камеры и взвешивают (m_3).

Если при хранении проба анализируемого вещества расплылась с образованием жидкости, то взвешивание не проводят.

Рассчитывают увеличение массы исследуемого вещества в процентах (X) по формуле:

$$X = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \cdot 100,$$

где: m_1 – масса пустого стеклянного бюкса, г,

m_2 – масса стеклянного бюкса с испытуемым образцом до экспозиции во влажной среде, г,

m_3 – масса стеклянного бюкса с испытуемым образцом после экспозиции во влажной среде, г.

По полученным результатам интерпретируют гигроскопичность лекарственного средства, применяя следующие термины:

- расплывается на воздухе, если поглощает достаточное количество водяных паров с образованием жидкости;

- очень гигроскопичен, если увеличение в массе составляет 15% и более;

- гигроскопичен, если увеличение в массе составляет 2% и более, но менее 15%;

- слегка гигроскопичен, если увеличение в массе составляет 0,2% и

более, но менее 2%.

Полученные данные о гигроскопичности (степени гигроскопичности) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, приводят при указании внешнего вида лекарственного средства в разделе «Описание» фармакопейной статьи и/или нормативной документации. Эти данные носят, как правило, информационный характер, хотя они и могут опосредованно способствовать предварительной оценке качества лекарственного средства. При контроле качества лекарственного средства определение гигроскопичности проводят только в том случае, если имеется соответствующее указание и методика определения в фармакопейной статье и/или нормативной документации.

Степень гигроскопичности твердых лекарственных средств определяет такие физико-химические их характеристики, как сыпучесть, слеживаемость, способность к разложению и т.п., что необходимо учитывать при технологическом процессе производства лекарственных препаратов.

Данные о гигроскопичности, полученные при изучении стабильности лекарственного средства, используют, в том числе, при установлении его срока годности, при декларировании условий хранения, для указаний по маркировке и для других рекомендаций, связанных с хранением, упаковкой, маркировкой и транспортированием лекарственного средства.

Применение ИК и ПМР спектроскопии при изучении строения органических молекул

ИК-спектроскопия

ИК-спектроскопия и протонный магнитный резонанс (ПМР) являются одними из наиболее популярных методов изучения строения неизвестных соединений. Инфракрасный спектр содержит ряд полос поглощения, по положению и относительной интенсивности которых делается вывод о строении изучаемого образца. ИК-спектроскопия является основным методом в испытаниях лекарственных веществ на подлинность.

В основе получения ИК-спектров лежит прямое поглощение света при

прохождении через слой вещества. Из обширного диапазона ИК-излучения обычно используется средняя область ($400 - 4000 \text{ см}^{-1}$). В области ближнего ИК ($4000 - 14300 \text{ см}^{-1}$), где проявляются в основном обертоны, проводят иногда количественный анализ. В дальнюю ИК-область ($100 - 400 \text{ см}^{-1}$) попадают практически только колебания связей углерод – металл.

Схема ИК спектрометра сходна со схемой УФ-спектрометра, однако конструкция прибора более сложна. ИК-излучение является тепловым, его источником обычно служит керамический стержень, раскаляемый проходящим электрическим током. Прошедший через образец свет поступает в монохроматор, позволяющий плавно сканировать частоту излучения. Учитывая, что в ИК-области большинство веществ непрозрачно, призмы изготавливают из монокристаллов солей. В приборах высокого класса применяют три призмы: LiF ($2000 - 3800 \text{ см}^{-1}$), NaCl ($700 - 2000 \text{ см}^{-1}$) и KBr ($400 - 700 \text{ см}^{-1}$).

ИК-спектр представляет собой зависимость интенсивности поглощения или пропускания (в %) от частоты (в см^{-1}) или длины волны (в мкм). Существуют различные способы введения образца в ИК-спектрометр.

Тонкие пленки ($<0,01 \text{ мм}$) жидкого вещества, помещенные между солевыми пластинами, удерживаемыми капиллярными силами.

Пасты, приготовляемые тщательным растиранием твердого образца с вазелиновым маслом и помещаемые в виде тонкого слоя между солевыми пластинами. Само вазелиновое масло, являющееся смесью угле-водородов, интенсивно поглощает в области $\approx 2900 \text{ см}^{-1}$ и $\approx 1400 \text{ см}^{-1}$. Иногда для приготовления паст используется гексахлорбутадиен, прозрачный выше 1600 см^{-1} и в области $1250 - 1500 \text{ см}^{-1}$, т.е. в тех интервалах частот, в которых поглощает вазелиновое масло.

Твердые вещества в виде *тонкого порошка* ($0,5 - 1 \text{ мг}$), тщательно перемешанные с *бромидом калия* ($\sim 100 \text{ мг}$) и затем спрессованные в специальном устройстве под давлением до $\approx 4,5 \cdot 10^8 \text{ Па}$ в тонкую пластинку. Количество вещества, необходимое для получения ИК-спектра, независимо

от способа приготовления пробы составляет 0,5 – 2 мг. Так как материалом для кювет служат солевые пластины, образец не должен содержать воды.

Проходя через вещество, часть света рассеивается, т.е. изменяет направление. В процессе комбинационного рассеяния изменяется также частота света. При пропускании через вещество монохроматического излучения с длиной волны ≈ 400 нм (граница УФ и видимой области) происходит поглощение квантов ν_0 , обладающих относительно большой энергией. Часть энергии этого кванта может быть израсходована на переход из основного состояния в возбужденное. В этом случае при испускании молекулой излучения (в процессе рассеяния) возникает квант с меньшей энергией ν_i , причем разность $\nu_0 - \nu_i = \Delta\nu$ (см^{-1}) не зависит от энергии возбуждающего колебания, т.е. частоты возбуждающей линии, а определяется только изменением колебательных уровней.

Несмотря на то, что эффект проявляется в малой степени (всего около 10^{-7} от общей интенсивности рассеянного света), колебания меньших частот могут быть зарегистрированы в направлении, перпендикулярном к пути возбуждающего луча. В современных приборах возбуждение рассеянного света производится монохроматическим лазерным лучом. Исходный световой поток в этом случае характеризуется большой мощностью и узкой направленностью, что позволяет при получении спектра обходиться 1–10 мг вещества. Пробу можно вводить как в виде чистой жидкости или раствора, так и в виде твердого порошка [36-42].

Спектроскопия протонного магнитного резонанса

Наиболее распространенным видом *ЯМР* является *спектроскопия протонного магнитного резонанса*, или *ПМР*, основанная на переориентации осей ядер водорода, в котором (в отличие от других перечисленных ядер) резонанс может наблюдаться для распространенного природного изотопа. Кроме того, атомы водорода присутствуют практически во всех органических соединениях.

Ядра водорода в органических молекулах окружены электронами.

Вращение электронов создает свое поле, которое накладывается на внешнее поле, действующее на ядро. Иными словами, электроны заслоняют (экранируют) ядро от внешнего магнитного поля, поэтому напряженность поля в непосредственной близости к ядру отличается от напряженности внешнего магнитного поля. В результате изменения магнитного экранирования изменяется частота вращающегося поля, при которой наблюдается явление резонанса. Это изменение называется *химическим сдвигом*. Магнитное экранирование и, следовательно, химический сдвиг определяются положением данного протона в молекуле. Для эквивалентных протонов значение химического сдвига одинаково, и они дают один резонансный сигнал. Различающиеся окружением в молекуле протоны обладают различными химическими сдвигами и дают отдельные сигналы, что позволяет определить положение протона в молекуле.

Положение резонансного сигнала зависит от напряженности постоянного внешнего поля (H_0), так как эта напряженность определяет силу, ориентирующую ось вращения протона. Для выражения химических сдвигов необходима величина, не зависящая от H_0 . За международный стандарт принято положение резонансного сигнала тетраметилсилана $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (ТМС). Вводимый в раствор вещества эталон должен обладать низкой реакционной способностью, хорошей растворимостью и давать один четкий сигнал в спектре.

Кроме того, преимуществом ТМС является положение резонансного сигнала в более сильном поле, чем у подавляющего большинства органических молекул, а также большое количество протонов на единицу массы, что позволяет использовать эталон в минимальных количествах.

Нулевая отметка шкалы спектра ПМР соответствует резонансному сигналу ТМС. Увеличение химического сдвига соответствует переходу в область более слабого поля, т.е. уменьшению степени магнитного экранирования данного протона. Важное значение имеет также

интенсивность сигналов, так как поглощение энергии при данной частоте пропорционально числу протонов, для которых при этой частоте наблюдается явление резонанса. Это позволяет установить, сколько протонов образует каждый сигнал.

В связи с тем, что спектроскопия ПМР оперирует частотами радиоволн, соответствующие приборы часто называют радиоспектрометрами. Для получения спектра ПМР достаточно высокого разрешения используются в основном жидкие маловязкие образцы. Вещество в виде раствора помещают в тонкую (диаметром до 5 мм) цилиндрическую ампулу длиной ~ 150 мм. Ампула заполняется на 20 – 30 мм, для чего требуется около 0,4 мл раствора. Концентрация этого раствора обычно составляет 0,2 моль/л, или 5 – 20 %, т.е. для приготовления пробы требуется 5 – 10 мг вещества. Применяемый растворитель в идеальном случае не должен содержать собственных протонов (CCl_4 и дейтерированные растворители: D_2O , CDCl_3 , C_6D_6 , CD_3COCD_3 , и т.д.). В ампулу также вводится небольшое количество (~1%) ТМС в качестве внутреннего эталона.

Ампула с образцом помещается в мощное постоянное магнитное поле; напряженность поля в зависимости от рабочей частоты составляет 14 – 117,4 кГс (килогатс). К однородности этого поля предъявляются очень высокие требования, так как ею в основном определяется качество получаемых спектров. Ампула в приборе вращается, чтобы исключить возможность проявления неоднородности образца.

В перпендикулярном направлении к основному прикладывается вращающееся магнитное поле, имеющее постоянную частоту (например, 40, 60, 100 или 360 МГц или более) и накладывается дополнительное вращающееся поле изменяющейся частоты (например, 0 – 600 Гц для рабочей частоты 60 МГц). Поглощение энергии при данной частоте регистрируется специальным датчиком, преобразующим радиочастотный сигнал в электрический импульс, записываемый потенциометром. Время регистрации спектра составляет около 1 мин. Спектр представляет собой зависимость интенсивности поглощения

энергии от величины δ , отражающей изменение частоты вращающегося поля. Обычно спектр выглядит как набор узких резонансных сигналов, соответствующих отдельным типам протонов. Для определения интенсивности (точнее площади) сигналов современные приборы снабжены устройством для электронного интегрирования спектров, т.е. для записи интегральной кривой, преобразующей площади пиков в линейные отрезки. Легко измеряемое соотношение длин этих отрезков дает соотношение числа протонов, которым соответствуют отдельные сигналы. Например, в спектре ПМР уксусной кислоты соотношение длин отрезков, соответствующих площади сигналов при δ 2,0 и 11,5 м.д., составляет 3:1, что указывает на число атомов водорода в уксусной кислоте (три эквивалентных протона метильной группы и один протон карбоксильной группы, сильно различающиеся по химическому сдвигу). Таким образом спектр ПМР позволяет определить количество различающихся типов протонов и число протонов каждого данного типа.

Спин протона практически равновероятно имеет значения $+1/2$ и $-1/2$. На магнитное экранирование каждого данного протона оказывает влияние спин соседнего протона, который может быть различен и поэтому дает два различающихся поля: одно увеличенное, другое – уменьшенное. С удалением ядер друг от друга эффект резко падает. Влияние на магнитное экранирование протона спина другого неэквивалентного протона, расположенного при соседнем углеродном атоме, называется спин-спиновым взаимодействием. Это явление приводит к усложнению спектра.

Таким образом, в простейших случаях по мультиплетности (или по числу компонент) сигнала в спектре ПМР можно определить число протонов при соседних углеродных атомах, или иными словами, группы, соседние по отношению к данной связи С–Н. Следовательно, спин-спиновое взаимодействие дает дополнительную ценную информацию о строении исследуемого вещества.

Следует отметить, что описанная картина спин-спинового взаимодействия осуществляется только в случае, если разница в химических

сдвигах протонов ($\Delta\delta$) намного превышает величину J . При близких значениях $\Delta\delta$ и J искажается сравнительная интенсивность компонент сигналов. В предельном случае, при $\Delta\delta=0$ протоны становятся эквивалентными, что приводит к превращению сигналов в синглет.

Если в системе наблюдается большое количество спин-спиновых взаимодействий, особенно между протонами с близким характером магнитного экранирования, сигнал становится многокомпонентным, иногда неправильной формы. Такие сигналы довольно распространены и носят название сложных мультиплетов. Значения констант спин-спинового взаимодействия варьируют в широких пределах – от 1 до 20 Гц, в зависимости от магнитных свойств взаимодействующих ядер и их взаимного расположения в пространстве. Так, если связи, направленные к взаимодействующим протонам, составляют между собой угол 90° , то $J=0$; максимального значения J достигает при углах между связями 0° и 180° . Для каждого типа спин-спиновой системы величина J примерно постоянна и не зависит от напряженности внешнего поля, поскольку определяется свойствами самих ядер.

Таким образом, спектр ПМР дает нам пять основных аналитических критериев:

- общее число сигналов (число типов неэквивалентных протонов);
- интенсивность сигналов (число протонов каждого данного типа);
- химический сдвиг (положение протона в молекуле);
- мультиплетность или структура сигнала (число протонов присоседних углеродных атомах);
- константы спин-спинового взаимодействия (особенности расположения протонов в пространстве).

Указанные критерии позволяют получить ценные сведения о строении вещества. Спектроскопия ЯМР является наиболее информативным из всех используемых в настоящее время физико-химических методов исследования органических веществ. Поэтому, несмотря на относительно сложную

конструкцию радиоспектрометров, данный метод находит широкое применение в современной лабораторной практике [36-42].

Выводы к разделу 1

Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также метод получения и количественного определения Алимемазина гидротартрата.

Обзор литературных источников свидетельствует, что перспективным методом анализа лекарственных препаратов Алимемазина гидротартрата является метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксикислот в качестве дериватирующего агента.

РАЗДЕЛ 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы

Спецификация субстанции Алимемазина тартрат

Химическое название: Алимемазина тартрат

Цвет: Бело-желтый

Температура плавления 161°C

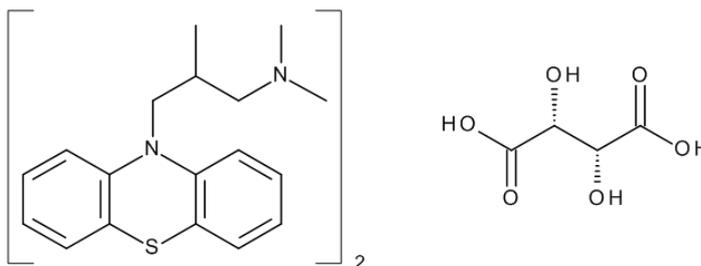
Номер UN 2811

Количество 100 мг

Формульная масса 746,98 г к одному молю

Физическая форма: кристаллический порошок при 20°C

Массовая доля основного вещества $\geq 98,0\%$ (ВЭЖХ, ТСХ)



Алимемазина таблетки по 5 мг, покр. плен. обол. (ТЕРАЛИДЖЕН ВАЛЕНТА АО "Валента Фарм") серия 1700920. *Средняя масса табл.* - 0,1675 г. Круглые двояковыпуклые таблетки, темно-розового цвета с риской; на поперечном разрезе видны два слоя: темнорозового цвета и ядро белого цвета.

Состав. Одна таблетка содержит: Активное вещество: Алимемазина тартрат - 5,0 мг; Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 73,4 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 60,8 мг, крахмал прежелатинизированный - 16,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 1,6 мг, кроскар-меллоза натрия - 1,6 мг, магния стеарат - 1,6 мг. Состав оболочки: Опадрай II 85F34655 - 5,0 мг: поливиниловый спирт частично гидролизованный - 40,00 %, макрогол-3350 - 20,20 %, тальк - 14,80 %, титана диоксид Е 171 - 19,44 %, краситель кармин красный Е 120 - 4,50 %, лак

алюминиевый на основе красителя солнечный закат желтый Е 110 - 1,05 %, лак алюминиевый на основе индигокармина Е 132-0,01 %;

Терален 4% Алимемазина (тартрата) оральный раствор 30 мл

АЛИМЕМАЗИН 40 мг/мл перорально в каплях (ТЕРАЛЕН)

Состав: Алимемазина тарترات – 5 г (количественно отвечает 4 г Алимемазина основания), 100 мл;

Вспомогательные вещества: пропил-*n*-гидроксibenзоат (Е 216), метил-*n*-гидроксibenзоат (Е 218), кошениль красный А(Е 124), раствор сахарозы, этанол (спирт).

Крепость спирта по объему составляет 10,7% (об./об.).

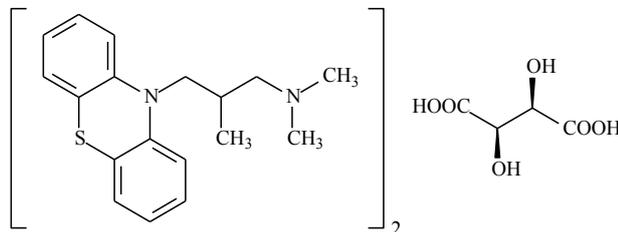
Производитель: LABORATOIRE Х.О (Франция)

Фармакопейные статьи 2.2

АЛИМЕМАЗИНА ТАРТРАТ (ALIMEMAZINE TARTRATE)

субстанция-порошок

Алимемазин тарترات [12].



$(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$

М.м. 747,0

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в пересчёте на сухое вещество.

ХАРАКТЕРИСТИКИ

Белый или слегка кремовый порошок. Темнеет под воздействием света. Легко растворим в воде; умеренно растворим в этаноле (96%); очень мало растворим в эфире.

Идентификация

А. Растворяют 0,1 г в 10 мл воды и добавляют 2 мл 1 М натрия гидроксида. Экстрагируют с 25 мл эфира, экстракт промывают 5 мл воды, сушат над безводным натрия сульфатом, упаривают досуха и растворяют

остаток в 1 мл дихлорметана. Спектр в инфракрасной области поглощения полученного раствора, Приложение II А, согласуется с эталонным спектром алимемазина (RS 005).

В. Температура плавления от 159° до 163°, Приложение V А.

Кислотность : рН 2% раствора по массе от 5,0 до 6,5, Приложение V L.

Связанные вещества

Соответствует тесту на родственные вещества в фенотиазинах, Приложение III А, с использованием мобильной фазы А.

Потеря влаги при высушивании

При сушке до постоянного веса при 100°С при давлении не более 0,7 кПа теряет не более 0,5 % от его массы. Используйте 1 г.

Сульфатная зола: Не более 0,1%, Приложение IX А.

Количественное определение

Выполните Метод I для неводного титрования, Приложение VIII А, используя 1 г и раствор кристаллического фиолетового в качестве индикатора. Каждый мл 0,1М хлорной кислоты эквивалентен 37,35 мг $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$. [12].

Субстанция Алимемазин тартрат [13].

Количественное определение

0,300 г растворяют в 50 мл безводной уксусной кислоты Р. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, определяя конечную точку потенциометрически (2.2.20). 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,35 мг алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Содержание: от 99,0% до 101,0% (сухое вещество).

АЛИМЕМАЗИН ТАБЛЕТКИ [15].

Содержание не менее 92,5 % и не более 107,5 % алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в пересчёте на сухое вещество.

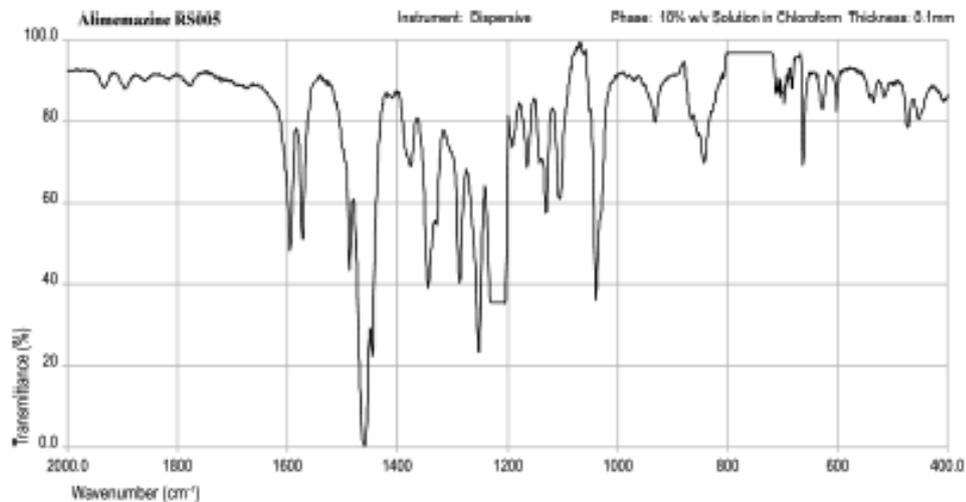
Идентификация

А. К количеству порошкообразных таблеток, содержащих 40 мг алимемазина тартрата, добавить 10 мл воды и 2 мл 1М натрия гидроксида,

встряхивают и экстрагируют 15 мл эфира. Мыть эфирный слой 5 мл воды, высушивают безводным натрия сульфатом и выпаривают эфир досуха. Остаток растворяют в 0,4 мл дихлорметана. Инфракрасный спектр поглощения полученного раствора, Приложение II А, согласуется с эталонным спектром алимемазина (RS 005):

Browse: British Pharmacopoeia 2009
British Pharmacopoeia Volume IV
Infrared Reference Spectra
Alimemazine

Alimemazine



Б. К количеству порошкообразных таблеток, содержащих 1 мг алимемазина тартрата, добавить 1 мл смеси равных объемов раствора формальдегида и серной кислоты. Получается фиолетовый цвет.

Количественное определение

Выполняйте следующую процедуру в защищенном от света месте. Добавьте 150 мл 0,1 М хлоридной кислоты к 10 таблеткам, встряхивайте в течение 10 минут, перемешивайте с помощью ультразвука в течение 1 минуты, разбавляйте 0,1 М хлоридной кислотой, чтобы получить раствор, содержащий 0,050% масс./об. алимемазина тартрата, и фильтруйте (**раствор А**). Разбавьте 10 мл раствора А до 100 мл водой (**раствор Б**). К другим 10 мл раствора А добавляют 2 мл раствора пероксиуксусной кислоты, перемешивают, оставляют на 5 минут и добавляют столько воды, чтобы получилось 100 мл (**раствор С**). Измерьте оптическую плотность раствора С

при максимуме при 342 нм, Приложение II Б, используя **раствор Б** в эталонной кювете, и измерьте оптическую плотность раствора Б при той же длине волны, используя воду в эталонной кювете. Повторите процедуру, используя 0,05% вес./об. раствор алимемазина тартрата ВРСRS в 0,1 М хлоридной кислоте вместо раствора А, начиная со слов «Развести 10 мл раствора А...» и рассчитайте содержание $C_{36}H_{44}N_4S_2, C_4H_6O$, используя заявленное содержание $C_{36}H_{44}N_4S_2, C_4H_6O$ в алимемазина тартрате ВРСRS. Испытание недействительно, если абсорбция **раствора Б** больше 0,10.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ [35]

Алимемазина тартрат, таблетки	ФС
Алимемазин, таблетки	
<i>Alimemazini tartratis tabulettae</i>	Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат алимемазина тартрат, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

Подлинность

1. *Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца алимемазина тартрата в области от 220 до 320 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

2. *Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 5 мг алимемазина тартрата, помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл смеси формальдегида раствор

35 %—серная кислота концентрированная 1:1; в течение 15 мин должно появиться красно-фиолетовое окрашивание.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество алимемазина тартрата, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Условия испытания

Аппарат:	«Вращающаяся корзинка»;
Среда	Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М;
Объём среды растворения:	500 мл;
Скорость вращения:	100 об/мин;
Время растворения:	45 мин.

Испытуемый раствор. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации алимемазина тартрата около 4 мкг/мл.

Раствор стандартного образца алимемазина тартрата. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца алимемазина тартрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Раствор сравнения. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца алимемазина тартрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 500 \cdot 1}{A_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 5},$$

- где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца алимемазина тартрата;
 a_0 – навеска стандартного образца алимемазина тартрата, мг;
 F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;
 P – содержание алимемазина тартрата в стандартном образце алимемазина тартрата, %;
 L – заявленное количество алимемазина тартрата в одной таблетке, мг.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ от заявленного количества.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Все растворы защищают от света.

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254} .

Подвижная фаза (ПФ). Диэтиламин—ацетон—циклогексан 10:10:80.

Растворитель. Метанол—диэтиламин 95:5.

Испытуемый раствор. Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,1 г алимемазина тартрата, помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют при 6000 об/мин в течение 5 мин.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения (1 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видна зона адсорбции основного вещества.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %). Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,5 %.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

Испытуемый раствор. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада таблетки. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до ожидаемой концентрации алимемазина тартрата около 4 мкг/мл.

Содержание алимемазина тартрата ($C_{18}H_{22}N_2S$) $_2 \cdot C_4H_6O_6$ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 50 \cdot 1}{A_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{A_0 \cdot L \cdot 50},$$

- где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца алимемазина тартрата;
 a_0 – навеска стандартного образца алимемазина тартрата, мг;
 F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;
 P – содержание алимемазина тартрата в стандартном образце алимемазина тартрата, %;
 L – заявленное количество алимемазина тартрата в одной таблетке, мг.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг алимемазина тартрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, взбалтывают в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Содержание алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца алимемазина тартрата;
 a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;
 a_0 – навеска стандартного образца алимемазина тартрата, мг;
 P – содержание алимемазина тартрата в стандартном образце алимемазина тартрата, %;
 G – средняя масса одной таблетки, мг;
 L – заявленное количество алимемазина тартрата в одной таблетке, мг.

Хранение. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС

«Хранение лекарственных средств».

Раствор педиатрический алимемазина сильный для приема внутрь
[14].

Действие и использование

антагонист гистаминовых рецепторов H₁; антигистаминный.

Сильный педиатрический раствор алимемазина для перорального применения представляет собой раствор, содержащий 0,6 мас.% алимемазина тартрата в подходящем ароматизированном носителе.

Раствор для перорального применения соответствует требованиям, изложенным в разделе «Жидкости для перорального применения», и следующим требованиям.

Содержание алимемазина тартрата, C₃₆H₄₄N₄S₂, C₄H₆O
от 0,54 до 0,66% мас./об.

Идентификация

Разбавьте 15 мл раствора для приема внутрь 175 мл воды и добавьте 7 мл 1М натрия гидроксида. Экстрагируют 100 мл эфира, эфирный слой промывают 15 мл воды и сушат над безводным сульфатом натрия (раствор А). Выпаривают 30 мл раствора А досуха и растворяют остаток в 0,2 мл дихлорметана. Инфракрасный спектр поглощения полученного раствора, Приложение II А, соответствует эталонному спектру алимемазина (RS 005).

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие вещества

Соответствует тесту на родственные вещества в фенотиазинах, Приложение III А, с использованием подвижной фазы А и следующих свежеприготовленных растворов. Для раствора (1) разбавляют 5 мл 15 мл воды, добавляют 2 мл 1М натрия гидроксида и хлороформные экстракты с безводным раствором натрия хлорида, фильтруют и выпаривают фильтрат досуха. Остаток как можно полнее растворяют в 1 мл смеси 95 объемов метанола и 5 объемов диэтиламина. Для раствора (2) разбавьте 1 объем раствора (1) на 10 50 объемов той же смесью растворителей.

Количественное определение

Выполняйте следующую процедуру в защищенном от света месте. К навеске, содержащей 30 мг алимемазина тартрата, добавляют 25 мл воды и 5 мл 5%-ного раствора натрия гидроксида. *Экстрагируют смесь двумя порциями хлороформа по 50 мл*, энергично встряхивая каждый раз в течение 1 минуты, выпаривают объединенные экстракты досуха при температуре около 30°C при давлении 2 кПа и растворяют остаток в достаточном количестве 0,1 М хлоридной кислоты для получения 100 мл. (раствор Б). Разбавьте 10 мл раствора В до 50 мл водой (раствор С). К еще 10 мл раствора В добавить 5 мл раствора пероксиуксусной кислоты, дать постоять 10 минут и добавить столько воды, чтобы получилось 50 мл (раствор Д). Измерьте оптическую плотность раствора Д при максимуме при 342 нм, Приложение II В, используя раствор С в эталонной кювете, и измерьте оптическую плотность раствора С при той же длине волны, используя воду в эталонной кювете. Повторите процедуру, используя 0,03% вес./об. раствор алимемазина тартрата ВРСRS в 0,1 М хлоридной кислоте вместо раствора В и начиная со слов «Разбавьте 10 мл...».

Определить массу на 1 мл раствора для приема внутрь, Приложение V G, и рассчитать содержание $C_{36}H_{44}N_4S_2$, C_4H_6O , массу в объеме, используя заявленное содержание $C_{36}H_{44}N_4S_2$, C_4H_6O в алимемазина тартрате ВРСRS. Результат недействителен, если абсорбция раствора С больше 0,10.

Педиатрический раствор алимемазина для перорального применения содержит 30 мг алимемазина тартрата в 5 мл.

Раствор для внутримышечного введения (Алимемазина тартрат, для внутримышечного введения **ФС.3.1.0109.22**)

Тералиджен 5 мг/мл ампулы 5 мл №10

Состав : Активное вещество: алимемазина тартрат в пересчете на сухое веществ - 5,0 мг;

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота - 1,0 мг, натрия

сульфит - 0,5 мг, вода для инъекций - до 1 мл.

Описание: бесцветная или слегка окрашенная, прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Форма выпуска: по 5 мл в ампулы светозащитного стекла.

Страна производителя: Россия

Производитель: ФГБУ РКНПК Минздрава России – ЭПМБП

Методы определения влаги приведены в *Приложении Б*.

Тройная соль $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (известная под торговым названием **Oxone**) представляет собой форму с более высокой стабильностью.

Приготовление раствора KHSO_5 , 0,02 моль/л. Около 0,7 г Оксона ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) растворяли в 70 мл дважды дистиллированной воде в мерной колбе на 100 мл, доводили до метки водой при +20°C водой и тщательно перемешивали. Точную концентрацию определяли методом йодометрического титрования. Для этого с помощью пипетки отбирали 10 мл раствора и переносили в мерную колбу на 100 мл. Объем до метки доводили дважды дистиллированной водой при +20°C. Затем отбирали 10,00 мл полученного раствора и переносили в коническую колбу Эрленмейера на 100 мл, добавляли 1 мл раствора 0,01 моль/л H_2SO_4 и при интенсивном перемешивании 2 мл 5% раствора KI. Высвободившийся свободный йод тотчас же оттитровывали 0,01 моль/л раствором натрий тиосульфата. По результатах трех повторных опытов рассчитывали молярную концентрацию KHSO_5 по формуле:

$$c(\text{KHSO}_5) = V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \times 0.0100 \times 100.00 / 10.00 \times 10.00 \times 2.$$

Приготовление раствора калий гидрогенпероксомоносульфата 0,005 моль/л. Навеску около 0,15-0,2 г оксона (2KHSO_5 , KHSO_4 , K_2SO_4) растворяли в 100 мл дважды дистиллированной воды. Точное содержание калий гидрогенпероксомоносульфата определяли методом йодометрического титрования.

Регистрацию спектров продуктов окисления Алимемазина, а также

измерение светопоглощения растворов осуществляли в кварцевой кювете на 1 см на Спектрофотометре Evolution 60S UV-Visible Spectrophotometer Thermo-Scientific (USA).

Метод регистрации ИК спектров. ИК-спектры записывали при 400-4000 cm^{-1} на спектрометре SPECORD M-80 производства Zeiss, Йена, Германия. Таблетки готовили путем смешивания 200 мг бромида калия и 2 мг испытуемого соединения (концентрация 1%) с последующим прессованием стандартным способом.

Применение ИК и ПМР спектроскопии при изучении строения органических молекул приведен в *Приложении Б*.

Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом на приборе ПТП-М (прибор для определения температуры плавления твердых веществ, Россия).

ПМР-спектры были сняты на спектрометре 300 MHz **NMR Spectrometer** (Bruker, Германия), рабочая частота 300 МГц, растворитель – CD_3OD , внутренний стандарт – тетраметилсилана (ТМС).

2.3 Идентификация продукта S-окисления Алимемазина

N,N2-trimethyl-3-(10H-phenothiazin-10-yl sulfoxide) propan-1-amine

Выход: 95 mg (34.5%); Твердое вещество от бледно-желтого до светло-желтого. Точка плавления 91-94°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3416, 2965, 1388, 1301, 1270, 1209, 1055 (S=O), 978, 763.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): d 7.12–6.9 (m, 8 H, arom), 4.60 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, H-15), 2.32 (s, 6 H, H-19, H-20), 2.27 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, H-17), 2.13 (m, 1 H, H-16), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, H-21) ppm.

Выводы к разделу 2

Описан состав таблеток «Алимемазин гидротартрат» по 5 мг, а также оральный раствор Алимемазин гидротартрата 4 %, 30 мл.

Описаны фармакопейный метод количественного определения основного вещества методом ацидиметрии и определения влаги (испытания

«Потеря в массе при высушивании») в субстанции Алимемазин гидротартрат.

Описана фармакопейная методика количественного определения содержания АРІ в таблетках по 5 мг.

Описана фармакопейная методика количественного определения содержания АРІ в пероральном растворе 6%, которая предполагает использование метода непрямой спектрофотометрии после предварительной экстракции Алимемазина хлороформом с использованием как окислитель-derivатизатор пероксиуксусной кислоты.

Описан окислитель калий пероксимоносульфат (калиевая соль пероксимоносерной кислоты) в виде «ОКСОНА», представляющий собой тройное соединение $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.

Приведены данные идентификации продукта окисления Алимемазина калий кароатом.

Приведены данные об используемых приборах при проведении исследований.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛИМЕАЗИНА ГИДРОТАРТРАТА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Британская Фармакопея для определения ALZ в чистом виде предложила метод ацидиметрического титрования в неводной среде с установлением конца титрования визуально с использованием кристаллического фиолетового в качестве индикатора [12] или методом потенциометрии [13], в то время как она рекомендовала использовать метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватирующего агента (окислителя) как для перорального раствора [14], так и для таблеток Алимемазина тартрата [15].

Определение Алимемазина тартрата методом дифференциальной спектрофотометрии, основанное на поглощении его сульфоксида

Жизненная важность этого препарата подтолкнула к разработке многих аналитических методов его определения. Помимо официальных методов, основанных на неводной титриметрии (ацидиметрии) и прямой УФ-спектрофотометрии, также применялись различные спектрофотометрические методы, основанные на реакциях окисления с образованием интенсивно окрашенных катион-радикалов [43]. Однако известно, что стабильность окраски катион-радикала зависит главным образом от используемого окислителя и кислотности среды. В случае сильного окислителя окраска радикала быстро исчезает из-за второй стадии реакции, приводящей к образованию бесцветного сульфоксида. Этот эффект может привести к снижению чувствительности анализа и воспроизводимости. Также некоторые из этих методов имеют некоторые недостатки, такие как высокая кислая среда, а другие не обладают достаточно высокой чувствительностью и требуют очень длительного времени нагревания [43].

Лекарственные средства фенотиазина в настоящее время

изготавливают в различных дозированных формах либо в виде единственного лекарственного средства, либо в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами.

Простые спектрофотометрические методы, используемые, например, фармакопеей Российской Федерации, обычно включают экстракцию или разбавление препарата с последующим измерением поглощения в ультрафиолетовой области (Алимемазина тартрат, таблетки ФС МЗ Российской Федерации). Этим процедурам не хватает специфичности, и на них могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение препараты, красители и ароматизаторы или продукты окисления фенотиазиновых препаратов, которые представляют собой соответствующие фенотиазинсульфоксид и сульфон.

Описан дифференциальный спектрофотометрический метод анализа фенотиазиновых препаратов в различных коммерческих препаратах. Анализ можно проводить так же быстро, как и прямой спектрофотометрический метод, и он специфичен для интактного фенотиазинового препарата. Способ включает окисление аликвоты раствора лекарственного средства пероксиуксусной кислотой (предварительно полученной в результате реакции перекиси водорода и уксусной кислоты) с образованием фенотиазинсульфоксида и измерение оптической плотности раствора около 342 нм с использованием неокисленного раствора лекарственного средства, равной концентрации в эталонной кювете. Полученная разница в абсорбции пропорциональна интактному лекарственному средству фенотиазина и не зависит от присутствия вспомогательных веществ, продуктов разложения или других лекарственных препаратов в составе. При условии, что эти вещества не изменились под действием окислителя, их концентрация в исследуемом и эталонном растворах одинакова, а их разность абсорбций равна нулю [19]. Однако, пероксиуксусная кислота является малоустойчивым соединением, а ее раствор представляет собой равновесную смесь перекиси водорода, уксусной кислоты и, собственно, пероксиуксусной кислоты в воде.

Кроме того, раствор пероксиуксусной кислоты имеет сильный раздражающий неприятный запах.

Нами установлено, что препарат можно определить дифференциальным спектрофотометрическим методом, основаным на поглощении сульфоксидного производного по отношению к поглощению раствора недериватизированного препарата. Сульфоксидное производное образуется быстро и количественно при комнатной температуре при добавлении раствора калий пероксимоносульфата (это калиевая соль пероксимоносерной кислоты) в виде «ОКСОНА», представляющего собой тройное соединение $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$. «OXONE» является зарегистрированной торговой маркой Du Pont. Оксон имеет более длительный срок хранения, чем калий пероксимоносульфат [44]. Белое водорастворимое твердое вещество оксон теряет <1% своей окислительной способности в течение месяца. Стандартный электродный потенциал для калий пероксимоносульфата составляет +1,81 В с полуреакцией с образованием гидросульфата (pH = 0) [45].

Схема процесса окисления Алимемазина калий кароатом приведена на Рис. 3.1. Ультрафиолетовый спектр поглощения Тримепразина сульфоксида представлен на рис. 3.2. Коэффициент экстинкции, определяемый как наклон графика зависимости поглощения от концентрации или молярный коэффициент поглощения ϵ ($\text{л моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$) при $\lambda_{\text{max}} = 342$ нм для сульфоксида тримепразина основания в $0,1 \text{ моль л}^{-1}$ растворе H_2SO_4 (наклон зависимости поглощения от концентрации сульфоксида тримепразина основания) составляет 5240 (Рис. 3.3).

Продукт, образованный реакцией Тримепразина тартрата с окисляющим реагентом в условиях анализа, был подтвержден как сульфоксид Тримепразина методом препаративной химии (определена температура плавления, ИК- и ПМР-спектры), а также путем сравнения его спектра поглощения в ультрафиолетовой области спектра с таковым для подлинного образца Тримепразина сульфоксида [46].

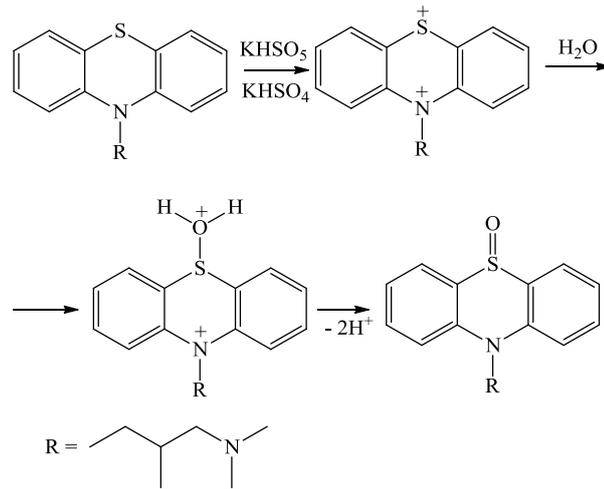


Рис. 3.1 Схема процесса окисления Алимемазина калий кароатом

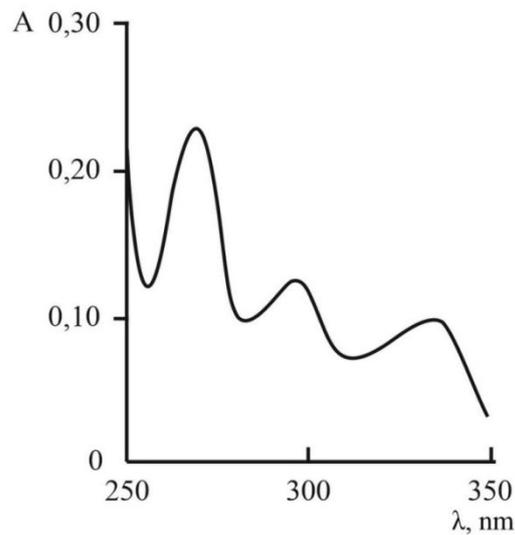


Рис. 3.2 Ультрафиолетовый спектр поглощения тримепразина сульфоксида. 6 мкг/мл. 0,1 моль л⁻¹ раствор H₂SO₄

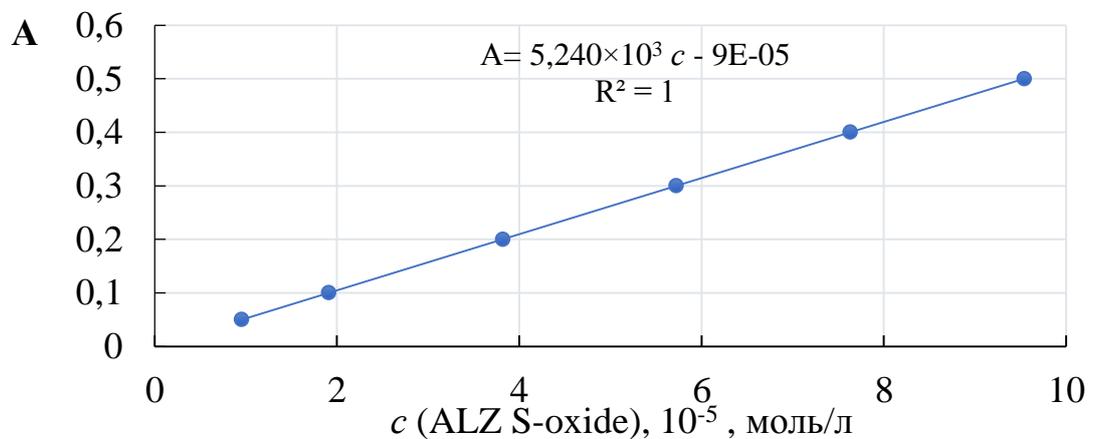


Рис. 3.3 Изменение значений разности поглощения (A) при изменении концентрации Тримепразина тартрата (м.м. C₁₈H₂₂N₂SO). 0,1 моль л⁻¹ раствор H₂SO₄

Приготовления раствора РСЗ Алимемазина гидротартрата

Растворяют 61,2 мг (точная навеска) образца эталонного препарата фенотиазина в воде и доводят до 100 мл.

Методика построения градуировочного графика. С помощью микробюретки последовательно отмеряют 0,25; 0,50; 1,00; 2,00; 4,00; 5,00 мл раствора РСЗ Алимемазина тартрата в мерные колбы на 100 мл, добавляют в каждую последовательно 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты и 5,0 мл 0,005 М раствора калий гидрогенпероксомоносульфата, тщательно взбалтывают и доводят объем раствора водой, закупоривают колбу и тщательно перемешивают. Растворы фотометрируют при аналитической длине волны 342 нм в кварцевой кювете с толщиной 1 см против раствора окислителя (в отсутствии алимемазина тартрата) в качестве компенсационного раствора. Растворы окислителя готовят следующим образом: в мерные колбы на 100 мл последовательно отмеряют 0,25; 0,50; 1,00; 2,00; 4,00; 5,00 мл раствора 0,005 М раствора калий гидрогенпероксомоносульфата, добавляют в каждую последовательно 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты, тщательно взбалтывают и доводят объем раствора дважды дистиллированной водой, закупоривают колбу и тщательно перемешивают.

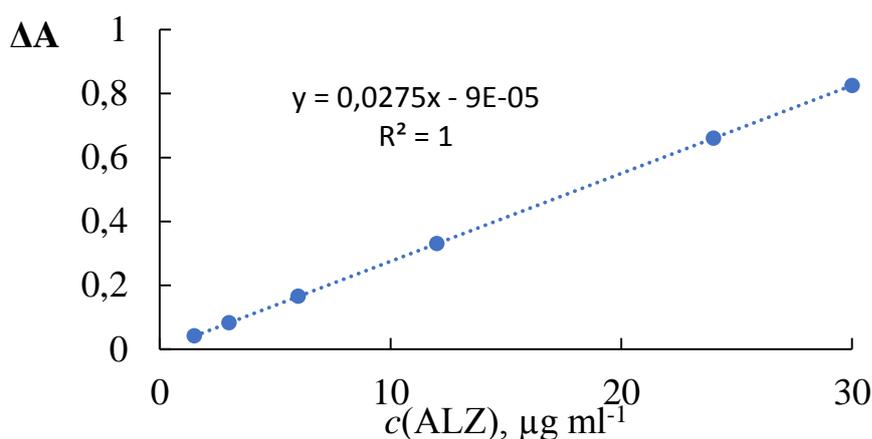


Рис. 3.4 Изменение значений разности поглощения (ΔA) при изменении концентрации Тримепазина тартрата (м.м. $(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S})_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$). 0,1 моль l^{-1} раствор H_2SO_4

Разность в абсорбции растворов пропорциональна концентрации и специфична для интактного препарата в присутствии продуктов окислительного и фотохимического разложения, красителей и ароматизаторов, вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов.

Соблюдение закона Бера на графике (рис. 3.4) для Тримепразина тартрата показывают, что значения ΔA , измеренные при соответствующей длине волны максимальной разности поглощения, пропорциональны концентрации лекарственного средства в окисленном и неокисленном растворах в диапазон концентраций 0-30 мкг мл⁻¹.

Количественное определение

Общая процедура для лекарственных форм

Методика определения содержания АЛИМЕМАЗИНА в растворе (каплях) 30 мл АЛИМЕМАЗИНА 40 мг/мл (в пересчете на Алимемазин основание).

Стандартный эталонный раствор. Растворяют эталонный препарат фенотиазина (около 50 мг (точная навеска 51,08 мг), что эквивалентно 40 мг Алимемазина основания) в воде и доводят до 100 мл. Перенесите аликвоту (5,00 мл) в две мерные колбы (100 мл). Разбавьте содержимое одной колбы водой до метки, предварительно добавив 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты. В другую колбу добавляют кроме 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты окислитель (4 мл 0,005 М раствора калий гидрогенпероксомоносульфата) и разбавляют содержимое до 100 мл водой. Измерить оптическую плотность окисленного раствора с помощью неокисленного раствора в эталонной кювете ($l=1$ см) при длине волны максимальной разности оптической плотности около 342 нм.

Испытуемый раствор. Точно отмеренный объем 1,00 мл раствора анализируемых капель переносят в мерную колбу на 100 мл и с помощью 10% раствора этанола разбавляют раствор до метки. Колбу закупоривают и тщательно перемешивают. Приготовьте окисленный (используя 4 мл 0,005 М

раствора калий гидрогенпероксомоносульфата и 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты) и неокисленный раствор (в отсутствии окислителя, используя 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты), разбавив аликвоты (5 мл) до 100 мл и измерьте разницу оптической плотности растворов при той же длине волны, которая использовалась для соответствующего стандартного эталонного раствора.

Обработка результатов

Содержание алимемазина тартрата в пересчете на Алимемазин основание ($C_{18}H_{22}N_2S$) в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times C_{st} \times 100\%}{A_{st} \times L \times 1.25}$$

где A и A_{st} – оптические плотности испытуемого и стандартного растворов соответственно при длине волны максимальной разности оптической плотности около 342 нм, C_{st} – концентрация стандартного эталонного раствора в мг на 100 мл.

L – заявленное количество алимемазина тартрата в пересчете на Алимемазин основание в 1 мл раствора, мг.

Количественное определение Алимемазина в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг Тералиджен® Валента

Выполняйте следующую процедуру в защищенном от света месте. Добавьте 75 мл 0,1 М раствора сульфатной кислоты к 10 таблеткам, встряхивайте в течение 10 минут, перемешивайте с помощью ультразвука в течение 1 минуты, разбавляйте 0,1 М раствором сульфатной кислоты, чтобы получить раствор, содержащий 0,050% масс./об. алимемазина тартрата, и фильтруйте (**раствор А**). Разбавьте 5,00 мл раствора А до 100 мл 0,1 М раствором сульфатной кислоты (**раствор Б**). К другим 5 мл раствора А добавляют 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты, 2,00 мл 0,005 М раствора калий гидрогенпероксомоносульфата, перемешивают, оставляют на 5 минут и добавляют столько воды, чтобы получилось 100 мл (**раствор С**).

Измерьте оптическую плотность **раствора С** при максимуме при 342 нм, используя **раствор Б** в эталонной кювете, и измерьте оптическую плотность раствора Б при той же длине волны, используя воду в эталонной кювете. Повторите процедуру, используя 0,050% вес./об. раствор РСО алимемазина тартрата в 0,1 М сульфатной кислоте вместо раствора А, начиная со слов «Разбавьте 5,00 мл раствора А до 100 мл ...» и рассчитайте содержание $C_{36}H_{44}N_4S_2, C_4H_6O$, используя заявленное содержание $C_{36}H_{44}N_4S_2, C_4H_6O$ в РСО алимемазина тартрата. Испытание недействительно, если абсорбция **раствора Б** больше 0,10.

Раствор стандартного образца алимемазина тартрата. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца алимемазина тартрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 30 мл 0,1 М раствора сульфатной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, чтобы получить раствор, содержащий 0,050% масс./об. алимемазина тартрата (**раствор А**).

5,00 мл раствора стандартного образца алимемазина тартрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором сульфатной кислоты до метки (**раствор Б**).

К другим 5 мл раствора А добавляют 50 мл 0,2 М раствора сульфатной кислоты, 2,00 мл 0,005 М раствора калий гидрогенпероксомоносульфата, перемешивают, оставляют на 5 минут и добавляют столько воды, чтобы получилось 100 мл (**раствор С**).

Обработка результатов

Содержание алимемазина тартрата $(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца алимемазина тартрата;
 a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

- a_0 – навеска стандартного образца алимемазина тартрата, мг;
 P – содержание алимемазина тартрата в стандартном образце алимемазина тартрата, %;
 G – средняя масса одной таблетки, мг;
 L – заявленное количество алимемазина тартрата в одной таблетке, мг.

Специфичность

Ряд веществ, которые могут присутствовать в препаратах фенотиазиновых препаратов либо в виде продуктов разложения, либо в составе лекарственных препаратов, исследовали в условиях анализа на разность оптической плотности около 342 нм. Следующие вещества дают нулевую разницу в абсорбции и, следовательно, не мешают анализу: Тримепразин сульфоксид, Тримепразин сульфон.

УФ-спектрофотометрическое определение сульфоксида оказался более надежным и чувствительным методом. Разработанный метод количественного определения позволяет определять тримепразина тартрат в интервале концентраций 0,5-40 мкг/мл. Предел количественного определения, LOQ (10S), составляет 0,5 мкг/мл. Разработана новая спектрофотометрическая методика и продемонстрирована возможность количественного определения тримепразина в субстанции и в таблетках. Полученные результаты анализа представлены в Табл. 1 и 2 соответственно. $RSD \leq 1,8 \%$; $(\bar{x}-\mu) 100 \%/ \mu < RSD$). μ - данные количественного определения, приведенные в Сертификате качества.

Таблица 3.1

Результаты анализа таблеток Тералиджен Валента, покрытых пленочной оболочкой по 5 мг по предлагаемой методике (n=5; P=0,95)

Определяемое вещество/ анализируемый препарат	Найдено ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), мг/табл.	RSD, %	Данные сертификата (μ *) мг на одну таблетку	$\frac{(\bar{x} - \mu)}{\mu} \cdot 100$ (%)
Алимемазина тартрат/ Тералиджен® Валента, таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг, No. 20 в блистерах; серия 1700920	4.98±0.10 (99.60±1.98 %)	1,60	5.00	- 0.40

* Данные официального метода по Бр Ф, μ

Таблица 3.2

Результаты количественного определения содержания АЛИМЕАЗИНА в оральном растворе (каплях) Терален 4% (в пересчете на Алимемазин основание) 30 мл

Взято для анализа раствора	Найдено, Алимемазина основания	Характеристики статистической обработки результатов P=0,95
	%	
1,00 мл (3,96 %)* раствора капель Терален, 4% производства LABORATOIRE X.O (Франция); № серия: 6K0331	3,84	$\bar{x} = 3,91\%$ (97.75±1.73) % (отн.) S = 0,069 $\Delta\bar{x} = 0,0638$ RSD = 1,76 % $\delta^* = - 1,26 \%$
	3,91	
	3,92	
	3,88	
	3,82	
	3,99	
	4,00	

*Расчет произведен по данным Сертификата анализа, (Ph Eur 9) [12]. Согласно Сертификата анализа среднее значение содержания в препарате Алимемазина основания) составляло 3,96 % (допуски - не менее 3,8 и не более 4,2 %, то есть 95-105%).

Выводы к разделу 3

Разработаны методики и показана возможность количественного определения Алимемазина гидротартрата в таблетках по 5 мг и растворе Терален 4% методом не прямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя оксона. $RSD \leq 1,8\%$.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также методы получения и количественного определения Алимемазина тартрата.
2. Сделан вывод, что процедурам прямой СФМ не хватает специфичности, на них могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение препараты, красители и ароматизаторы или продукты окисления фенотиазиновых препаратов, которые представляют собой соответствующие фенотиазинсульфоксид и сульфон.
3. Рекомендованный Британской фармакопеей метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватизирующего агента (окислителя) для анализа как перорального раствора, так и для таблеток Алимемазина тартрата имеет серьезные недостатки: пероксиуксусная кислота является малоустойчивым соединением, а ее раствор, представляющий собой равновесную смесь перекиси водорода, уксусной кислоты и, собственно, пероксиуксусной кислоты в воде, имеет сильный раздражающий неприятный запах.
4. Установлено, что препарат можно количественно определять дифференциальным спектрофотометрическим методом, основанном на поглощении сульфоксидного производного, полученного с помощью калий пероксимоносульфата.
5. Установлены спектральные характеристики продукта S-окисления Алимемазина с помощью KHSO_5 ; произведена идентификация продукта S-окисления Алимемазина с помощью методов ИК- и ПМР-спектроскопии.
6. Разработаны методики и показана возможность количественного определения Алимемазина гидротартрата в таблетках по 5 мг и растворе Терален 4% методом непрямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя оксона. $\text{RSD} \leq 1,8\%$.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Алимемазин: обзор применения. *Психиатрия и психофармакотерапия* (Журнал им. П.Б.Ганнушкина). 2016; 18 (6): 10–20.
2. Данилов Д.С. Современные классификации антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бетхерева*. 2010. С. 36-42.]
3. Ключников С.А., Карабанов А.В., Иллариошкин С.Н. Опыт применения Тералиджена при двигательных расстройствах и нарушениях аффективной сферы. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-teralidzhena-pri-dvigatelnyh-rasstroystvah-i-narusheniyah-affektivnoy-sfery> (дата обращения: 28.07.2022). DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12015
4. Vardanyan R, Hruby V. *Synthesis of essential drugs*. Elsevier; 2006 Mar 10.
5. Вартанян Р. С. Синтез основных лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агенство, 2004. 845 с. ISBN 589481218-б
6. Taurand, G. (2000). Phenothiazine and Derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Rhône – Poulenc Rorer CRVA, Vitry Sur Seine, France Vol. 26. P. 601-615. doi:10.1002/14356007.a19_387
7. Charpentier, P.: Sur la constitution d'une diméthylamino-propyl-N-phénothiazine. *Comptes Rendus* 1947. 225:306–308.
8. Charpentier, P., Gailliot, P., Jacob, R., Gaudechon, J., & Buisson, P. (1952). Recherches sur les diméthylaminopropyl-N phénothiazines substituées. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences*, 235(1), 59-60.
9. Bernthsen A. Zur Kenntniss des Methylenblau und verwandter Farbstoffe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883. 16 (2) 2896-2904. <https://doi.org/10.1002/>

cber.188301602249

10. Knoevenagel E. Über die Katalytischen Wirkungen des Jods. *J. Prakt. Chem.* 1914. 89. 1-50
11. ФС_Алимемазина_тарtrat 22.01. 2020. docx **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**
12. British Pharmacopoeia London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2009 Volume I and II. 10952 p.
13. British Pharmacopoeia London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume I P.99-100. (1440 p.)
14. British Pharmacopoeia London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume III P.131-132. (1440 p.)
15. British Pharmacopoeia London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume III P.132. (1532 p.)
16. Clarke's isolation and identification of drugs. Second Edition. Edited by A. C. Moffatt. Pharmaceutical Press: London. 1986. 1248 pp.
17. Aravagiri M, Marder S.R., Yuwiler A., Midha K.K., Kula N.S., Baldessarini R.J. *Neuropsychopharmacology* 13 (1995) 235.
18. Chetty M., Pillay V.L., Moodley S.V., Miller R. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 6 (1996) 85
19. Davidson A. G. The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method *J. Pharmac. Pharmacol.* 1976. Volume 28, Issue 11. 795-800
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04059.x>
20. Davidson A. G. The determination of sulphoxide in degraded phenothiazine formulations by difference spectrophotometry *J. Pharm. Pharmac.*, 1978, 30, 410-414
21. Diehl Georg, Karst Uwe Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines. *Journal of Chromatography A* Volume 890, Issue 2, 25 August 2000, Pages 281-287
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)00607-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)00607-5)

22. Hu OY et al. Relative bioavailability of trimeprazine tablets investigated in man using HPLC with electrochemical detection. *J Pharm Pharmacol*, 1986. v.38, p.172
23. Kintz P et al. Determination of trimeprazine-facilitated sedation in children by hair analysis. *J Anal Toxicol*, 2006. v.30, p.400
24. Kumazawa T et al. Quantitative determination of phenothiazine derivatives in human plasma using monolithic silica solid-phase extraction tips and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2011. v.1218, p.2521
25. Shinmen N et al. Simultaneous determination of some phenothiazine derivatives in human blood by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J AOAC Int*, 2008. v.91, p.1354
26. Agrawal K. Drop-to-drop solvent microextraction coupled with gas chromatography/mass spectrometry for rapid determination of trimeprazine in urine and blood of rats: Application to pharmacokinetic studies. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007, v.21, p.3352
27. Singh B, Sharma S. Bioanalytical method development and validation of alimemazine in human plasma by LC MS / MS and its application in bioequivalence studies. *J Pharm Bioall Sci* 2013;5:257-64.
28. Kintz P., Berthault F. Fatal Case of Alimemazine Poisoning Get access *Arrow Journal of Analytical Toxicology*, Volume 19, Issue 7, November-December 1995, Pages 591–594, <https://doi.org/10.1093/jat/19.7.591>
29. Ahmad I.W., Zaheer M. R. Photodegradation of trimeprazine triggered by self-photogenerated singlet molecular oxygen. *Journal of Saudi Chemical Society* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2012.07.016>
30. Kim, T.-J., Park, J.-S.. Identification of new urinary metabolites of trimeprazine in rats by gas chromatography—mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, (1992) 575(2), 295–300. doi:10.1016/0378-4347(92)80160-r.
31. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д.

- Машковский. - 15-е изд. - М.: Новая волна, 2008. -1206 с.
32. Яранцева, Н. Д., Жебентяев, А. И. (2010). Применение тонкослойной хроматографии для определения производных фенотиазина. *Вестник фармации*, (1 (47)), 89-95.
 33. Wojciak-Kosior, M. Determination of phenothiazine derivatives by high-performance thin-layer chromatography combined with densitometry / M. Wojciak-Kosior, A. Skalska, A. Matysik // *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* - 2006. - Vol. 41. -P. 286-289.
 34. Wilson, I.D. The state of the art in thin-layer chromatography-mass spectrometry: a critical appraisal. *J. Chromatogr.* - 1999. - Vol. 856. - P. 429-442.
 35. ФС МЗ Российской федерации. Алимемазина тартрат, таблетки URL [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments / attaches /000/058/600 /original/%D0%A4%D0%A1_%D0%90%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B0_%D1%82%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%82_%D1%82%D0%B0%D0%B1%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B8_02.12.2021.docx?1640246092](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/058/600/original/%D0%A4%D0%A1_%D0%90%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B0_%D1%82%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%82_%D1%82%D0%B0%D0%B1%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B8_02.12.2021.docx?1640246092)
 36. Миронов В.А., Янковский С.А. Спектроскопия в органической химии: М.: Химия,1985. 230 с.
 37. Белами Л. Инфракрасные спектры молекул. пер. с англ. М.: Изд-во иностранной литературы,1957. 444 с.
 38. Наканиси К.. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. пер. с англ. М.: Мир, 1965. 216 с.
 39. Смит А.. Прикладная ИК-спектроскопия. пер. с англ. М.: Мир, 1982. 328 с.
 40. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: Высшая школа, 1971. 264 с.
 41. Иоффе Б.В., Костиков Р.Р., Разин В.В. Физические методы определения строения вещества органических молекул. М.: Высшая школа, 1984, 336 с.

42. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. Пер. с англ. М.: Мир, 1984. 478 с.
43. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuzmicka L. Efficient Oxidizing Agents for Determination of 2,10-Disubstituted Phenothiazines *Anal. Sci.* 2005. 21(10). 1149-1153.
44. Crandall J. K., Shi Y., Burke C. P. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Ltd. 2001. doi: 10.1002/047084289x.rp246.pub3
45. Spiro M. The standard potential of the peroxosulphate/sulphate couple. *Electrochimica Acta*. 1979. 24 (3). 313-314. doi: 10.1016/0013-4686(79)85051-3.
46. Turner, L. K. (1963). Sulphoxides of the Phenothiazine Drugs. *Journal of the Forensic Science Society*, 4(1), 39–49. doi:10.1016/s0015-7368(63)70145-9

ПРИЛОЖЕНИЯ

SCI-CONF.COM.UA

EURASIAN SCIENTIFIC DISCUSSIONS



**PROCEEDINGS OF XI INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
NOVEMBER 21-23, 2022**

**BARCELONA
2022**

EURASIAN SCIENTIFIC DISCUSSIONS

Proceedings of XI International Scientific and Practical Conference

Barcelona, Spain

21-23 November 2022

Barcelona, Spain

2022

Продолжение приложения А**UDC 001.1**

The 11th International scientific and practical conference “Eurasian scientific discussions” (November 21-23, 2022) Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2022. 553 p.

ISBN 978-84-15927-32-7

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Eurasian scientific discussions. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing, Barcelona, Spain. 2022. Pp. 21-27. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-eurasian-scientific-discussions-21-23-11-2022-barselona-ispantiya-arhiv/>.

Editor**Komarytsky M.L.**

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: barca@sci-conf.com.ua

homepage: <https://sci-conf.com.ua>

©2022 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2022 Barca Academy Publishing ®

©2022 Authors of the articles

PHARMACEUTICAL SCIENCES

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ АЛІМЕМАЗИНУ ТАРТРАТУ У ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ У ВИГЛЯДІ ЙОГО СУЛЬФОКСИДУ

Яременко Віталій Дмитрович,

к.ф.н., доцент

Блажесвський Микола Євстахійович,

д.хім.н., професор

Белге Алітуг,

студент

Національного фармацевтичного університету

м. Харків, Україна

Вступ. Впродовж останніх десятиліть спостерігається тенденція до збільшення поширеності психогенних захворювань, таких як невроз та інші захворювання з нерізко вираженими порушеннями психічної діяльності, виникнення, перебіг, компенсація та декомпенсація яких визначаються переважно психогенними факторами. Серед препаратів, що використовуються для лікування подібних захворювань, показав свою ефективність алімемазину (син. тримепразину) тартрат (ALZ) (рис. 1).

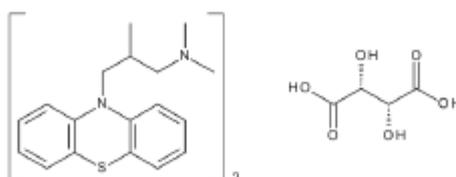


Рис. 1 Хімічна формула Алімемазину (Тримепразину) тартрату

Вперше препарат був синтезований 1958 р. у Франції. Належить до аліфатичних похідних фентіазину. За хімічною структурою близький до

Продолжение приложения А

прометазину та левомепромазину. Від прометазину відрізняється наявністю додаткової метиленої групи (CH_2) у бічному ланцюгу, а від левомепромазину відсутністю групи OCH_3 у положенні 2 фентіазинового ядра.

Алімемазин (Тримепразин, торгові назви Терален, Тераліджен) антипсихотичний препарат, що має антигістамінну, спазмолітичну, дофамінблокуючу та помірну α -адреноблокуючу дію; також йому притаманна протиблювотна, снодійна, седативна та протикашльова дія.

Фармакологічно займає проміжне місце між прометазиним протигістамінним препаратом з седативною активністю, та антипсихотичним препаратом хлорпромазином. Більш активний за антигістамінною та седативною дією, ніж прометазин, і має властивості, характерні для хлорпромазину та інших фентіазинових нейролептиків. Порівняно з хлорпромазином виявляє менш виражену адреноблокуючу дію; має слабку холінолітичну активність.

Британська Фармакопея для визначення ALZ у чистому вигляді рекомендує використовувати метод ацидиметрії в неводному середовищі з встановленням кінця титрування потенціометрично, в той час як вона рекомендувала використовувати метод дериватизаційної спектрофотометрії для кількісного визначення вмісту ALZ (у вигляді відповідного сульфоксиду, отриманого за посередництвом як дериватизуючого реагента пероксиоцтової кислоти) як у пероральному розчині, так і у пігулках алімемазину тартрату.

Загалом аналітичні методики кількісного визначення алімемаїну не цілком досконалі, вимагають використання, одержуваного *in situ*, нестійкого з подразнюючим запахом окисника – розчину пероксиоцтової кислоти, а також токсичних розчинників, що порушує основні принципи зеленої хімії.

Тому актуальним завданням є розроблення нових простих, достатньо точних та швидких методик кількісного визначення алімемазину тартрату у лікарських препаратах з використанням нових аналітичних реагентів.

Мета роботи. Опрацювання простого, достатньо точного та вибіркового, а також економічно вигідного методу визначення алімемазину тартрату в

Продолжение приложения А

пероральному 4% розчині, а також у пігулках по 5 мг з використанням як окисника-дериватизатора – калій кароата (KHSO_5), у вигляді стійкої потрійної калійної солі – Оксону®.

Матеріали та методи. Субстанція алімемазину (Тримепразину) тартрат, (2R,3R)-2,3-дигідроксибутандіоат (2:1) (Рис. 1). Містить 99,0 % алімемазину тартрату ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}_2$) \cdot $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ у перерахунку на суху речовину.

Алімемазину пігулки по 5 мг, вкр. обол. (ТЕРАЛІДЖЕН ВАЛЕНТА АТ "Валента Фарм") серія 1700920. Середня маса табл. - 0,1675 г. Одна пігулка містить: алімемазину тартрат (активна речовина) – 5,0 мг; *допоміжні речовини*: лактоза моногідрат – 73,4 мг, целюлоза мікрокристалічна – 60,8 мг, крохмаль желатинізований – 16,0 мг, кремнію діоксид колоїдний (аеросил) – 1,6 мг, магнію стеарат 1,6 мг та ін. (Табл. 1).

Таблиця 1

Результати аналізу пігулок Тераліджен Валента, покритих плівковою оболонкою по 5 мг за запропонованою методикою ($n = 5$; $P = 0,95$)

Визначувана речовина/ - аналізований препарат	Знайдено ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), мг/піг.	RSD, %	Дані сертифікату (μ^*) мг на одну пігулку	$\frac{(\bar{x} - \mu)}{\mu^*} 100$ (%)
Алімемазину тартрат/ – Тераліджен® Валента, пігулки, вкриті оболонкою, 5 мг, No. 20 у блістерах; серія 1700920	4.98±0.13 (99.60±2.60 %)	2,1	5.00	- 0.40

* Дані офіційного методу за Бр Ф, μ

Терален 4% Алімемазину (тартрату) оральний розчин (краплі) 30 мл. *Склад*: алімемазину тартрат – 5 г (кількісно відповідає 4 г алімемазину основи), 100 мл; *допоміжні речовини*: пропіл-*n*-гідроксибензоат (Е 216), мети л-*n*-гідроксибензоат (Е 218), червоний кошениль А (Е 124), розчин цукрози, етанол (вміст 10,7% (v/v). Виробник: LABORATOIRE X.O (Франція) (Рис. 2).

Продолжение приложения А

Таблиця 2

Результати кількісного визначення вмісту АЛІМЕМАЗИНУ в оральному розчині (краплях) Терален 4% (у перерахунку на алімемазин- основу) 30 мл

Взято для аналізу розчину	Знайдено, алімемазину основи	Характеристики статистичної обробки результатів
	%	
1,00 мл (3,96 %)* розчину крапель Терален, 4% виробництва LABORATOIRE X.O (Франція); № серія: 6K0331	3,84	P=0,95 $\bar{x} = 3,91\%$ (97.75±1.73) % (відн.) S = 0,069 $\Delta\bar{x} = 0,0638$ RSD = 1,76 % $\delta^* = - 1,26 \%$
	3,91	
	3,92	
	3,88	
	3,82	
	3,99	
	4,00	

*Розрахунок здійснений за даними Сертифіката аналізу (Ph Eur 9). Згідно з Сертифікатом аналізу середнє значення вмісту в препараті алімемазину основи) становило 3,96 % (допуски - не менше 3,8 і не більше 4,2 %, тобто 95-105 %).

Калій гідрогенпероксомоносульфат (KHSO₅, калій кароат) у вигляді стійкої потрійної калійної солі 2KHSO₅ KHSO₄ K₂SO₄ (Оксон®).

Використовували метод диференціальної спектрофотометрії. Реєстрацію спектрів продуктів окиснення алімемазину, а також вимірювання світлопоглинання розчинів здійснювали в кварцовій кюветі на 1 см на Спектрофотометрі Evolution 60S UV-Visible Spectrophotometer Thermo-Scientific (USA).

Результати та обговорення. Нами вперше встановлено, що препарат можна кількісно визначити диференціальним спектрофотометричним методом, заснованим на поглинанні сульфоксидного похідного (добутого за допомогою кароату) по відношенню до поглинання розчину недериватизованого (тобто інтактного) препарату. Сульфоксидне похідне утворюється швидко (час спостереження 2 хв) і кількісно при кімнатній температурі при додаванні розчину калій кароату.

Продолжение приложения А

Схема процесу окиснення алімемазину калій кароатом наведена на рис. 2. Ультрафіолетовий спектр поглинання алімемазину сульфоксиду представлений на рис. 3. Молярний коефіцієнт світлопоглинання ϵ (л моль⁻¹ см⁻¹) при $\lambda_{\text{max}}=342$ нм у 0,1 моль/л розчині H₂SO₄ (нахил концентраційної залежності поглинання для сульфоксиду тримепразину основи) становить 5240 (Рис. 4).

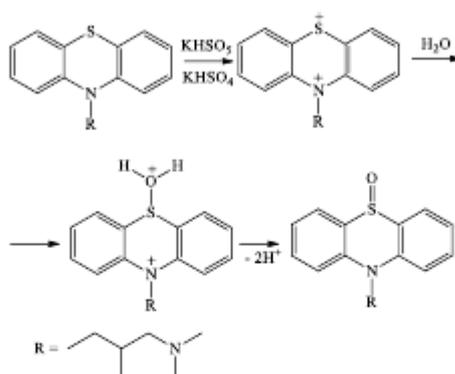


Рис. 2 Схема процесу окиснення алімемазину калій кароатом

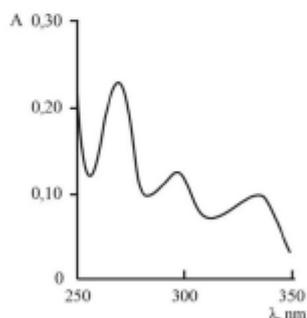


Рис. 3 Ультрафіолетовий спектр поглинання алімемазину сульфоксиду.

6 мкг/мл. 0,1 моль/л H₂SO₄

Продукт, утворений реакцією алімемазину тартрату з окиснюючим реагентом в умовах аналізу, був підтверджений як сульфоксид тримепразину шляхом порівняння його значень R_f у двох системах розчинників та його спектру поглинання в ультрафіолетовій ділянці з таким для справжнього зразка тримепразину сульфоксиду.

Продолжение приложения А

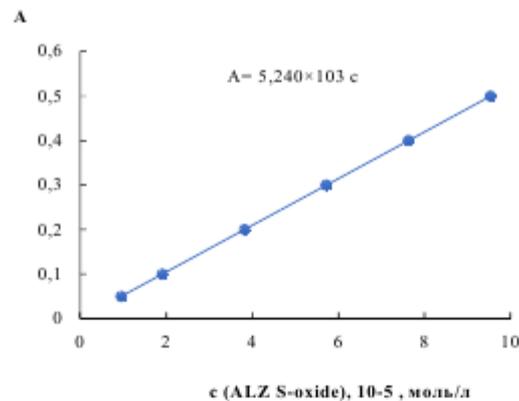


Рис. 4 Залежність різниці поглинання (ΔA) від концентрації алімемазину тартрату ($C_{18}H_{22}N_2SO$). $0,1$ моль/л H_2SO_4

Специфічність. Встановлено, що низка допоміжних речовин, а також продукти розкладення препарату – тримепразину сульфоксид та тримепразину сульфон, в умовах аналізу давали нульову різницю в абсорбції, а отже, не заважають аналізу.

УФ-спектрофотометричне визначення сульфоксиду виявилось більш надійним та вибірковим методом. Розроблений метод кількісного визначення дозволяє визначати алімемазину тартрат в інтервалі концентрацій $0,5$ - 40 мкг/мл. Межа кількісного визначення, LOQ (10S) становить $0,5$ мкг/мл. Розроблено нову спектрофотометричну методику та продемонстровано можливість кількісного визначення алімемазину в оральних краплях та пігулках. $RSD \leq 2\%$; $(\bar{x} - \mu) 100\% / \mu < RSD$. μ - дані кількісного визначення референс-методом, наведені у Сертифікаті якості.

Висновки. Розроблені оригінальні методики та показана можливість кількісного визначення алімемазину гідротартрату у пігулках Тераліджен по 5 мг та розчині Терален 4% методом непрямої (дериватизаційної) спектрофотометрії з використанням як окисника оксону. $RSD \leq 2\%$.





**МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE**

**СТАН ТА ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ
НАУКИ, ОСВІТИ І СУСПІЛЬСТВА**

**STATUS AND TRENDS IN THE DEVELOPMENT
OF SCIENCE, EDUCATION AND SOCIETY**

**Збірник тез доповідей
Book of abstracts**



**7 червня 2022 р.
June 7, 2022**

**м. Полтава, Україна
Poltava, Ukraine**





**МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА
КОНФЕРЕНЦІЯ
INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL
CONFERENCE**

**СТАН ТА ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ
НАУКИ, ОСВІТИ І СУСПІЛЬСТВА**

**STATUS AND TRENDS IN THE DEVELOPMENT
OF SCIENCE, EDUCATION AND SOCIETY**

**Збірник тез доповідей
Book of abstracts**

**7 червня 2022 р.
June 7, 2022**

**м. Полтава, Україна
Poltava, Ukraine**



Продолжение приложения В

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
«Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства»

УДК 33

ББК 65

Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції (Полтава, 7 червня 2022 р.). Полтава: ЦФЕНД, 2022. 61 с.

У збірнику тез доповідей представлено матеріали учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства» з:

Бердянський державний педагогічний університет
Буковинський державний медичний університет
Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського
Волинський національний університет імені Лесі Українки
ВСП «Волинський фаховий коледж Національного університету харчових технологій»
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Івано-Франківський національний медичний університет
Київський національний університет будівництва і архітектури
Криворізький державний педагогічний університет
Львівська національна академія мистецтв
Львівська Академія національного авіаційного університету
Національний авіаційний університет
Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова
Національний університет «Запорізька політехніка»
Національний університет «Львівська політехніка»
Національний університет «Одеська політехніка»
Національний університет біоресурсів та природокористування України
Національний фармацевтичний університет

У збірнику тез доповідей висвітлюються результати наукових досліджень з актуальних питань науки, освіти і суспільства.

Тематика конференції охоплює актуальні проблеми: педагогічних наук; філологічних наук; архітектури та мистецтвознавства; економічних наук; психологічних наук; медичних наук; фармацевтичних наук; біологічних наук; ветеринарних наук; технічних наук; історичних наук; соціологічних наук; соціальних комунікацій.

Видання розраховане на науковців, викладачів, працівників органів державного управління, студентів вищих навчальних закладів, аспірантів, докторантів, працівників державного сектору економіки та суб'єктів підприємницької діяльності.



© Автори тез, 2022

© Центр фінансово-економічних наукових досліджень, 2022

Офіційний сайт: <http://www.economics.in.ua>

Продолжение приложения В

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
«Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства»

СЕКЦІЯ 4. ЕКОНОМІЧНІ НАУКИ	
SECTION 4. ECONOMIC SCIENCES	30
<i>Костюк О. С., Солодуха З. І.</i>	
ПРОМИСЛОВИЙ МАРКЕТИНГ ЯК МАРКЕТИНГ В2В У ІНДУСТРІЇ ШОУ-БІЗНЕСУ	30
СЕКЦІЯ 5. МЕДИЧНІ НАУКИ	
SECTION 5. MEDICAL SCIENCES	33
<i>Akentieva S. O.</i>	
ROLE OF UNSUPERVISED WORK IN TRAINING INTERNS ON THE SPECIALTY «ANESTHESIOLOGY»	33
СЕКЦІЯ 6. БІОЛОГІЧНІ НАУКИ	
SECTION 6. BIOLOGICAL SCIENCES	35
<i>Парцей Х. Ю., Ерстєнюк Г. М.</i>	
ВМІСТ РІЗНИХ ФОРМ ГЕМОГЛОБІНУ В ЕРИТРОЦИТАХ ЩУРІВ ЗА УМОВИ СПОЖИВАННЯ ЕНЕРГОНАПОЮ	35
СЕКЦІЯ 7. ВЕТЕРИНАРНІ НАУКИ	
SECTION 7. VETERINARY SCIENCES	37
<i>Бородина В. І., Матвійчук А. О., Жилєва О. О.</i>	
ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРИГНІЧЕННЯ СТАТЕВОЇ ФУНКЦІЇ НА СТАН ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ КІШОК	37
СЕКЦІЯ 8. ТЕХНІЧНІ НАУКИ	
SECTION 8. TECHNICAL SCIENCES	39
<i>Рашиківський В. П., Русан І. В., Горбатюк С. В.</i>	
ФОРМУВАННЯ ПАРКУ МЕХАНІЗАЦІЇ ДЛЯ ВИКОНАННЯ ДЕМОНТАЖНИХ РОБІТ НА БУДІВЕЛЬНИХ ОБ'ЄКТАХ	39
СЕКЦІЯ 9. ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ	
SECTION 9. PHARMACEUTICAL SCIENCES	42
<i>Belge Alptug, Blazheyevskiy Mykola, Kryskiv Oleg</i>	
DETERMINATION OF TRIMEPRAZINE BY DEFERENTIAL SPECTROPHOTOMETRY BASED UPON THE ABSORBANCE OF ITS SULPHOXIDE	42
СЕКЦІЯ 10. ПСИХОЛОГІЧНІ НАУКИ	
SECTION 10. PSYCHOLOGICAL SCIENCES	45
<i>Сагань Є. С.</i>	
СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВІД НАСЛІДКІВ ВІЙНИ	45

Продолжение приложения В

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
«Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства»

СЕКЦІЯ 9
SECTION 9



ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ
PHARMACEUTICAL SCIENCES

Belge Alptug

Student,

National University of Pharmacy,

Blazheyevskiy Mykola

Dr. chem. sci., prof., inorganic and
physical chemistry department,

National University of Pharmacy,

Kryskiv Oleg

Cand. pharm. sci., doc., inorganic
and physical chemistry department,
National University of Pharmacy

**DETERMINATION OF TRIMEPRAZINE BY
DEFERENTIAL SPECTROPHOTOMETRY BASED
UPON THE ABSORBANCE OF ITS SULPHOXIDE**

Trimeprazine (also known as Alimemazine) is a tricyclic antihistamine, similar in structure to the phenothiazine antipsychotics, but differing in the ring-substitution and chain characteristics. Unlike the other drugs in this class, trimeprazine is not used clinically as an anti-psychotic. Alimemazine is an antihistamine agent used to prevent and relieve allergic conditions which cause pruritus and other allergic skin conditions, including urticaria. Used to prevent and relieve allergic conditions which cause pruritus (itching) and urticaria (some allergic skin reactions) [1].

The vital importance of this drug prompted the development of many analytical methods for its determination. Apart from the official methods based on non-aqueous titrimetry and direct UV-spectrophotometry, a variety of spectrophotometric methods are based on oxidation reactions yielding intensely coloured radical cations have also been employed [2]. However, it is known that stability of color cation radical depends mainly on the oxidation agent used. In the case of a strong oxidant, the color of radical disappears quickly due to the second step of reaction

Продолжение приложения В

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
«Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства»

which leads to the formation of a colorless sulfoxide. This effect can result in the decrease of sensitivity of assay and reproducibility. Also, some of these methods have some disadvantages, such as a high acidic medium and others don't have sufficiently high sensitivity and require a very long heating time [2].

The drug can be determined by a difference spectrophotometric technique based upon the absorbance of the sulphoxide derivative of the drug relative to the absorbance of a solution of the underivatized drug. The sulphoxide derivative is formed rapidly and quantitatively at room temperature by the addition of a solution potassium peroxymonosulfate (it is the potassium salt of peroxymonosulfuric acid) in the form of "OXONE", which is a triple compound $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$. "OXONE" is a registered trademark of Du Pont Oxone has a longer shelf life than potassium peroxymonosulfate [3]. White, water-soluble solid, oxone loses <1% of its oxidative power in a month. The standard electrode potential for potassium peroxymonosulfate is +1.81 V with a half reaction generating the hydrogen sulfate (pH = 0) [4]. The difference absorbance of the solutions is proportional to the concentration of the phenothiazine drug in the preparation and is specific for the intact drug in the presence of oxidative and photochemical decomposition products, colouring and flavouring agents, excipients and most co-formulated drugs. The molar extinction coefficient as the slope of the absorbance vs. concentration plot. Molar absorption coefficient $\varepsilon(\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$ at $\lambda_{\text{max}} = 342 \text{ nm}$ for Trimeprazine Sulphoxide in 0.1 mol L^{-1} solution H_2SO_4 (the slope of the absorbance vs. concentration plot) was 9650. The UV spectroscopic detection of the sulfoxide proved to be a more robust and sensitive method. The elaborated method allowed the determination of Trimeprazine tartrate in the concentration range of 0.5-40 $\mu\text{g/mL}$. The limit of quantification, LOQ (10S) is 0.5 $\mu\text{g/mL}$. A new spectrophotometric technique was developed and the possibility of quantitative determination of Trimeprazine in bulk drug and in tablets was demonstrated. $\text{RSD} \leq 2 \%$; $(\bar{X} - \mu) 100 \%/ \mu < \text{RSD}$.

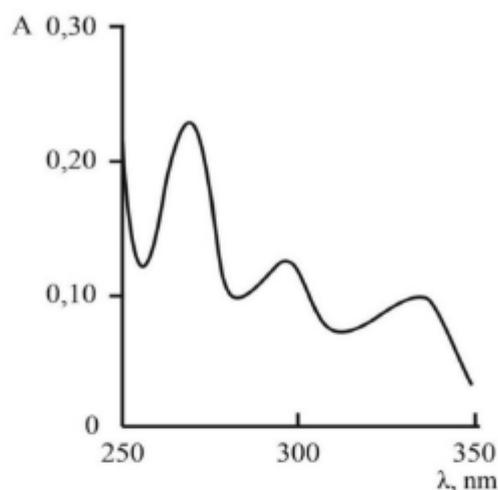


Fig. Ultraviolet absorption spectra of Trimeprazine Sulphoxide. 5 µg/ml.

A fairly sensitive spectrophotometric method for the determination of Trimeprazine has been developed and appropriately validated. The method is simpler, faster and more sensitive than many spectrophotometric methods proposed earlier. The results of analysis of authentic samples and bulk drugs reveal that the method is both accurate and precise.

References

1. Taurand G. Phenothiazine and Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000). doi: 10.1002/14356007.a19_387.
2. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuzmicka L., Karpinska J., Mielech-Łukasiewicz K. Efficient Oxidizing Agents for Determination of 2,10-Disubstituted Phenothiazines *Anal. Sci.* 2005. 21(10). 1149-1153.
3. Crandall J. K., Shi Y., Burke C. P., Buckley B. R. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Ltd. 2001. doi: 10.1002/047084289x.rp246.pub3.
4. Spiro M. The standard potential of the peroxosulphate/sulphate couple. *Electrochimica Acta.* 1979. 24 (3). 313-314. doi: 10.1016/0013-4686(79)85051-3.

Продолжение приложения В

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції
«Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства»

НАУКОВЕ ВИДАННЯ**СТАН ТА ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ
НАУКИ, ОСВІТИ І СУСПІЛЬСТВА**

**Збірник тез доповідей Міжнародної
науково-практичної конференції
(7 червня 2022 р.)**

Українською, англійською та російською мовами

Відповідальний за випуск: Загородний І. Д.

Технічний редактор: Нестеренко В. О.

Художній редактор: Михайленко К. В.

Коректор: Остаповець Н. М.

Дизайнери й верстальники: Артеменко А. А, Григоренко Л. О.

Підписано до друку 07.06.2022 р. Формат 60x90/16

Папір офсетний. Друк – ризографія. Умовн. друк. арк. 4,3

Гарнітура Times New Roman.

Наклад 500 примірників. Зам. № 17295

Надруковано у ФОП Сидоренко А. В.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія В01 № 710364 від 07.01.2007 р.

36000, м. Полтава, вул. Дмитра Коряка, 3

Всі права захищені.

Відповідальність за зміст матеріалів несуть автори.

Редакційна колегія може не поділяти думок авторів.



Офіційний сайт: <http://www.economics.in.ua>



CENTER FOR FINANCIAL-ECONOMIC RESEARCH
ЦЕНТР ФІНАНСОВО-ЕКОНОМІЧНИХ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

CERTIFICATE OF PARTICIPATION СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

підтверджує, що

Belge Alptug

взяв участь у роботі Міжнародної науково-практичної конференції
«Стан та тенденції розвитку науки, освіти і суспільства»

International scientific-practical conference
«Status and trends in the development of science, education and society»

Загальна кількість академічних годин: 6 год
(0,2 кредита ECTS)

Директор Центру фінансово-економічних наукових досліджень

Щербак В. Д.

7 червня 2022 р.
June 7, 2022

м. Полтава, Україна
Poltava, Ukraine

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра медицинской химии
Степень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедры

Лина ПЕРЕХОДА

(Имя ФАМИЛИЯ)
«22» августа 2022 года

ЗАДАНИЕ

НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Алптуга БЕЛГЕ

1. Тема квалификационной работы: «Использование метода спектрофотометрии для количественного определения алимемазина в виде сульфоксида»
руководитель квалификационной работы: Виталий Яременко, к.фарм.н., доцент

утвержденный приказом НФаУ от «06» лютого 2023 року № 35

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023г.

3. Исходные данные к квалификационной работе: литературные данные и фармакопейные статьи по субстанции Этопропазина гидрохлорида, таблеткам по 50 мг (в виде этопропазина гидрохлорида); методы идентификации указанной субстанции и методы количественного определения; исходные данные по калий кароату.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые нужно разработать): изучить спектрофотометрические характеристики алимемазина сульфоксида, полученного с помощью $KHSO_5$; установить оптимальные условия количественного определения, разработать методики количественного определения алимемазина тартрата в таблетках Тералиджен® по 5 мг и каплях «Герален» 4% методом дифференциальной спектрофотометрии с помощью калий кароата, провести статистическую обработку результатов анализа.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 2, рисунков – 7, литературных источников - 46.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Виталий ЯРЕМЕНКО, доцент учреждения высшего образования кафедры медицинской химии	15.09.2022 г.	15.09.2022 г.
2	Виталий ЯРЕМЕНКО, доцент учреждения высшего образования кафедры медицинской химии	15.11.2022 г.	15.11.2022 г.
3	Виталий ЯРЕМЕНКО, доцент учреждения высшего образования кафедры медицинской химии	02.02.2022 г.	02.02.2022 г.

7. Дата выдачи задания: «22» августа 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Свойства, применение и методы анализа алимемазина тартрата (литературный обзор)	сентябрь-октябрь 2022	выполнено
2	Приготовление растворов, методики анализа, обоснование выбора метода исследования	сентябрь-октябрь 2022	выполнено
3	Изучение спектральных характеристик продукта S-окисления, установление оптимальных условий количественного взаимодействия	ноябрь-декабрь 2022	выполнено
4	Разработка методики количественного определения алимемазина тартрата в таблетках Тералиджен® по 5 мг и каплях «Герален» 4% методом дифференциальной спектрофотометрии. Статистическая обработка результатов анализа	декабрь-январь 2023	выполнено
5	Оформление работы	февраль-апрель 2023	выполнено
6	Подача работы в ГЭК	апрель 2023	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Алптуг БЕЛГЕ

Руководитель квалификационной работы _____ Виталий ЯРЕМЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі медичної хімії			
Белге Алптуг	Застосування методу спектрофотометрії для кількісного визначення алімемазину у вигляді сульфоксиду	Application of the spectrophotometry method for quantitative determination of alimemazine in the form of sulfoxide	доц. Яременко В.Д. проф. Колісник С.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112624 від « 26 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Белге Алптуг, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Застосування методу спектрофотометрії для кількісного визначення алімемазину у вигляді сульфоксиду / Application of the spectrophotometry method for quantitative determination of alimemazine in the form of sulfoxide», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

28%

26%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу магистерской степени высшего образования специальности: 226 Фармация, промышленная фармация

Алптуга БЕЛГЕ

на тему: «Использование метода спектрофотометрии для количественного определения алимемазина в виде сульфоксида»

Актуальность темы. Производное фенотиазина, Алимемазин – антипсихотический препарат, обладающий антигистаминным, спазмолитическим, дофаминблокирующим и умеренным α -адреноблокирующим действием. Для определения содержания основного вещества в субстанции Алимемазина Британская Фармакопея рекомендует использовать метод ацидиметрии в неводной среде, в то время как она рекомендовала для количественного определения содержания АРІ таблетках Алимемазина тартрата использовать метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватизирующего агента. В общем, аналитические методики количественного определения Алимемазина не вполне совершенны, требуют использования, получаемого *in situ*, неустойчивого окислителя – раствора перуксусной кислоты, а также токсичных растворителей, что нарушает основные принципы «зеленой химии». Поэтому актуальной задачей является разработка новых простых, достаточно точных и быстрых методик количественного определения Алимемазина тартрата в лекарственных препаратах (таблетках и растворе (каплях)) с использованием новых аналитических реагентов.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Сделанные в результате выполнения работы выводы основаны на экспериментально полученных данных, результаты аналитических определений статистически обработаны согласно рекомендаций ГФУ, а сделанные рекомендации могут быть использованы в практике фармацевтического анализа.

Оценка работы. Исходя из научной новизны полученных результатов, их значения для практики, а также надлежащего оформления выполненной работы, соответствия выводов поставленной цели и апробации результатов считаю, что работа заслуживает оценки «отлично».

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Данная работа по объему, научному и теоретическому уровню, полученным результатам соответствует требованиям, предъявляемым к квалификационным, работам и может быть представлена к защите.

Научный руководитель
«05» квітня 2023 р.

Виталий ЯРЕМЕНКО

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Алптуга БЕЛГЕ

на тему: «Использование метода спектрофотометрии для количественного определения алимемазина в виде сульфоксида»

Актуальность темы. Алимемазін (тримепразин, торговые названия Терален, Тералиджен) — антипсихотический препарат, обладающий антигистаминным, спазмолитическим, дофаминблокирующим и умеренным α -адреноблокирующим действием; также оказывает противорвотное, снотворное, седативное и противокашлевое действие. Относится к алифатическим производным фенотиазина. По химической структуре близок к прометазину и левомепромазину. Британская Фармакопея для определения алимемазина в чистом виде рекомендует использовать метод ацидиметрии в неводной среде с установлением конца титрования потенциометрически, в то время как она рекомендовала использовать метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватирующего агента для анализа таблеток Алимемазина тартрата. Обзор литературы показывает, что в общем, аналитические методики количественного определения Алимемаина не вполне совершенны, требуют использования, получаемого *in situ*, неустойчивого окислителя – раствора перуксусной кислоты, а также токсичных растворителей. Поэтому актуальной задачей является разработка новых достаточно избирательных и отвечающих требованиям принципу «зеленая химия» методик количественного определения Алимемазина тартрата в лекарственных препаратах методом непрямой спектрофотометрии с использованием новых аналитических реагентов.

Теоретический уровень работы. Достаточно высокий, на основании результатов исследования спектрофотометрических характеристик продукта S-оксидирования алимемазина с использованием в качестве нового аналитического реагента калий кароата в виде Оксона оптимизированы условия выполнения анализа.

Предложения автора по теме исследования. Предлагается количественное определение алимемазина выполнять по продукту реакции S-оксидирования, полученного с помощью калий кароата, методом дифференциальной (разностной) спектрофотометрии.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Предложенные методики количественного определения алимемазина тартрата в таблетках Тералиджен® по 5 мг и каплях «Терален» 4% методом дифференциальной спектрофотометрии с применением KHSO_5 как аналитического реагента могут быть использованы для разработки АНД на

лекарственные препараты, а также в практике государственных лабораторий по контролю качества лекарственных средств и центральных заводских лабораторий фармацевтических предприятий.

Недостатки работы. Очень детально описаны фармакопейные методики анализа.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа выполнена на высоком научном уровне и оформлена по правилам «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті» ПОЛ Ф2.2-32-025 от 26.08.2021 р. Содержит научную новизну, которая состоит в том, что впервые в практике фармацевтического анализа как аналитический реагент на алимемазина тартрат предложен калий гидрогенпероксомоносульфат в виде устойчивой калиевой тройной соли, и имеет важное практическое значение.

Рецензент _____

проф. Сергей КОЛЕСНИК

«10» апреля 2023 г.

ВИТЯГ

**з протоколу засідання кафедри медичної хімії
№ 10 від 15 квітня 2023 р.**

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ,
доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ,
доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита
СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету підготовки іноземних громадян, Фм18(5.0д)ин-02 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Алптуга БЕЛГЕ на тему: «Использование метода спектрофотометрии для количественного определения алимемазина в виде сульфоксида».

СЛУХАЛИ:

доповідь здобувача вищої освіти факультету підготовки іноземних громадян, Фм18(5.0д)ин-02 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Алптуга БЕЛГЕ на тему: «Использование метода спектрофотометрии для количественного определения алимемазина в виде сульфоксида», керівник - доцент кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Віталій ЯРЕМЕНКО.

УХВАЛИЛИ:

рекомендувати кваліфікаційну роботу Алптуга БЕЛГЕ до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Алптуг БЕЛГЕ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Использование метода спектрофотометрии для количественного определения алимемазина в виде сульфоксида».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Алптуг БЕЛГЕ виконав роботу за обсягом, науковим і теоретичним рівнем та отриманими результатами що відповідає вимогам, які пред'являються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

Віталій ЯРЕМЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Алптуг БЕЛГЕ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена

в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, проф.

_____ / Олег ШПИЧАК