

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра медицинской химии**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РОБОТА**  
на тему: «**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕКВИТАЗИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЛИЙ  
КАРОАТА**»

**Выполнил:** соискатель высшего образования  
группы Фм18(5,0д)і-04  
специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация  
Аюб ФАВЗИ

**Руководитель:** ассистент кафедры медицинской  
химии, к.фарм.н. Елена Бевз

**Рецензент** доцент кафедры фармацевтической химии,  
к.фарм.н., доцент Наталья ГАРНАЯ

## АННОТАЦИЯ

В ходе работы разработана методика непрямой спектрофотометрии количественного определения меквитазина, в основу которой положена предварительная реакция препарата с калия кароатом и образование соответствующего сульфоксида. валификационная работа состоит из введения, трех разделов, общих выводов, перечня литературы, изложена на 43 страницах, проиллюстрирована 1 таблицей, 8 рисунками, содержит 38 источников литературы.

*Ключевые слова:* меквитазин, спектрофотометрия, S-окисидирование, калий кароат

## ANNOTATION

During the work, a method was developed for indirect spectrophotometry for the quantitative determination of mequitazine, which is based on the preliminary reaction of the drug with potassium caroate and the formation of the corresponding sulfoxide. the qualification work consists of an introduction, three sections, general conclusions, a list of references, presented on 43 pages, illustrated by 1 table, 8 figures, contains 38 sources of literature.

*Keywords:* mequitazine, spectrophotometry, S-oxidation, potassium caroate

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>РАЗДЕЛ I МЕКВИТАЗИН: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Меквитазин. Общая характеристика .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Метод синтеза .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.1 Физико-химические свойства Меквитазина основания....</b>	<b>20</b>
<b>1.3 Методы количественного определения Меквитазина .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.1 Титриметрические методы .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.2 Спектрофотометрические методы .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.3 Хроматографические методы анализа .....</b>	<b>24</b>
<b>1.3.4 Газовая хроматография.....</b>	<b>26</b>
<b>Выводы к разделу I .....</b>	<b>27</b>
<b>РАЗДЕЛ II ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1 Материалы и методы .....</b>	<b>28</b>
<b>Выводы к разделу II .....</b>	<b>33</b>
<b>РАЗДЕЛ III РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕКВИТАЗИНА В ТАБЛЕТКАХ «ПРИМАЛАН» по 10 мг .....</b>	<b>35</b>
<b>Выводы к разделу III.....</b>	<b>41</b>
<b>ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....</b>	<b>48</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>44</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>47</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Фармакопея Японии (Japanese Pharmacopoeia)	JP
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, $\text{KHSO}_5$	калий кароат
Меквитазин	MQ
Рабочий стандартный образец	PCO

## ВВЕДЕНИЕ

*Актуальность темы.* Среди препаратов, используемых для лечения аллергических заболеваний и ринита, показал свою эффективность Меквитазин. Меквитазин (торговое название Primalan) является антагонистом  $H_1$  и антихолинергическим средством химического класса фенотиазинов. Он был запатентован в 1969 г. и начал использоваться в медицине с 1976 г.

Японская Фармакопея для определения Меквитазина в чистом виде рекомендует использовать метод ацидиметрии в неводной среде с установлением конца титрования потенциометрически, в то время как она рекомендовала использовать для анализа таблеток метод *прямой спектрофотометрии* с использованием в качестве растворителя метанол после предварительного изолирования Меквитазина основания от вспомогательных веществ.

В общем аналитические методики количественного определения Меквитазина не вполне совершенны, требуют использования токсичных растворителей, что нарушает основные принципы «зеленой химии».

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

*Цель исследования.* Разработка простого, достаточно точного и избирательного, а также экономически выгодного и безопасного метода определения Меквитазина в таблетках по 10 мг с использованием в качестве окислителя *калий кароата* в виде устойчивой тройной калиевой соли  $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$  (оксон).

*Заданиями работы* является химико-аналитическое изучение реакции S-оксидирования *Меквитазина* калий кароатом в кислой среде:

1. Оптимизация условий протекания реакции S-оксидирования Меквитазина калий кароатом с целью использования в химическом анализе.

2. Установление спектральных характеристик продукта окисления Меквитазина калий кароатом в 0,1 М растворе хлоридной кислоты.

3. Идентификация продукта реакции окисления Меквитазина калий кароатом.

4. Разработка методики количественного определения Меквитазина в таблетках по 10 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом дифференциальной спектрофотометрии.

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

**Предмет исследования.** Изучение реакция S-окисления Меквитазина посредством калий кароата в водной среде; количественное определение Меквитазина в таблетках по 10 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом дериватизационной дифференциальной спектрофотометрии.

**Методы исследования.** Метод дифференциальной спектрофотометрии, УФ- спектрофотометрия.

**Практическое значение полученных результатов.** Предложенные методики количественное определение Меквитазина в таблетках по 10 мг с использованием в качестве окислителя калий кароата методом дериватизационной спектрофотометрии 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. Предложенные методики выполнения анализа не требуют применения дорогих приборов, а также токсичных химических реагентов. По скорости выполнения и избирательности разработанные методики анализа более совершенны по сравнению с существующими.

**Элементы научной новизны** заключаются в установлении спектральных характеристик продукта реакции пероксикислотного S-окисления Меквитазина калий кароатом.

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

Впервые в практике фармацевтического анализа как аналитический реагент на Меквитазина предложен калий кароат.

Теоретически обоснована и экспериментально показана возможность количественного определения Меквитазина в виде сульфоксида, полученного по реакции с калий кароатом, методом дифференциальной УФ-СФМ.

***Апробация результатов исследований и публикации.*** Основные научные и практические результаты, изложенные в магистерський работе, были опубликованы в сборнике тезисов докладов международной научно-практической конференции: Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми науки, освіти та суспільства: теорія і практика», Полтава, 16 июня 2022 г. (Blazheyevskiy Mykola, Benzaouia Ayoub Fawzi, Kryskiv Oleg Determination of mequitazine by spectrophotometric method based upon the absorbance of the its sulphoxide derivative. Актуальні проблеми науки, освіти та суспільства: теорія і практика: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції (Полтава, 16 червня 2022 р.). Полтава: ЦФЕНД, 2022. (С.38-40) 54 с.). The 4th International scientific and practical conference “Science and technology: problems, prospects and innovations” (January 18-20, 2023) CPN Publishing Group, Osaka, Japan. 2023. 565 p. (Яременко В.Д., Блажеевский Н.Е., Фавзи Аюб Метод Синтеза Меквитазина (критический обзор литературы). С. 125-131).

***Структура и объем квалификационной работы.*** Квалификационная работа состоит из введения, трех разделов, общих выводов, перечня литературы, изложена на 43 страницах, проиллюстрирована 1 таблицей, 8 рисунками, содержит 38 источников литературы.

## РАЗДЕЛ I

# МЕКВИТАЗИН: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Меквитазин. Общая характеристика

Одним из направлений лечения аллергических заболеваний является применение антигистаминных средств системного действия, что обусловлено существованием гистаминных рецепторов практически во всех тканях и органах человеческого организма. Первые препараты, обладающими антигистаминными свойствами, появились в 1937 году. В настоящее время признано существование антигистаминных средств первого и второго поколения. Также возникают дискуссии о возможности появления препаратов третьего поколения.

Характерной особенностью антигистаминных препаратов первого поколения является широкое влияние на  $H_1$  рецепторы, прохождение через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Эти свойства обуславливают возможность их использования практически при любом проявлении аллергии. К антигистаминных препаратов первого поколения относят, супрастин, тагевил, димедрол, фенистил, фенкарол, диазолин. Широкое применение этих препаратов выявило целый ряд побочных эффектов: сонливость, сухость слизистых, сухость кожи, уменьшение диуреза, снижение быстроты реакции, у мужчин в индивидуальных случаях – снижение подвижности сперматозоидов.

Клиническое проявление антигистаминных препаратов первого поколения обусловлены их основными свойствами: наступление эффекта через 15-20 мин после приема препарата 2-3 раза в день вследствие кратковременного связывания рецепторов, истощение возможности блокировать  $H_1$  рецепторы к 7-10 дню, что обуславливает необходимость смены препарата к этому времени. В то же время такие побочные эффекты как сонливость, сухость кожных покровов и ряд других могут иметь положительное влияние, когда надо уменьшить зуд, мокнутие, произвести успокаивающее действие на нервную систему.

Однако, наличие побочных эффектов, невозможность применения длительными курсами, кратность приема несколько раз в день обусловили необходимость создания антигистаминных препаратов, обладающие более широкими возможностями. В конце 70-тых годов 20 века такие препараты появились в медпрактике. Им было присвоено название антигистаминных препаратов второго поколения. Несомненным преимуществом антигистаминных препаратов второго поколения перед препаратами первого поколения явилась высокая избирательность  $H_1$  рецепторов, невозможность прохождения через гематоэнцефалический барьер, устойчивая связь с  $H_1$  рецепторами. Эти качества, в свою очередь, обусловили такие клинические характеристики антигистаминных препаратов второго поколения, как отсутствие седативного эффекта, кратность приема 1-2 раза в сутки, продолжительность эффективного курса с выше 10 дней (до 3-х месяцев). Наиболее известны среди антигистаминных препаратов второго поколения: кларитин, кларотидин, гисманал, терфенадин, кестин. Промежуточное положение между первым и вторым поколением отводят к затилену, кетотифену.

Однако, вскоре выяснилось, что в ряде случаев антигистаминные препараты второго поколения могут блокировать выходящий из кардиомиоцитов калий, вследствие чего удлиняют интервал QT и имеют выраженное аритмогенное действие. Нельзя забывать, что побочные эффекты возникают не только как прямой результат побочного действия антигистаминного препарата второго поколения, но и как проявление взаимодействия лекарственных средств при одновременном их употреблении. В этом отношении опасен одновременный прием антигистаминных препаратов второго поколения и таких средств, как эритромицин, кларитромицин, циметидин, кетоконазол.

Ввиду минимальности таких эффектов по-прежнему широко и с успехом применяются кларитин, кларотидин, кестин.

В 90-тые года 20 века продолжились поиски антигистаминных средств, оказывающих минимальные побочные эффекты. Появились препараты третьего поколения. Отличительной чертой их является тот факт, что они представляют собой конечный фармакологический продукт – активный метаболит, в то время

как другие антигистаминные препараты оказывают лечебное действие в виде сложных химических соединений. Вопрос принадлежности препаратов к третьему поколению оспаривается, ряд авторов относят к ним телфаст и зиртек.

Бурное развитие фармакологии и фармацевтической промышленности в мире принесло на рынок лекарств множество новых названий. Среди антигистаминных препаратов нашли свою нишу разнообразные модификации уже известных средств, а также новые препараты, обладающие рядом преимуществ перед существующими. Среди них получили известность лоратин, зриус. Одним из ярких представителей новых антигистаминных препаратов явился Прималан.

Прималан (Меквитазин) международное патентованное название, фирма производитель «АО Пьер Фабр», Франция. Активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) препарата является Меквитазин, вспомогательные вещества – *крахмал, лактоза моногидрат, магния стеарат, гуммиарабик, коллоидный диоксид кремния, тальк, натрия карбоксиметилкрахмал.*

Прималан является неседативным антигистаминным препаратом, обладающий легким антихолинергическим действием. Клинически этот эффект проявляется уменьшением гиперемии и секреторного компонента аллергической реакции, что связано со снижением повышенной вагусной активности и уменьшением секреции холинергических желез. Наряду с блокадой периферических  $H_1$ -рецепторов, Прималан ингибирует дегрануляцию тучных клеток и высвобождение медиаторов аллергии.

Таким образом, Прималан – блокатор гистаминных  $H_1$ -рецепторов, обладающий противоаллергическим, противозудным, противоотечным действием и незначительным антихолинергическим эффектом [1].

Прималан разрешен к применению в России у детей с 6-летнего возраста, зарегистрирован, прошел необходимое тестирование.

Однако следует избегать одновременного применения Прималана и препаратов ингибиторов моноаминооксидазы, гипертензивных средств, других антихолинергических средств.

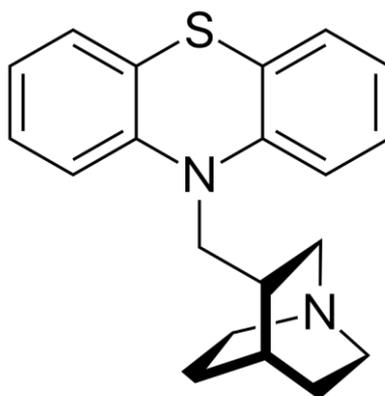
Прималан выпускается в виде таблеток с насечкой по 5 мг или 10 мг, 14 таблеток в упаковке. Фармакологические свойства Прималана обуславливают его применение при аллергическом рините (сезонном и круглогодичном), крапивнице, атопическом дерматите.

Большинство больных отмечают облегчение заложенности носа, ринореи, чихания, зуда в носу уже через 15-20 мин от начала приема Прималана, на третьи сутки облегчение становится более заметным, а на седьмые сутки симптомы купируются практически полностью, что может служить при необходимости ограничением срока применения Прималана до 7 дней.

Препарат Прималан в виде таблеток хорошо переносится детьми, способствует уменьшению выраженности симптомов аллергического ринита, атопического дерматита, острой крапивницы и может успешно применяться при этих заболеваниях в соответствии с возрастными дозами [2].

Он имеет синтетическое происхождение и принадлежит к фенотиазинам. По механизму действия относится к фармакологической группе H<sub>1</sub>-антагонистов. Он поставляется в виде рацемата, но биологическая активность заключается в (S)-энантиомере.

#### **Общая характеристика.**



#### **АТХ - Анатомо-терапевтическо-химическая классификация**

R06AD07 Меквитазин

#### **Нозологическая классификация (МКБ-10)**

- H10.1 Острый атопический конъюнктивит
- J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений

- J30.2 Другие сезонные аллергические риниты
- J30.3 Другие аллергические риниты
- L20 Атопический дерматит
- L50 Крапивница

### **Формы выпуска**

Таблетка 5 мг: светло-кремового (почти белого) цвета, круглые, с риской на одной стороне.

Таблетка 10 мг: бело-кремового (почти белого) цвета, овальной формы с риской на одной стороне.

Сироп: сиропообразная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета с фруктовым запахом [3].

### **Терапевтические показания**

Аллергический ринит (сезонный и круглогодичный) и конъюнктивит, крапивница (острая и хроническая рецидивирующая), атопический дерматит.

### **Способ применения и дозы**

*Внутрь*, запивая водой, независимо от приема пищи. Взрослым и детям старше 12 лет — по 5 мг 2 раза в день (утром и вечером) или по 10 мг однократно вечером.

Детям от 6 до 12 лет: при массе тела менее 30 кг (6–10 лет) — по 2,5 мг 2 раза в день (утром и вечером) или по 5 мг однократно вечером; от 30 до 40 кг (10–12 лет) — по 2,5 мг утром и 5 мг вечером или по 7,5 мг (1,5 табл.) однократно вечером. Курс лечения устанавливается врачом.

При приеме сиропа следует учитывать, что 1 мерная ложка сиропа (2,5 мл) содержит 1,25 мг препарата.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к компонентам препарата и другим производным фенотиазина, закрытоугольная глаукома, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, одновременный прием ингибиторов МАО.

### **Побочные эффекты**

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* сонливость, головная боль, ощущение усталости, эмоциональная лабильность у пожилых пациентов и детей.

*Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, диспептические явления.

### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление побочных эффектов.

*Лечение:* промывание желудка, симптоматическая терапия.

### **Фармакокинетика**

Быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи снижает скорость абсорбции, но не влияет на ее величину.  $C_{max}$  после однократного приема 5 мг достигается через 3,2 ч и составляет 3,26 нг/мл. Не проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов.  $T_{1/2}$  — 18 ч. Выводится преимущественно с фекалиями (в виде метаболитов и в неизменном виде), незначительное количество — в неизменном виде почками.

Действие проявляется через 30 мин и продолжается 24 ч.

### **Фармокологическая группа**

- Противоаллергическое средство —  $H_1$ -гистаминовых рецепторов блокатор [ $H_1$ -антигистаминные средства]

### **Взаимодействие**

При одновременном приеме с атропином, трициклическими андидепрессантами (имипрамин и др.), антихолинергическими противопаркинсоническими средствами, миотропными спазмолитиками, дизопирамидом, антипсихотическими средствами, производными фенотиазина возможно усиление побочных эффектов. Усиливает действие гипотензивных средств и средств, угнетающих ЦНС (антидепрессанты с седативным эффектом, барбитураты, бензодиазепины, клонидин, снотворные, анальгетики, центральные противокашлевые и антипсихотические ЛС).

### **Хранение**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

*Хранить в недоступном для детей месте.*

### **Срок годности препарата «Прималан»**

таблетки делимые 5 мг — 3 года.

таблетки делимые 10 мг — 3 года.

сироп 30 мг/60 мл — 2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### Упаковка и содержимое

Таблетки делимые	1 табл.
------------------	---------

меквитазин	5 мг
------------	------

	10 мг
--	-------

*вспомогательные вещества:* лактоза; крахмал; акации камедь; кремний коллоидальный; тальк; натрия кармеллоза; магния стеарат

в контурной ячейковой упаковке 14 шт.; в пачке картонной 1 упаковка.

Сироп, 30 мг/60 мл	100 мл
--------------------	-----------

меквитазин	0,05г
------------	-------

*вспомогательные вещества:* кислота аскорбиновая; сахароза; мандариновая эссенция; вода; метилпарагидроксибензоат; пропилпарагидроксибензоат

во флаконах по 60 мл; в пачке картонной 1 флакон [4].

## 1.2 Метод синтеза

Схема синтеза Меквитазина приведена на рис. 1.1. Синтетический подход основан на использовании реагента натрий димсилата с получением 3-метиленихинуклидиноксида (3), полученного из 3-хинуклидинона (2). Интересно, что этот известный 3-метиленихинуклидиноксид (3) был получен *in situ* по аналогичной описанной ранее методике [5]. Смесь 3-хинуклидинона (2), триметилсульфоний иодида ( $\text{Me}_3\text{SOJ}$ ) и натрий гидроксида, нагретые с

обратным холодильником в метаноле, непосредственно давали новые кристаллы 3-метоксиметилхинуклидин-3-ола (4).

Эта однореакторная конверсия **2** в **4** позволила решить проблему с чистотой, обусловленную с использованием натрий димсилата и трудностями выделения чистого 3-метилехинуклидинооксида (**3**) без загрязнения DMSO. Прямая кислотная дегидратация и гидролиз **4** концентрированной серной кислотой дали относительно устойчивый 3-формилхинуклидин (**5**). Нейтрализация реакционной среды (pH 8) 30% натрий гидроксидом с последующим восстановлением натрий боргидридом в метаноле. Важной особенностью химии хинуклидинов является то, что, как и другие сильноосновные соединения азота, хинуклидин реагирует с электрофилами, такими как метилхлорид, с образованием солей четвертичного аммония. Экстракция 2-бутанолом после подщелачивания позволила получить чистый 3-гидроксиметилхинуклидин (**6**) с общим выходом 88%. Этот результат выгодно отличается от предыдущего метода, который давал всего **5** и 30% выходы соответственно. Ключевым этапом синтеза **1** оставалось проблемное низкопродуктивное образование N-C связи между гетероциклическим атомом азота фенотиазина и хинуклидиновым фрагментом. Расширение экспериментов с натриевыми или калийными солями ( $\text{NaNH}_2$ , KOH и др.), фенотиазина (**8**) в различных растворителях, о которых сообщается в патентах или в настоящее время, не давали полезных результатов. Тщательный анализ литературы показал, что литиевые соли N-ароматических гетероциклов, полученные из n-бутиллития в ТГФ, полностью реагируют с мезилатными электрофилами.

Было решено расширить эту методологию. Таким образом, спирт **6** был превращен метансульфонилхлоридом и пиридином в хлороформе в мезилат **7** с выходом 80%. Интересно, что во время обработки он был выделен в виде чистой нерастворимой гидрохлоридной соли.

Депротонирование фенотиазина (**8**) алкиллитием оказалось подходящим, и светложелтую литиевую соль, полученную добавлением n-бутиллития при 0°C в ТГФ, обрабатывали раствором 3-мезилоксипроизводного (**7**) в виде его

гидрохлорида в N-метил-2-пирролидиноне, с обратным холодильником в течение двух часов, в отличие от метода с натрий амидом. Особенностью была стабильность мезилата в данных условиях реакции; не было кватернизации, ни отщепления, ни элиминирования до *exo*-метилена; побочных продуктов не было обнаружено. Обработкой реакционной смеси путем добавления в воду со льдом и экстракции этилацетатом и изопропиловым эфиром (1:1) получали органический слой, обработанный 1 М раствором HCl; меквитазина гидрохлорид осаждается в виде кремообразных кристаллов с выходом 91%. Этот синтез оказался очень эффективным в масштабе до 100 г. В большем масштабе, по соображениям безопасности и экологии, небольшая модификация заключалась в использовании гексиллития вместо н-бутиллития для предотвращения выделения бутана.

Необходимость получения биологически активного S(-) энантиомера привела к попытке получения диастереоселективной кристаллизацией стабильного мезилата (7) в виде его L-тартратной соли. Всего две перекристаллизации потребовалось для получения чистого энантиомера. Кроме того, его можно хранить и использовать в качестве соли L-тартрата.

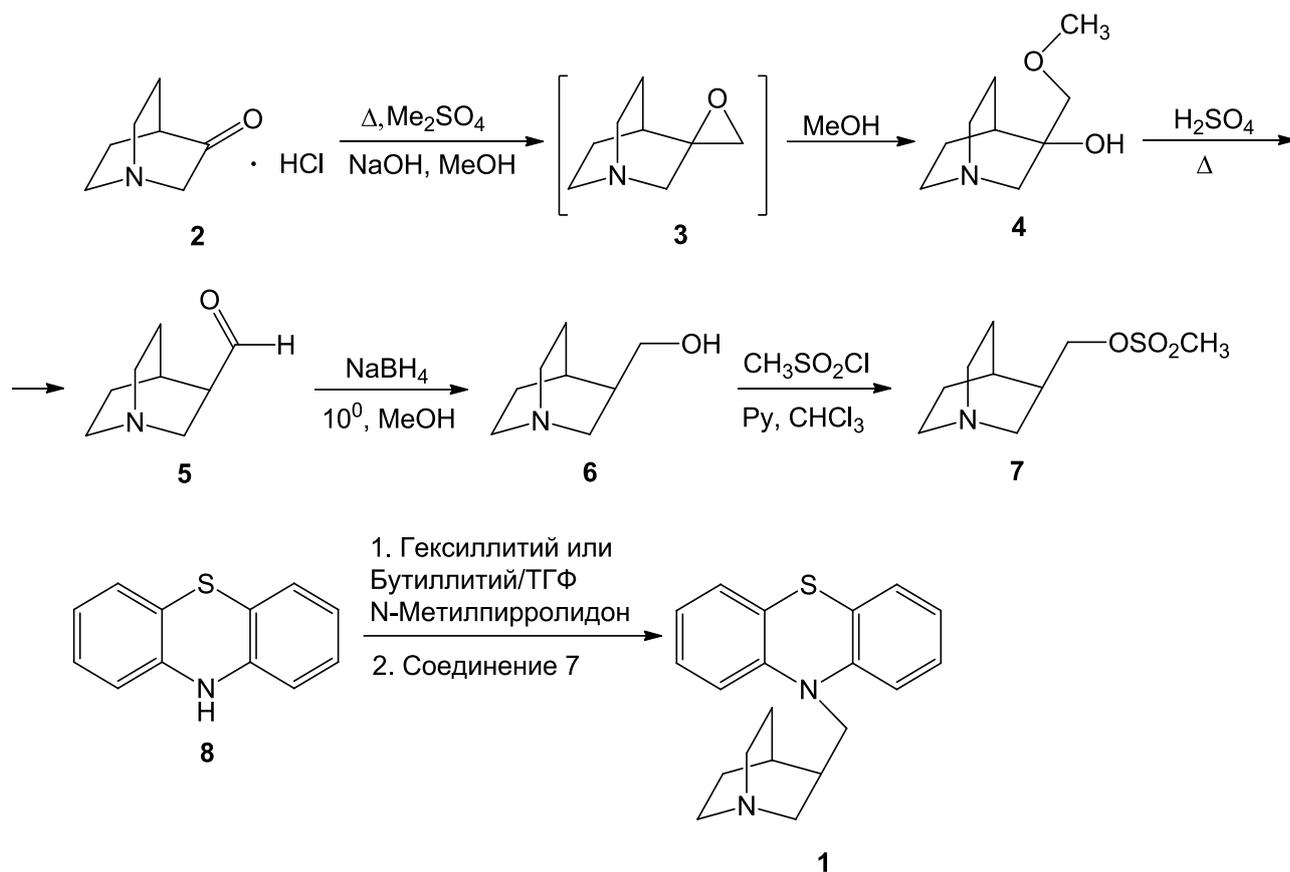


Рис. 1.1 Схема синтеза Меквитазина

**Разделение энантиомеров 3-метансульфоноксиметилхинуклидина (7).** Смесь 3-метансульфоноксиметилхинуклидина (7) в виде свободного основания (22 г, 0,1 моль) и *L*-винной кислоты (15 г, 0,1 моль) кипятили с обратным холодильником в смеси этанола с водой (80:20) (300 мл) до растворения. Раствору медленно давали достичь до комнатной температуры. Осадок собирали с получением белых кристаллов (25,9 г) соли *L*-тартрата. Две перекристаллизации из смеси этанол/вода (80:20) дали *L*-тартратную соль (14,5 г, 80%). Образец этой соли обрабатывали 30% раствором натрия гидроксида и экстрагировали 2-бутаноном. Органический слой сушили над безводным натрий сульфатом, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая чистое прозрачное масло. <sup>1</sup>H ЯМР соответствует его гидрохлоридной соли.  $[\alpha]_D^{24} = -48,3^\circ (0,295\%, \text{метанол})$ .

**Рацемический Меквитазин (I).** Раствор фенотиазина (8) (60 г, 0,3 моль) в ТГФ (200 мл) охлаждали при 0° в атмосфере азота. Раствор *n*-бутиллития в гексане (2,5 М, 100 мл, 0,25 моль) вводили по каплям в течение 20 мин при 0°C.

Реакционную смесь перемешивали 1 ч до комнатной температуры. 2-пирролидинон (100 мл). Взвесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 час при 65°C и выливали при перемешивании в ледяную воду (1000 мл). Материал экстрагировали смесью этилацетат-изопропиловый эфир (1:1) (2 × 500 мл). Отделенные органические слои промывали водой (2 × 500 мл), затем 1 М раствором HCl (2×500 мл). Водно-кислые слои снова экстрагировали смесью этилацетат-изопропиловый эфир (1 : 1). Гидрохлорид меквитазина (1) медленно осаждался в водном кислом слое. Кристаллы собирали и промывали изопропиловым эфиром, получая 31 г (91%) меквитазина гидрохлорида (1) в виде кремообразного порошка. Чистый образец получали кристаллизацией из изопропилового спирта, т.пл. 261°C. Гидрохлорид меквитазина превращали в свободное основание в виде белого порошка, Т.пл. 130°C (лит. 130°C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H был идентичен спектру подлинного образца [6] МС: m/e = 323 (M+).

**S(-)-Меквитазин.**- Следуя процедуре, описанной для рацемического меквитазина (1), S(-)-3-метансульфонилоксиметилхинуклидин обрабатывали фенотиозином (8) с получением S(-)-меквитазина, Тпл. 140°C (свободное основание).  $[\alpha]^{24}_D = -40,5^\circ$  (0,93%, этанол) (Т.пл. 139-140°C.  $[\alpha]^{24}_D = -39,8^\circ$  (1%, этиловый спирт) лит. [7]. Хиральная ВЭЖХ: энантиомерная чистота > 99%.

Таким образом, это новый эффективный способ синтеза меквитазина с общим выходом 80% из коммерчески доступного гидрохлорида 3-хинуклидинона (2). Этот метод можно осуществлять в промышленных масштабах, партиями до 10 кг. Кроме того, предложен новый оперативный способ синтеза 3-гидроксиметилхинуклидина (6) с выходом 88% с превосходной чистотой в одном реакторе. Он представляет собой простой и удобный подход к мнототонажному синтезу без использования токсичных или дорогих реагентов, таких как цианосоединения (KCN, TosMIC) или алюминий литий гидрида. В результате 3-гидроксиметилхинуклидин может быть легкодоступным полезным веществом для медицинской химии [8].

## Альтернативный способ получения 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазина из фенотиазина и 3-хлорметилхинуклидина

Схема альтернативного способа синтеза Меквитазина приведена на рис. 1.2. 30 г фенотиазина сразу добавляли к суспензии 6 г амида натрия в 240 мл безводного ксилола. Смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. Когда выделение аммиака прекратилось (5 часов), добавляли порциями 15 г гидрохлорида 3-хлорметилхинуклидина в течение 50 минут и затем кипятили с обратным холодильником в течение 22 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли 250 мл дистиллированной воды и 250 мл этилацетата. Водную фазу декантировали и дважды экстрагировали метилацетатом (всего 250 мл). Объединенные органические экстракты трижды экстрагировали общим объемом 750 мл 10%-ного водного раствора винной кислоты. Объединенные кислые растворы обрабатывали 5 г животного угля, фильтровали и подщелачивали на бане со льдом с 96 мл 10 N водного раствора едкого натра. Выделившееся масло трижды экстрагировали этилацетатом (всего 1500 мл). Объединенные органические экстракты промывали до нейтральности двукратным промыванием в общей сложности 1 л дистиллированной воды, сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении на водяной бане при 45°C. Получают 17 г масла, которое очищают хроматографией на инертной колонке с оксидом алюминия. Получают 13,3 г кристаллизованного продукта 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазин с Т.пл. от 130°C до 131°C получали перекристаллизацией в кипящем ацетонитриле [9].

Гидрохлорид 3-хлорметилхинуклидина, используемый в качестве исходного материала в этом способе, может быть получен, как описано [10].

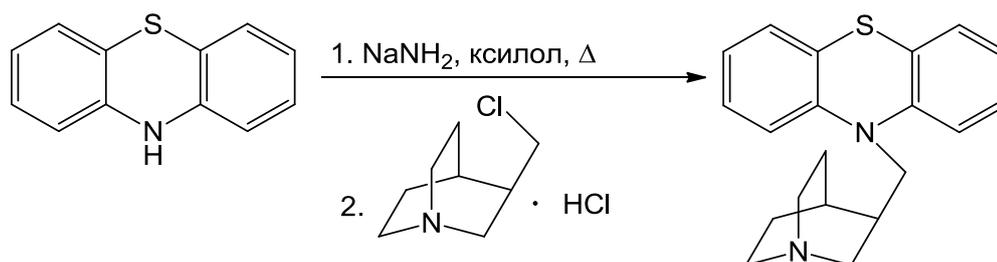


Рис. 1.2 Схема альтернативного процесса синтеза Меквитазина

### 1.2.1 Физико-химические свойства Меквитазина основания

Молекулярная масса 322,50 г/моль.

Температура плавления 130,5 °С.

pKa составляет 8,66.

Растворимость в воде : 0.00401 mg/mL [11].

Фармакопейные методы стандартизации субстанции приведены в *Приложении А*.

## 1.3 Методы количественного определения Меквитазина

### 1.3.1 Титриметрические методы

Фармакопея Японии (JP XVII) для определения MQ в чистом виде предложила метод ацидиметрического титрования в неводной среде (ледяная уксусная кислота) с установлением конца титрования методом потенциометрии [12].

### 1.3.2 Спектрофотометрические методы

Простые спектрофотометрические методы, используемые, например, фармакопеей Японии (JP XVII), обычно включают изолирование API с последующим измерением поглощения в ультрафиолетовой области [13]. Такая трудоемкая предварительная пробоподготовка обусловлена тем, что методу прямой УФ-спектрофотометрии не хватает специфичности, и на результаты анализа могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение вещества: вспомогательные вещества или продукты окисления.

Было предложено шесть процедур для определения Меквитазина в присутствии продуктов его деградации. Меквитазин, имеющий фенотиазиновую группу, подвергается перекисному окислению с образованием

соответствующего сульфона. Его идентичность была подтверждена ИК и МС [14]. Также как продукт деградации Меквитазина был идентифицирован Метаквитазина сульфоксид [15].

Первая процедура основана на определении меквитазина методом ВЭЖХ (о ней будет рассказано несколько позже).

Второе определение представляет собой денситометрический метод, основанный на определении меквитазина в присутствии продукта его разложения при 256 нм с использованием подвижной фазы хлороформ:метанол:аммиак (50:18:3). Диапазон линейности составляет 1,25–7,50 мкг на пятно [14].

Третья процедура является спектрофотометрической, при которой смесь меквитазина и его продукта распада разрешается с помощью спектров соотношения первых производных. Получены линейные градуировочные графики значений первой производной на длинах волн 210,2, 247 и 259,8 нм. При проведении измерений на трех указанных длинах волн диапазон линейности составляет 1,00–10,00 мкг/мл [14].

Четвертая процедура основана на спектрофотометрии первой производной, где измерения  $A_1$  проводятся при 290 нм. Диапазон линейности 1,00–10,00 мкг/мл [14].

Пятая методика основана на реакции меквитазина с гидразоном 3-метил-2-бензотиазолинона (МБТГ) в присутствии хлорида железа. Образуется стабильный продукт окислительного сочетания фиолетового цвета, который измеряют спектрофотометрически при 685 нм. Изучены и определены оптимальные экспериментальные параметры реакции. Диапазон линейности 1,00–16,00 мкг/мл. [14].

Шестая методика основана на реакции меквитазина в присутствии продукта его деградации с 2,6-дихлорхинон-4-хлоримидом (реактив Гиббса) в водно-метанольной среде. Продукт конденсации красновато-коричневого цвета измеряют при 405 нм. Изучены оптимальные экспериментальные условия проведения реакции. Диапазон линейности 50,00–600,00 мкг/мл. Достоверность описанных процедур оценивали, применяя метод стандартной добавки. Статистический анализ результатов был проведен, показывая высокую точность

и хорошую прецизионность [14]. Предложенные методики могут быть использованы для определения меквитазина как в чистом виде, так и в лекарственных формах, а также в присутствии продуктов его деградации.

Разработан простой и чувствительный спектрофотометрический метод определения некоторых антигистаминных препаратов. Метод основан на взаимодействии этих основных соединений с пикролоновой кислотой в хлороформе с образованием желтого цвета с максимальным поглощением при 359 нм. Лекарства определяются либо в чистом виде, либо в их фармацевтических формах. Обсуждается чувствительность предложенной процедуры, и результаты сравниваются с опубликованными [16].

Предложен простой и чувствительный спектрофотометрический метод анализа 3 антигистаминных препаратов: акривастина (I), меквитазина (II) и диметиндена малеата (III). Метод основан на реакции препаратов с 7,7,8,8-тетрацианохинодиметаном (TCNQ) в ацетонитриле с образованием высокостабильных окрашенных продуктов, измеряемых при 750, 766 и 844 нм для I и II и 480 и 618 нм для III. Закон Бера соблюдается в пределах 5-60 мкг/мл для I, 5-50 мкг/мл для II и 10-70 мкг/мл для III. Описаны оптимальные условия анализа и их применимость для определения цитируемых лекарственных средств в фармацевтических препаратах. Метод статистически проанализирован по сравнению с методом Европейской фармакопеи (2001 г.) для анализа диметиндена малеата и эталонными методами для препаратов акривастина и меквитазина, демонстрируя хорошую точность и прецизионность [17].

Красный цвет, полученный в результате реакции между MQ и йодатом калия, показывает максимумы поглощения при 513 нм. Оптимизированы условия реакции. Обнаружено, что максимальная интенсивность цвета достигается через 6 мин при комнатной температуре с использованием 5 мл водного раствора йодата калия концентрации 0,1% (масса/объем), и полученный цвет остается стабильным в течение нескольких минут. Максимальная интенсивность окраски была достигнута при использовании 0,05 M. HCl и температуре от 10 до 30 °C, т. е. комнатной температуре. Исследованный

диапазон концентрации раствора калий йодата составлял 0,05–0,5 % (масса/объем), а исследуемый диапазон концентрации кислоты – 0,02–0,5 М НСl. Температурное влияние исследовали в диапазоне 10–70 °С.

Линейная зависимость была получена в диапазоне 5–40 г/мл MQ. Было рассчитано уравнение регрессии, которое оказалось следующим:  $A = 0,02138C + 0,0378$  ( $r = 0,999$ ), где A: поглощение при 513 нм, C: концентрация MQ (мкг/л) и r: коэффициент корреляции. Точность предлагаемого метода подтверждена анализом различных концентраций чистых образцов. Средний процент восстановления составил  $100,12 \pm 0,679$  [15].

Описаны простые и селективные спектрофотометрические методики определения меквитазина в его фармацевтических таблетках. Метод основан на образовании комплекса между меквитазином и палладием в присутствии метилцеллюлозы в буферной или небуферной среде. Две методики позволяют отслеживать окислительное разложение исследуемого препарата. Кажущаяся молярная абсорбция при 460 и 500 нм составила 2810 и 2840 и с чувствительностью Сэнделла 0,116 и 0,103 для буферного и небуферного растворов соответственно. При этом закон Бера выполнялся в диапазоне концентраций 2,4-7,2 мг% и были получены уравнения линий регрессии с коэффициентами корреляции 0,9997 и 0,9999 для буферных и небуферизованных реакций соответственно. Стандартный метод добавок. Предлагаемые процедуры демонстрируют высокий процент восстановления с хорошей точностью и прецизионностью [18].

Поскольку 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 производного 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].

### 1.3.3 Хроматографические методы анализа

Целью данного исследования была разработка аналитического метода определения меквитазина в плазме и моче крыс. Меквитазин разделяли с помощью ВЭЖХ-МС/МС на колонке Kinetex core-shell C18 ( $50 \times 2,1$  мм, 1,7 мкм) с использованием 0,1% (об./об.) водного раствора муравьиной кислоты и ацетонитрила, содержащего 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты. в качестве подвижной фазы методом градиентного элюирования со скоростью потока 0,3 мл/мин. Количественный анализ в этом анализе выполняли на тройном квадрупольном масс-спектрометре с использованием метода ионизации электрораспылением, работающего в режиме множественных реакций с мониторингом положительных ионов. Массовые переходы были  $m/z$  323,3  $\rightarrow$  83,1 для меквитазина и 281,3  $\rightarrow$  86,3 для имипрамина в качестве внутреннего стандарта. Для экстракции образцов использовали жидкостно-жидкостную экстракцию этилацетатом и осаждение белков метанолом. Хроматограммы показали, что метод имеет высокое разрешение, чувствительность и селективность без помех со стороны компонентов плазмы. Калибровочные кривые для меквитазина в плазме и моче крыс составляли 0,02–200 нг/мл, демонстрируя превосходную линейность с коэффициентами корреляции ( $r^2$ )  $>0,99$ . Как внутрисуточная, так и междневная точность (CV%) были в пределах 4,08% для крысиной плазмы и мочи. Точность составила 99,58–102,03%. Разработанный аналитический метод удовлетворял критериям международного руководства. Его можно успешно применять для фармакокинетических исследований меквитазина после перорального и внутривенного введения крысам [20].

Описана простая методика определения меквитазина методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при 256 нм. Используемая подвижная фаза представляет собой ацетонитрил, ортофосфорную кислоту (50:50) с использованием кофеина в качестве внутреннего стандарта. Диапазон линейности 1,00–9,00 мкг/мл [14].

Было обнаружено, что меквитазин можно экстрагировать из образцов плазмы человека с помощью наконечников MonoTip C18, внутри которых был

зафиксирован монолитный силикагель, связанный C18. Плазму человека (0,1 мл), содержащую меквитазин и ципрогептадин в качестве внутреннего стандарта (ВС), смешивали с 0,4 мл дистиллированной воды и 25 мкл 1 М калий-фосфатного буфера (рН 8,0). После центрифугирования смеси супернатантную фракцию экстрагировали до фазы C18 наконечника посредством 25 повторных циклов аспирации/диспенсирования с использованием ручной микропипетки. Затем аналиты, оставшиеся на фазе C18, элюировали метанолом путем пяти повторных циклов аспирации/диспенсирования. Без упаривания и восстановления элюат вводили в инжектор газового хроматографа и регистрировали масс-спектрометром с селективным ионным контролем в режиме электронного удара положительных ионов. Отделение меквитазина и ИС друг от друга и от примесей в целом было удовлетворительным с использованием капиллярной колонки DB-1MS (30 м × 0,32 мм, внутренний диаметр, толщина пленки 0,25 мкм). Выход меквитазина и ИС, добавленных в плазму, составил более 90,0%. Уравнение регрессии для меквитазина показало превосходную линейность в диапазоне 0,2–200 нг 0,1 мл<sup>-1</sup>, а предел обнаружения составил 0,05 нг 0,1 мл<sup>-1</sup> плазмы. Внутрисуточный и межсуточный коэффициенты вариации меквитазина в плазме человека не превышали 8,16 и 9,24% соответственно. Точность для препарата находилась в диапазоне 90,0–97,4%. Также представлены данные, полученные при определении меквитазина в плазме человека после перорального приема препарата [21].

Цель этого исследования заключалась в разработке анализа меквитазина (MQZ) для изучения биодоступности препарата у людей. Используя один мл плазмы человека, доводили рН образца и MQZ в водной фазе экстрагировали гексаном; затем органический слой выпаривали досуха, восстанавливали и аликвоту вводили в систему газовый хроматограф/масс-спектрометр (ГХ/МС) с детектором с ионной ловушкой. Междневная и внутридневная точность анализа составила менее 15,1 и 17,7% соответственно; Междневная и внутридневная точность составила менее 8,91 и 18,6 % соответственно. Предел количественного определения для текущего анализа был установлен на уровне 1 нг/мл. Чтобы определить, применим ли текущий анализ в фармакокинетическом исследовании

MQZ у человека, здоровым мужчинам вводили пероральный состав, содержащий 10 мг MQZ, и собирали образцы крови. Текущий анализ позволил количественно определить уровни MQZ в большинстве образцов. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) составила 8,5 нг/мл, что было достигнуто через 10,1 часа, со средним периодом полувыведения приблизительно 45,5 часов. В соответствии с текущим протоколом отбора проб соотношение  $AUC_{t \rightarrow last}$  к  $AUC_{t \rightarrow infinity}$  составило 93,4%, что указывает на то, что время сбора крови 216 часов является разумным для MQZ. Таким образом, эти наблюдения показывают, что анализ MQZ в плазме человека разработан с использованием ГХ/МС с детектором с ионной ловушкой и подтвержден для изучения фармакокинетики однократной пероральной дозы 10 мг MQZ, и что текущий дизайн исследования биодоступности исследование является адекватным для препарата [22].

#### 1.3.4 Газовая хроматография

Для количественного анализа меквитазина в плазме человека была разработана и утверждена специфическая и чувствительная газовая хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС) с квадрупольным масс-анализатором. После жидкостно-жидкостной экстракции образцов плазмы, содержащих меквитазин и прометазин (внутренний стандарт, IS), с использованием гексана с корректировкой pH, экстракт выпаривали и аликвоту восстановленного остатка вводили в систему ГХ-МС. Анализ показал линейность в диапазоне концентраций от 1 до 50 нг/мл. Внутриденная и междневная точность для меквитазина составила <9,09 и 9,29% соответственно, а внутриденная и междневная точность варьировала от -7,97 до 9,05% и от -1,51 до 7,89% соответственно. Нижний предел количественного определения в настоящем анализе составлял 1 нг/мл. Разработанный аналитический метод был успешно применен для фармакокинетического исследования после однократного перорального введения меквитазина человеку [23].

## **Выводы к разделу I**

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

Обзор литературных источников свидетельствует, что перспективным методом анализа лекарственных препаратов Меквитазина является метод не прямой спектрофотометрии с использованием пероксикислот в качестве окислителя-деватизтора.

## РАЗДЕЛ II

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 2.1 Материалы и методы

Меквитазин, чистый образец (PCO). Его чистоту проверяли определением его т.пл. (130–131 °С) [24] и по эталонному спектроскопическому методу с использованием А (1%, 1 см) [25]. Содержание основного вещества составляло  $99,71 \pm 0,40\%$  ( $n = 7$ ). УФ- и ИК – спектры Меквитазиа основания приведены на рис. 2.1 и 2.2.

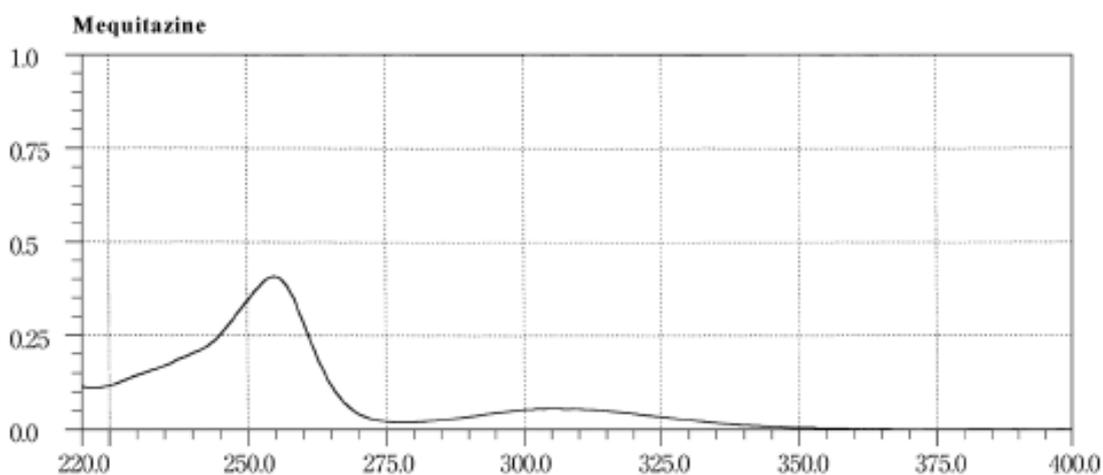


Рис. 2.1 УФ-спектр Меквитазиа в 0,1М НСl. С (MQ)= 5 мкг/мл

$$\lambda_{\max}=256 \text{ A } (1\%, 1 \text{ cm }) =1060, 307 \text{ nm}$$

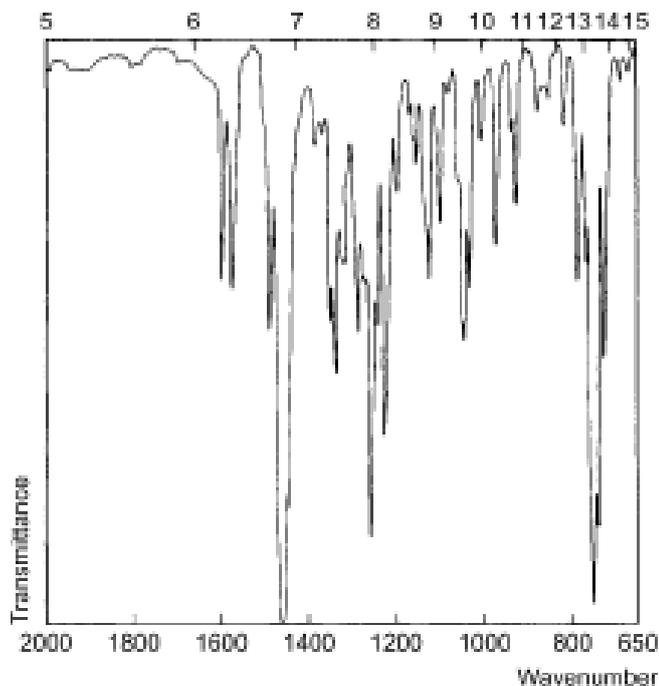


Рис. 2.2 Инфракрасный спектр Основные пики при волновых числах 751, 1250, 742, 1220, 729, 1042  $\text{cm}^{-1}$  (диск KBr) [26].

Стандартный раствор меквитазина гидрохлорида ( $\text{MQ} \cdot \text{HCl}$ ) ( $1 \text{ mg/ml}^{-1}$ , в виде свободного основания) готовили путем добавления 3,1 мл 0,1 М  $\text{HCl}$  к 100 мг свободного основания MQ, диспергированного в 70 мл дистиллированной воды, в мерной колбе на 100 мл. Встряхивали до полного растворения, затем объем дополняли дистиллированной водой.

"Прималан" по 10 мг табл. № 14, производитель «АО Пьер Фабре», Франция. Активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) препарата является **Меквитазин**, *вспомогательные вещества*: лактоза; крахмал; акации камедь; кремний коллоидальный; тальк; натрия кармеллоза; магния стеарат; в контурной ячейковой упаковке 14 шт.; в пачке картонной 1 упаковка.  
Сер. номер 6118000011323



### Таблетки Меквитазин. Фармакопейная статья

Таблетки меквитазина содержат не менее 95,0% и не более 105,0% указанного количества меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ : 322,47) [13].

Способ приготовления. Приготовлены как указано в разделе «Таблетки», с меквитазином.

**Идентификация.** Порошок Mequitazine Tablets. К порции порошка, эквивалентной 3 мг меквитазина, добавляют 50 мл этанола (95), тщательно встряхивают и добавляют этанол (95) до 100 мл. При необходимости отцентрифугировать и отфильтровать надосадочную жидкость через мембранный фильтр с размером пор не более 0,5 мм. Отбросьте 10 мл первого фильтрата, к 4 мл последующего фильтрата добавьте этанол (95), чтобы получить 25 мл, и определите спектр поглощения этого раствора, как указано в УФ-видимой спектрофотометрии : он показывает максимумы между 253 нм. и 257 нм и между 301 нм и 311 нм.

**Однородность единиц дозировки.** Выполните испытание в соответствии со следующим методом: он соответствует требованиям испытания на однородность содержимого.

К 1 таблетке Mequitazine Tablets добавить 50 мл смеси метанола и воды (4:3) и диспергировать до мелких частиц с помощью ультразвуковых волн. Тщательно встряхните этот раствор и добавьте метанол, чтобы получилось ровно 100 мл. При необходимости отцентрифугировать и отфильтровать надосадочную жидкость через мембранный фильтр с размером пор не более 0,5 мм. Отбросьте 10 мл первого фильтрата, отберите пипеткой  $V$  мл последующего фильтрата, добавьте метанол, чтобы получилось ровно  $V$  мл, чтобы каждый мл содержал около 4,8 мг меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ), и используйте этот раствор в качестве раствора образца. Затем действуйте, как указано в анализе.

$$\text{Количество (мг) меквитазина (C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S)} = M_S \times A_T/A_S \times V'/V \times 1/50$$

$M_S$ : количество (мг) меквитазина взятого для анализа.

**Растворение.** Когда тест проводят при 50 оборотах в минуту по методу Лопаста, используя 900 мл 2-й жидкости для теста на растворение в качестве

среды растворения, скорость растворения меквитазина в таблетках за 45 минут составляет не менее 70%.

Начать тест с 1 таблетки меквитазина, отобрать не менее 20 мл среды в указанную минуту после начала теста и профильтровать через мембранный фильтр с размером пор не более 0,5 мкм. Отбросьте 10 мл первого фильтрата, отберите пипеткой  $V$  мл последующего фильтрата, добавьте растворяющую среду, чтобы получилось ровно  $V$  мл, чтобы каждый мл содержал около 3,3 мг меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ), и используйте этот раствор в качестве раствора образца. Отдельно точно взвесьте около 15 мг меквитазина для анализа, предварительно высушенного в вакууме при  $60^\circ C$  с использованием оксида фосфора (V) в качестве осушителя в течение 3 часов, растворите в 50 мл метанола и добавьте растворяющую среду, чтобы получить точно 100 мл. Отберите пипеткой 5 мл этого раствора, добавьте растворяющую среду, чтобы получилось ровно 200 мл, и используйте этот раствор в качестве стандартного раствора. Определяют абсорбцию,  $A_T$  и  $A_S$ , раствора образца и стандартного раствора при 253 нм, как указано в УФ-видимой спектрофотометрии <2.24>, используя растворяющую среду в качестве контроля.

Скорость растворения (%) по отношению к указанному количеству

$$\text{меквитазина } (C_{20}H_{22}N_2S) = M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 45 / 2$$

$M_S$ : количество (мг) меквитазина для анализа.

$C$ : Маркированное количество (мг) меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) в 1 таблетке.

**Количественное определение.** Точно взвесьте массу порошка не менее 20 таблеток меквитазина. Точно взвесьте часть порошка, эквивалентную примерно 3 мг меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ), добавьте 50 мл смеси метанола и воды (4:3), тщательно встряхните и добавьте метанол, чтобы получилось ровно 100 мл. При необходимости отцентрифугировать и отфильтровать надосадочную жидкость через мембранный фильтр с размером пор не более 0,5 мкм. Отбросьте 10 мл первого фильтрата, отберите пипеткой 4 мл последующего фильтрата, добавьте метанол, чтобы получилось ровно 25 мл, и используйте этот раствор в качестве раствора образца. Отдельно точно взвесьте около 24 мг меквитазина для анализа,

предварительно высушенного в вакууме при 60°C с использованием оксида фосфора (V) в качестве осушителя в течение 3 часов, и растворите в метаноле, чтобы получить ровно 50 мл. Отберите пипеткой 1 мл этого раствора, добавьте метанол, чтобы получилось ровно 100 мл, и используйте этот раствор в качестве стандартного раствора. Определяют абсорбцию,  $A_T$  и  $A_S$ , раствора образца и стандартного раствора при 254 нм [13].

$$\text{Количество (мг) меквитазина(C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S)} = M_S \times A_T/A_S \times 1/8$$

## 2.2 Идентификация продукта S-окисления

### Синтез сульфоксида MQ

Получение чистого Меквитазина сульфоксида стало возможным окислением препарата водной водным раствором оксона при комнатной температуре. Точную массу (0,01 моль) MQ (3,22 г) добавляли при перемешивании магнитной мешалкой в колбу на 250 мл, содержащую 200 мл дистиллированной воды, 2,5 мл HCl и 0,012 моль (в пересчете на калий кароат) оксон. Через 30 мин продукт реакции дважды экстрагировали хлороформом после добавления раствора аммиака для достижения pH 10. Высвобожденное основание меквитазина сульфоксида в хлороформе промывали водой, сушили путем добавления безводного натрий сульфата и экстракт выпаривали досуха в атмосфере азота; остаток кристаллизовали, охлаждая раствор в течение ночи в холодильнике (~5°C). Получали желтовато-оранжевый кристаллический порошок, температура плавления 215–218 °C (лит. 214-218°C).

Сканированный УФ- спектр сульфоксида MQ демонстрирует характерные максимумы сульфоксида при 232 нм, 271 нм, 298 нм и 342 нм. Полученный сульфоксид также был характеризован ИК-спектроскопией: ИК-спектр показывает характерный пик при 1020  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующий сульфоксидной группе, отсутствующий в спектре чистого MQ [15].

Регистрацию спектров продуктов окисления Меквитазина, а также измерение светопоглощения растворов осуществляли в кварцевой кювете на 1 см на Спектрофотометре Evolution 60S UV-Visible Spectrophotometer Thermo-

Scientific (USA), а также в кювете с толщиной поглощающего слоя 50 мм на Спектрофотометре Спекол 11 (Карл Цейс Йена) с приставкой ЕК 5 (Рис. 2.3).



Рис. 2.3 Спектрофотометр Спекол 11

### **Получение и идентификация продукта окисления (вариант 2)**

Растворяют 1 г (0,0033 моль) меквитазина в 100 мл 0,01 М растворе HCl, добавляют небольшой избыток (0,0035 моль) калий кароата, перемешивают и оставляют в течение 30 мин. Удаление излишка окислителя достигали добавлением метабисульфита. Экстрагируют продукт разложения трижды по 10 мл эфира. Выпаривают под вакуумом и сушат в эксикаторе. Идентичность продуктов деградации проверяли и подтверждали проведением ИК и УФ-спектроскопии. Его Т. пл. также была определена.

Методика определения влаги (испытания «Потеря в массе при высушивании») в субстанции Меквитазина приведена в Приложении (см. **Приложение А**).

Применение ИК спектроскопии при изучении строения органических молекул см. **Приложение Б**.

### **Выводы к разделу II**

Охарактеризована субстанция Меквитазина, которая использовалась как РСО, а также описан состав таблеток «Прималан» по 10 мг. Приведена ФС «Таблетки Меквитазин» (JP XVII).

Описан окислитель калий кароат (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 методики получения и данные идентификации продукта окисления Меквитазина калий кароатом.

Приведены данные об используемых приборах при проведении исследований.

### РАЗДЕЛ III

#### РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕКВИТАЗИНА В ТАБЛЕТКАХ «ПРИМАЛАН» по 10 мг

(R)-меквитазин или V0162 (10-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илметил]-10Н-фенотиазин, MQ) представляет собой антихолинергический энантиомер меквитазина, существующего перорального рацемического антигистаминного препарата, коммерчески доступного на протяжении уже более 30 лет. [33, 34].

Жизненная важность этого препарата подтолкнула к разработке многих аналитических методов его определения. Помимо официальных методов, основанных на неводной титриметрии (ацидиметрии) и прямой УФ-спектрофотометрии было предложено много процедур для определения антигистаминного агента MQ.

Описано несколько селективных методик, основанных на спектрофотометрии первой производной [35]. Предложен также избирательный метод, основанный на образовании комплекса меквитазина с палладием в присутствии метилцеллюлозы в буферной или небуферной среде [18].

Также применялись различные спектрофотометрические методы, основанные на реакциях окисления с образованием интенсивно окрашенных катион-радикалов. Так, описан простой колориметрический метод, основанный на окислении интактного препарата фенотиазина калий йодатом в кислой среде с образованием красного интермедиата, считающегося свободным радикалом полухиноидной структуры, используемого для его количественного определения [15].

Красная окраска раствора, полученная в результате реакции между MQ и калий йодатом, имела максимум поглощения при 513 нм. Максимальная интенсивность цвета достигалась через 6 минут при комнатной температур, а полученная окраска оставалась неизменной в течение нескольких минут. Максимальная интенсивность окраски достигается при использовании 0,05 М HCl. Линейная концентрационная зависимость достигалась в интервале 5–40 мкг/мл. Уравнение регрессии имело вид:  $A = 0.02138C + 0.0378$  ( $r = 0.999$ ), где  $A$

– поглощение света при 513 нм,  $C$  – концентрация MQ ( $\mu\text{г}/\text{мл}$ ) и  $r$ : коэффициент корреляции.

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 (см. рис. 3.1.).

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 [36].

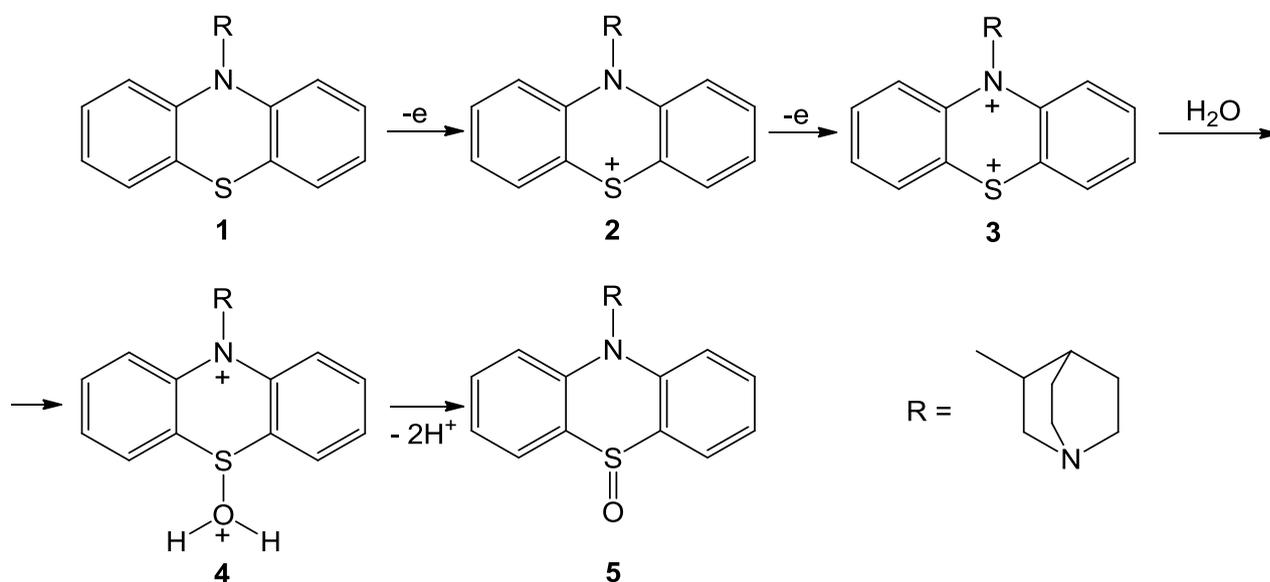


Рис. 3.1 Схема процесса окисления Меквитазина

Мы обнаружили, что MQ в лекарственных препаратах можно определять с помощью дифференциального спектрофотометрического метода, основанного на поглощении сульфоксидного производного лекарственного средства при 342 нм. Сульфоксидное производное образуется быстро и количественно при добавлении раствора калий карата в виде «оксона», представляющего собой тройную калийную соль  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ . «Оксон» имеет более длительный срок хранения, нежели калий пероксимонсульфат [37,38]. УФ-спектры меквитазина и его S-оксида меквитазина представлены на рис. 3.2.

Зависимость светопоглощения растворов Меквитазина сульфоксида от концентрации при 342 нм представлена на рис. 3.3. Молярный коэффициент светопоглощения (тангенс угла наклона зависимости  $A$  от концентрации  $MQ$  составляет  $4,19 \times 10^3 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ .

Дополнительную избирательность предлагаемого метода можно достичь путем измерения поглощения образованного сульфоксидного производного при 342 нм по отношению к поглощению раствора недериватизированного лекарственного средства, то есть выполняя определение дифференциальным методом. Разница в абсорбции растворов пропорциональна концентрации фенотиазинового производного в препарате и специфична для интактного препарата в присутствии продуктов окислительного и фотохимического разложения и вспомогательных веществ (красителей, ароматизаторов и др.). Диапазон линейности 1,00–35,00 мкг/мл. Уравнение линии регрессии имеет вид:  $\Delta A = 0,05 \times C$  ( $r = 0,99$ ), где  $C$  в мкг/мл  $MQ$  (рис. 3.4).

Предложенный метод был успешно применен для определения  $MQ$  в таблетках Primalan®, показывающий хорошие результаты.

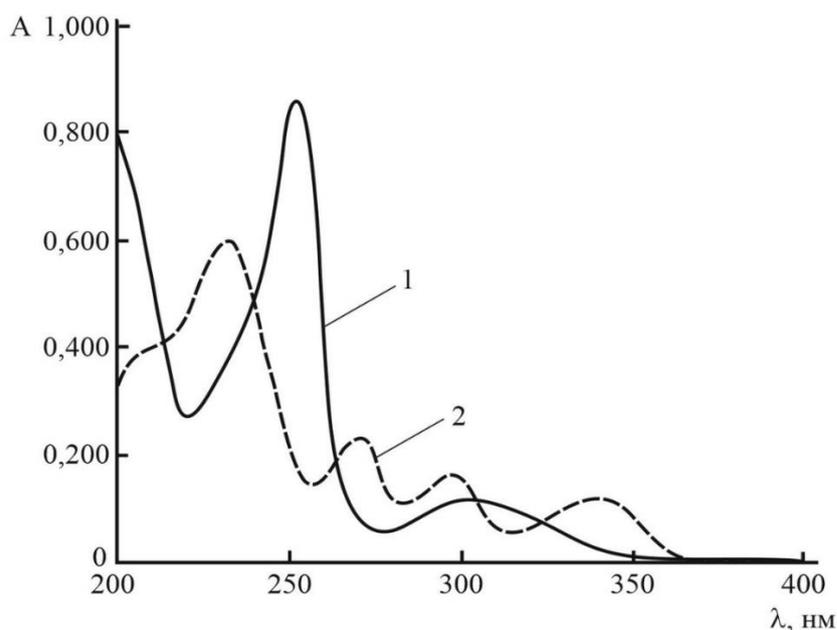


Рис. 3.2 УФ-спектры меквитазина (1) и S-оксида Меквитазина (2), каждый по 10 мкг/мл

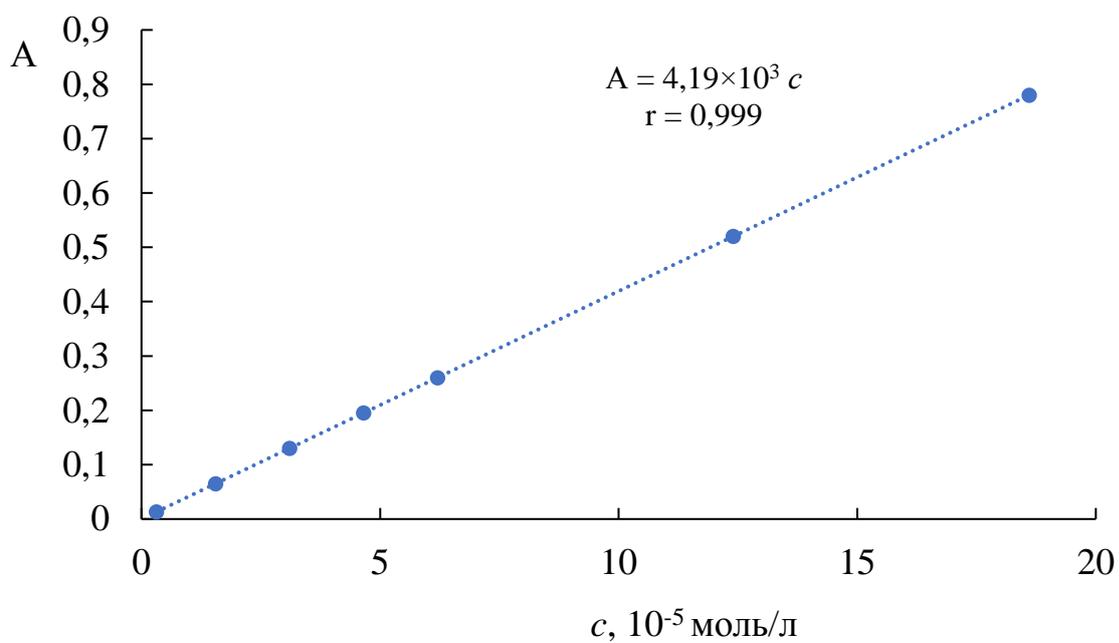


Рис. 3.3 Зависимость светопоглощения растворов Меквитазина сульфоксида от концентрации ( $\lambda=342$  нм.  $l=1$  см).

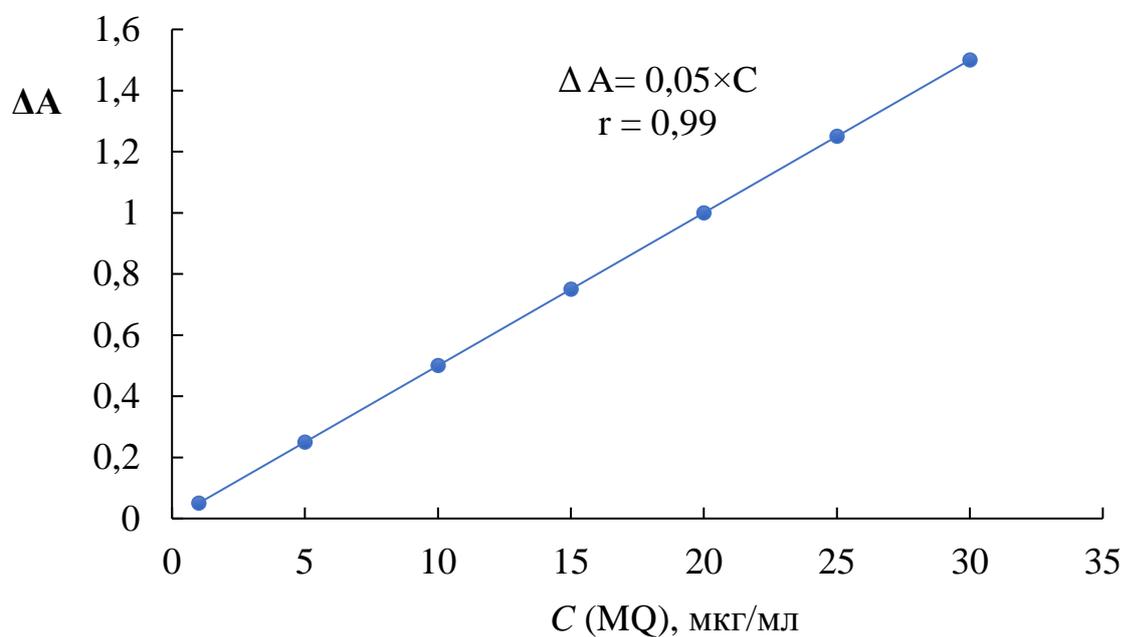


Рис. 3.4 Зависимость светопоглощения Меквитазина сульфоксида по отношению к поглощению неокисленного основания Меквитазина (MQ) от концентрации MQ.  $\lambda = 342$  нм;  $l=5$  см.

### Анализ Таблеток Прималан®

Взвешивали не менее двадцати таблеток для определения среднего веса одной таблетки. Таблетки были хорошо измельчены и гомогенно перемешаны.

Массу порошкообразных таблеток, эквивалентную 50 мг MQ, переносили в колбу вместимостью 100 мл. Экстрагировали 2×30 мл 0,1 М HCl при интенсивном встряхивании в течение ~10 мин, объем доводили тем же растворителем. Хорошо перемешанный экстракт фильтровали через фильтровальную бумагу (красная лента). Растворы разбавляли до тех же концентраций, что и стандартный исходный раствор, и анализировали, как указано в методике, по предлагаемому методу.

### Количественное определение Меквитазина в таблетках, 10 мг Прималан®

Добавьте 75 мл 0,1 М раствора хлоридной кислоты к порошку 5 таблеток, встряхивайте в течение 10 минут, перемешивайте с помощью ультразвука в течение 1 минуты, разбавляйте 0,1 М раствором хлоридной кислоты, чтобы получить раствор, содержащий 0,05% масс./об. Меквитазина, и фильтруйте (**раствор А**). Разбавьте 5,00 мл раствора А до 100 мл 0,1 М раствором хлоридной кислоты (**раствор Б**). К другим 5 мл раствора А добавляют 50 мл 0,2 М раствора хлоридной кислоты, 2,00 мл 0,005 М раствора калий кароата, 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 Меквитазина в 0,1 М хлорной кислоте вместо раствора А, начиная со слов «Разбавьте 5,00 мл раствора А до 100 мл ...» и рассчитайте содержание  $C_{20}H_{22}N_2S$ , используя заявленное содержание  $C_{20}H_{22}N_2S$  в РСО Меквитазина. Испытание недействительно, если абсорбция **раствора Б** больше 0,10.

*Раствор стандартного образца Меквитазина.* Около 50 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца Меквитазина помещают в мерную колбу

вместимостью 100 мл, растворяют в 30 мл 0,1 М раствора хлоридной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, чтобы получить раствор, содержащий 0,050% масс./об. Меквитазина (**раствор А**).

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

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

### Обработка результатов

Содержание Меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) в таблетках 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 РСО Меквитазина;  
 $a_1$  – навеска порошка растёртых таблеток, мг;  
 $a_0$  – навеска РСО Меквитазина, мг;  
 $P$  – содержание Меквитазина в РСО Меквитазина %;  
 $G$  – средняя масса одной таблетки, мг;  
 $L$  – заявленное количество Меквитазина в одной таблетке, мг.

В отличие от рекомендуемой процедуры методом прямой УФ-спектрофотометрии, предлагаемый нами непрямой спектрофотометрический метод более прост. Реагент, используемый в предлагаемом способе, дешев и доступен. Разработанная методика не предполагает каких-либо критических условий или утомительной пробоподготовки. Этот способ спектрофотометрического анализа представляет большой интерес для аналитической фармации, поскольку он позволяет количественно определять МQ в его фармацевтических составах без помех со стороны вспомогательных веществ и продуктов деградации. Предлагаемый метод количественного определения позволяет определять Меквитазин в интервале концентраций

1- 35 мкг/мл. Предел количественного определения, LOQ (10S), составляет 1,0 мкг/мл. Разработана новая спектрофотометрическая методика и продемонстрирована возможность количественного определения Меквитазина в таблетках «Прималан» по 10 мг.  $RSD \leq 1,5 \%$ ;  $(\bar{x} - \mu) \cdot 100\% / \mu < RSD$ .  $\mu$  - данные количественного определения референтным фармакопейным методом.

Таблица 3.1

**Результаты анализа таблеток Прималан® «Пьер Фабре», Франция по 10 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 ( $\mu$ *) мг на одну таблетку	$\frac{(\bar{x} - \mu)}{\mu} \cdot 100(\%)$
Меквитазин/ – <b>Прималан®</b> «Пьер Фабре», Франция по 10 мг, № 14; Сер. номер 6118000011323	9.98±0.19 (99.80±1.90 %)	1,5	9.90	+0.80

\* Расчет произведен с использованием среднего ( $\mu$ ) данных анализа по JP XVII [13]. Таблетки Меквитазина должны содержать не менее 95,0% и не более 105,0% от указанного количества меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ : 322,47

### Выводы к разделу III

Разработана методика и показана возможность количественного определения Меквитазина в таблетках по 10 мг методом не прямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя калий кароата.  $RSD = 1,5\%$ .  $(\bar{x} - \mu) \times 100 / (\mu) < RSD$ .

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также методы получения и количественного определения Меквитазина.
2. Сделан вывод, что процедурам прямой УФ-спектрофотометрии не хватает специфичности, на них могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение вещества: вспомогательные вещества или продукты окисления препарата.
3. Рекомендованный фармакопеей Японии метод прямой УФ-спектрофотометрии предполагает выполнения предварительного изолирования АФИ путем жидкостной экстракции, что усложняет анализ.
4. Установлено, что препарат можно количественно определять дифференциальным спектрофотометрическим методом, основанном на поглощении сульфоксидного производного, полученного с помощью калий кароата.
5. Установлены спектральные характеристики продукта S-окисления Меквитазина с помощью калий кароата; произведена идентификация продукта S-окисления Меквитазина с помощью методов ИК- и УФ-спектроскопии.
6. Разработана методики и показана возможность количественного определения Меквитазина в таблетках по 10 мг методом непрямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя калий кароата.  $RSD \leq 1,5\%$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramírez Chanona N, del Rio Navarro BE, Pérez Martín J (November–December 2005). "Efficacy of mequitazine (Primalan) on the relief of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children. Documented clinical experience". *Revista Alergia Mexico (in Spanish)*. 52 (6): 221–5. PMID 16568706
2. Юхтина Н.В. Место препарата Прималан в ряду современных антигистаминных средств. *Педиатрическая фармакология*. 2003. Т. 1, №2. С. 69-72.
3. <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=primalan-rus>
4. [https://jpdn.nihs.go.jp/jp/DetailList\\_en.aspx?submit=Detail\(en\)&keyword=Mequitazine+Tablets](https://jpdn.nihs.go.jp/jp/DetailList_en.aspx?submit=Detail(en)&keyword=Mequitazine+Tablets)
5. Nordvall G, Sundquist S, Glas G, Gogoll A, Nilvebrant L, Hacksell U. Analogues of the muscarinic agent 2'-methylspiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,4'-[1,3]dioxolane]: synthesis and pharmacology. *J Med Chem*. 1992 May 1;35(9):1541-50. doi: 10.1021/jm00087a007. PMID: 1578479.
6. Gueremy C., Laley R., Wirth D. and Auclair M., German. Pat. 2,009,555; Chem. Abstr., 73, 131017 (1970).
7. Renaut C. and Lefur G., EP. 0089,860; Chem. Abstr., 100,68312 (1982).
8. Guminski Yves, Fabre Valerie, Lesimple Patrick & Imbert Thierry (1999) An efficient synthesis of mequitazine, *Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis*, 31:3, 319-323, DOI: 10.1080/00304949909458326
9. Sittig M. *Pharmaceutical manufacturing encyclopedia*, Second Edition. Reprint Edition. Vol.1 A-K Noyes Publications, Westwood, New Jersey, USA. P. 946-947
10. Grob, C. A., & Renk, E. (1954). Untersuchungen in der Chinuclidin-Reihe. 2. Mitteilung. 4-Chinuclidin-carbonsäure. *Helvetica Chimica Acta*, 37(6), 1681-1688.
11. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01071>
12. The Japanese Pharmacopoeia. Seventeenth edition. Official Monographs. Mequitazine. P. 1214.

13. Japanese Pharmacopoeia. Seventeenth edition. Official Monographs. Mequitazine. P. 1215.
14. El-Ragehy, N., Badawey, A., & El Khateeb, S. (2002). Stability indicating methods for assay of mequitazine in presence of its degradate. *J.Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29(1-2), 121–137. doi:10.1016/s0731-7085(02)00038-9
15. Ezzat M. Abdel-Moety, Mohamed A. Ibrahim, Mamdouh R. Rezk Photodegradation and photostability-indication of mequitazine *Spectrochimica Acta Part A* 74 (2009) 740–745 <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.08.006>
16. H. G. Daabees (1999) A New Sensitive Spectrophotometry Method for the Analysis of Some Antihistamines, *Spectroscopy Letters*, 32:6, 913-930, DOI: 10.1080/00387019909350037
17. Amr M Badawey, Samah S Abbas, Hayam M Loutfy Spectrophotometric determination of some antihistaminic drugs using 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ). *Journal of AOAC International*, 89(1), 46-52 (2006-03-04)
18. Bakry RS, Abdel Razak O, el Walily AF, Belal SF. Stability-indicating assay of mequitazine in bulk and pharmaceutical tablets. *Acta Pharm Hung.* 1996 Mar;66(2):83-8. PMID: 8669282.
19. Davidson A. G. The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method *J. Pharmac. Pharmacol.* 1976. Volume28, Issue11. 795-800 <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04059.x>
20. Jeong SH, Jang JH, Lee YB. A novel and sensitive UPLC-MS/MS method to determine mequitazine in rat plasma and urine: Validation and its application to pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr.* 2019 Oct;33(10):e4627. doi: 10.1002/bmc.4627. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31222787.
21. Kumazawa T, Hasegawa C, Lee X-P, Marumo A, Shimmen N, Ishii A, Seno H, Sato K (2006) Pipette tip solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry for the determination of mequitazine in human plasma. *Talanta* 70: 474–478.
22. Kwon OS, Kim HJ, Pyo H, Chung SJ, Chung YB. Determination of mequitazine in human plasma by gas-chromatography/mass spectrometry with ion-trap detector and

- its pharmacokinetics after oral administration to volunteers. Arch Pharm Res. 2005 Oct;28(10):1190-5. doi: 10.1007/BF02972985. PMID: 16276978.
23. Ahn, S. H., & Maeng, H. J. (2016). Quantification of mequitazine in human plasma by gas chromatography-quadrupole mass spectrometry and its application to a human pharmacokinetic study. Biomedical Chromatography, 30, 574-578. <https://doi.org/10.1002/bmc.3585>
  24. The Merck Index, twelfth ed., Merck and Co. Inc., Rahway, NJ, 1996.
  25. Clarke E.G.C, Moffatt A.C., Jackson J.V., Moss M.S., Widdop B., Clarke's Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids, and Post mortem Material, second ed, The Pharmaceutical Society of Great Britain, The Pharmaceutical Press, London, 1986.
  26. Clarke's Analysis of Drugs and Poison in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material FOURTH EDITION Consulting Editors Anthony C Moffat M David Osselton Brian Widdop Executive Development Editor Jo Watts Published by Pharmaceutical Press Pharmaceutical Press 2011. 2473 p.
  27. Миронов В.А., Янковский С.А.. Спектроскопия в органической химии: М.: Химия,1985. 230 с.
  28. Белами Л.. Инфракрасные спектры молекул. пер. с англ. М.: Изд-во иностранной литературы,1957. 444 с.
  29. Наканиси К.. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. пер. с англ. М.: Мир, 1965. 216 с.
  30. Смит А.. Прикладная ИК-спектроскопия. пер. с англ. М.: Мир, 1982.328 с.
  31. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б.. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: Высшая школа, 1971. 264 с.
  32. Иоффе Б.В., Костиков Р.Р., Разин В.В. Физические методы определения строения вещества органических молекул. М.: Высшая школа, 1984, 336 с.
  33. Ramirez Chanona N, del Rio Navarro BE, Perez Martin J Efficacy of mequitazine (Primalan) on the relief of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children. Documented clinical experience. Rev Alerg Mex. 2005 Nov-Dec;52(6):221-5.

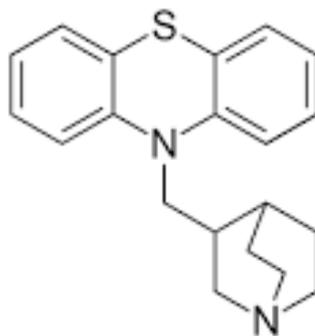
34. Theunissen EL, Vermeeren A, van Oers AC, van Maris I, Ramaekers JG: A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. *Clin Exp Allergy*. 2004 Feb;34(2):250-8
35. Vu Dang Hoang, Nguyen Phuong Nhung and Hassan Y. Aboul-Enein Recent Developments and Applications of Derivative Spectrophotometry in Pharmaceutical Analysis *Current Pharmaceutical Analysis* 2013 Volume 9, Issue 3, P. 261 – 277. DOI: 10.2174/1573412911309030005
36. 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.
37. Crandall, Jack K.; Shi, Yian; Burke, Christopher P.; Buckley, Benjamin R. (2001). *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/047084289x.rp246.pub3. ISBN 978-0-470-84289-8.
38. 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.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

### 1.3 Фармакопейные методы анализа субстанции

#### 1.3.1 ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---



и энантиомер

10-[(3RS)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl]-10H-phenothiazine

[29216-28-2]

$C_{20}H_{22}N_2S$

322.47 г/моль

Содержит не менее 98,5 % меквитазина ( $C_{20}H_{22}N_2S$ ) в пересчете на сухое вещество [12].

**Описание.** Меквитазин встречается в виде белых кристаллов или кристаллического порошка.

\*Разрушается под действием воздуха и света.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле и уксусной кислоте, растворим в этаноле, практически не растворим в воде. Раствор меквитазина в метаноле (1 : 50) не показывает оптического вращения.

#### Идентификация

1. Спектр поглощения раствора меквитазина в этаноле (1 : 250 000) сравните с эталонным спектром: оба спектра имеют одинаковую интенсивность поглощения на одних и тех же длинах волн.

2. Спектр инфракрасного поглощения предварительно высушенного меквитазина (метод диска в калий бромиде) сравните с эталонным спектром: оба спектра демонстрируют одинаковую интенсивность поглощения при одинаковых волновых числах.

**Температура плавления:** 146 – 150°C

**Чистота.** Тяжелые металлы. С 1,0 г меквитазина в соответствии со способом 2 выполнить тестирование. Приготовьте контрольный раствор с 2,0 мл стандартного свинца. Раствор (не более 20 частей на миллион).

**Родственные вещества.** Проводите эту процедуру без воздействия света, используя светостойкие сосуды. Растворите 50 мг меквитазина в 5 мл метанола и используйте этот раствор в качестве раствора образца. Отберите пипеткой 1 мл раствора образца, добавьте метанол, чтобы получилось ровно 50 мл, затем отберите пипеткой 5 мл этого раствора, добавьте метанол, чтобы получилось ровно 50 мл, и используйте этот раствор в качестве стандартного раствора.

Проведите тест с этими растворами, как указано в «тонкослойной хроматографии». Нанесите по 5 мл раствора образца и стандартного раствора на пластину с силикагелем с флуоресцентным индикатором для тонкослойной хроматографии. Проявите смесью этилацетата, метанола и диэтиламина (7:2:2) на расстоянии около 10 см и высушите пластину на воздухе. Осматривают в ультрафиолетовом свете (основная длина волны: 254 нм): количество пятен, отличных от основного пятна от раствора пробы, не более 3 и они не более интенсивны, чем пятно от стандартного раствора.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5% (1 г, в вакууме, оксид фосфора (V), 60°C, 3 часа).

**Остаток при прокаливании.** Не более 0,1% (1 г).

**Количественное определение.** Точно взвесить около 0,25 г меквитазина, растворить в 50 мл уксусной кислоты (100), титровать 0,1 моль/л хлорной кислотой (потенциометрическое титрование). Выполните холостое определение и внесите необходимые исправления. Каждый мл 0,1 моль/л хлорной кислоты соответствует 32,25 мг  $C_{20}H_{22}N_2S$

**Хранение.** В защищённом от света месте [12].



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

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ НАУКИ, ОСВІТИ  
ТА СУСПІЛЬСТВА: ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА**

**ACTUAL PROBLEMS OF SCIENCE, EDUCATION  
AND SOCIETY: THEORY AND PRACTICE**

**Збірник тез доповідей  
Book of abstracts**



**16 червня 2022 р.  
June 16, 2022**

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





**Blazheyevskiy Mykola**

Dr. chem. sci., prof., inorganic  
and physical chemistry department,  
National University of Pharmacy,

**Benzaouia Ayoub Fawzi**

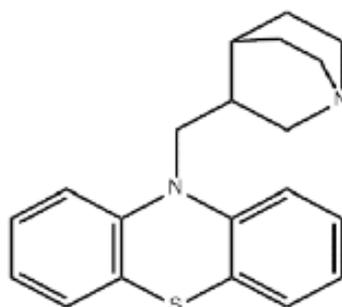
Student,  
National University of Pharmacy,

**Kryskiv Oleg**

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

**DETERMINATION OF MEQUITAZINE BY  
SPECTROPHOTOMETRIC METHOD BASED UPON THE  
ABSORBANCE OF THE ITS SULPHOXIDE DERIVATIVE**

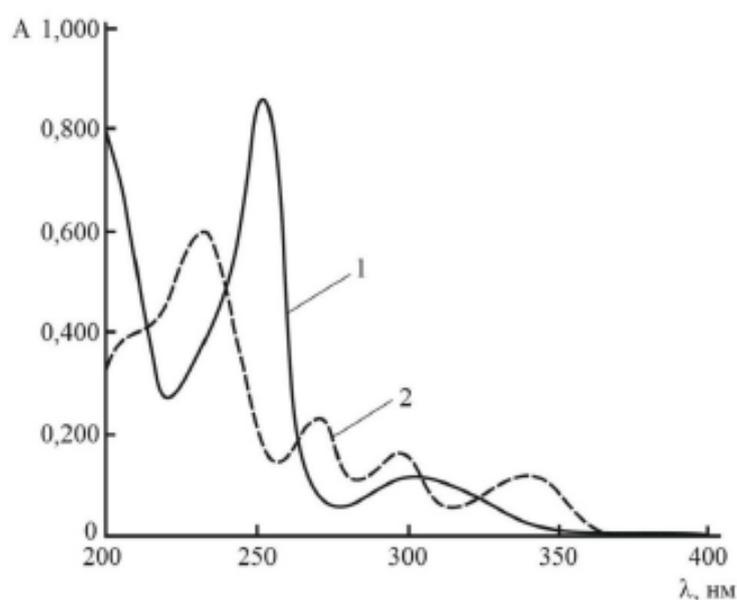
(R)-Mequitazine or V0162 (10-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl]-10H-phenothiazine, MQ) is an anticholinergic enantiomer of mequitazine, an existing oral / racemic antihistamine commercialized for over 30 years. Structure shown in the figure represents (see Fig. 1).



**Fig. 1 Structural formula of mequitazine**

MQ was found to be an antagonist at muscarinic acetylcholine receptors behaving as an inverse agonist. MQ was investigated in clinical trials for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, asthma and urinary incontinence [1,2]. Many procedures have been suggested for the determination of the antihistaminic agent, MQ. The first procedure is based on determination of MQ by HPLC with UV detection at 256 nm [3]. Several selective techniques based on the spectrophotometry of the first derivative have been described [4]. The method was based on the formation of complex between mequitazine and palladium in presence of methyl cellulose in buffered or unbuffered media [5]. A simple colorimetric method based on the oxidation of an intact preparation of phenothiazine with potassium iodate in an acidic medium with the formation of a red

intermediate, which is considered a free radical with a semihinoid structure, adequate to quantify the study drug [6]. However, the stability of the red color obtained depends on the concentration of acid and oxidizing agent. We found that MQ can be determined by a difference spectrophotometric technique based upon the absorbance of the sulphoxide derivative of the drug at 342 nm relative to the absorbance of a solution of the underivatized drug. The sulphoxide derivative is formed rapidly and quantitatively by the addition of a solution potassium peroxymonosulfate 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" has a longer shelf life than potassium peroxymonosulfate [7]. UV spectra of mequitazine and its mequitazine S-oxide shown in the Fig. 2



**Fig. 2 UV spectra of mequitazine (1) and its mequitazine S-oxide (2), each  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$**

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. Linearity range is  $1.00\text{--}35.00 \mu\text{g/ml}$ .

The suggested method was successfully applied for the determination of MQ in Primalan® tablets, showing good percentage recoveries.

**Conclusion.** Unlike the mostly recommended HPLC-procedures, the proposed spectrophotometric method is simple and not expensive. The reagent used in the proposed method are cheap and readily available. The procedures applied do not involve any critical reactions or tedious sample preparations. This aspect of spectrophotometric analysis is of major interest in analytical pharmacy since it offers distinct possibility of assaying MQ in its pharmaceutical formulations without interference due to the excipient or the degradation products.

#### References

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції  
«Актуальні проблеми науки, освіти та суспільства: теорія і практика»

---

1. Ramirez Chanona N, del Rio Navarro BE, Perez Martin J Efficacy of mequitazine (Primalan) on the relief of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children. Documented clinical experience. *Rev Alerg Mex.* 2005 Nov-Dec;52(6):221-5.

2. Theunissen EL, Vermeeren A, van Oers AC, van Maris I, Ramaekers JG: A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. *Clin Exp Allergy.* 2004 Feb;34(2):250-8.

3. El-Ragehy, N.A.; Badawey, A.M.; El-Khateeb, S.Z. Stability indicating methods for assay of mequitazine in presence of its degradate. *J. Pharmaceut. Biomed.*, 2002, 29(1-2), 121-137.

4. Vu Dang Hoang, Nguyen Phuong Nhung and Hassan Y. Aboul-Enein Recent Developments and Applications of Derivative Spectrophotometry in Pharmaceutical Analysis *Current Pharmaceutical Analysis* 2013 Volume 9, Issue 3, P. 261 – 277. DOI: 10.2174/1573412911309030005

5. Bakry RS, Abdel Razak O, el Walily AF, Belal SF. Stability-indicating assay of mequitazine in bulk and pharmaceutical tablets. *Acta Pharm Hung.* 1996 Mar;66(2):83-8. PMID: 8669282.

6. Ezzat M. Abdel-Moety, Mohamed A. Ibrahim, Mamdouh R. Rezk Photodegradation and photostability-indication of mequitazine *Spectrochimica Acta Part A* 74 (2009) 740–745 <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.08.006>

7. Crandall, Jack K.; Shi, Yian; Burke, Christopher P.; Buckley, Benjamin R. (2001). *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/047084289x.rp246.pub3. ISBN 978-0-470-84289-8.

**SCI-CONF.COM.UA**

**SCIENCE AND TECHNOLOGY:  
PROBLEMS, PROSPECTS  
AND INNOVATIONS**



**PROCEEDINGS OF IV INTERNATIONAL  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE  
JANUARY 18-20, 2023**

**OSAKA  
2023**

# PHARMACEUTICAL SCIENCES

УДК 615.23:615.453.6:54.057

## МЕТОД СИНТЕЗА МЕКВИТАЗИНА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Яременко Виталий Дмитриевич,**

к.ф.н., доцент

**Блажеевский Николай Евстахиевич**

д.х.н., профессор

**Фавзи Аюб**

студент

Национальный фармацевтический университет

г. Харьков, Украина

**Аннотация:** исследован критический обзор различных методов по производству в лабораторных условиях лекарственной субстанции S (-)-энантиомера Меквитазина, первый способ основывается на 8-ми стадийном процессе, альтернативный способ состоит из 2-х стадийного процесса, при этом выход составил 80% искомого вещества.

**Ключевые слова:** Меквитазин (MQ), Primalan, хинуклидин, фенотиазин, 3-метилехинуклидиноксид, 3-хинуклидинон, 3-метоксиметилхинуклидин-3-ол, мезилат, меквитазина гидрохлорид.

Среди препаратов, используемых для лечения аллергических заболеваний и ринита, показал свою эффективность Меквитазин (MQ). Меквитазин (торговое название Primalan) является антагонистом  $H_1$  и антихолинергическим средством химического класса фенотиазинов. Он был запатентован в 1969 году и начал использоваться в медицине с 1976 г.

Схема синтеза Меквитазина приведена на рисунке 1. Синтетический подход основан на использовании реагента натрий димсилата с получением

3-метиленихинуклидиноксида (3), полученного из 3-хинуклидинона (2). Интересно, что этот известный 3-метиленихинуклидиноксид (3) был получен *in situ* по аналогичной описанной ранее методике [1, с. 1541-1550]. Смесь 3-хинуклидинона (2), триметилсульфоксоний иодида ( $\text{Me}_3\text{SOI}$ ) и натрий гидроксида, нагретые с обратным холодильником в метаноле, непосредственно давали новые кристаллы 3-метоксиметилхинуклидин-3-ола (4).

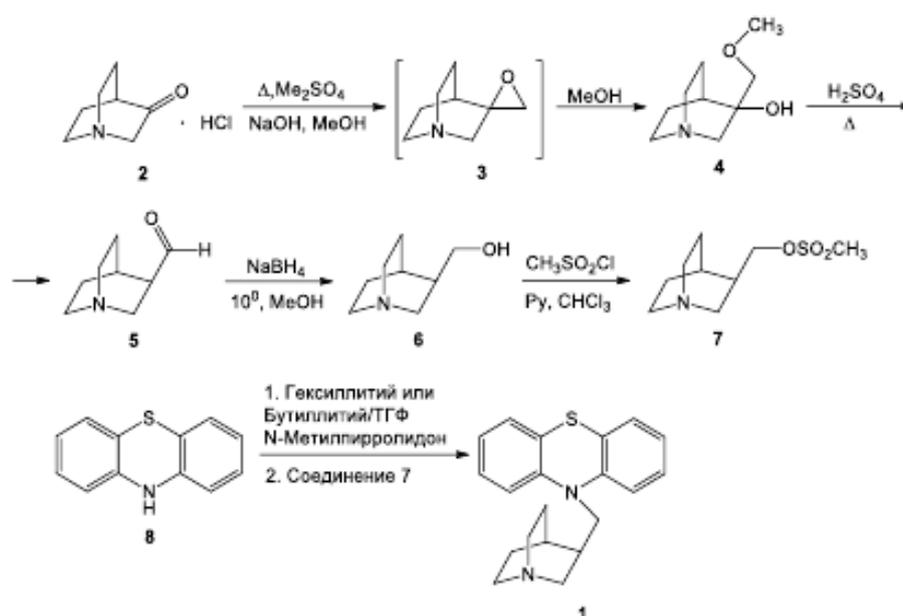


Рис. 1. Схема синтеза Меквитазина

Эта одnoreакторная конверсия (2) в (4) позволила решить проблему с чистотой, обусловленную с использованием натрий диметилсилата и трудностями выделения чистого 3-метиленихинуклидиноксида (3) без загрязнения DMSO. Прямая кислотная дегидратация и гидролиз (4) концентрированной серной кислотой дали относительно устойчивый 3-формилхинуклидин (5). Нейтрализация реакционной среды (рН 8) 30% натрий гидроксидом с последующим восстановлением натрий боргидридом в метаноле. Важной особенностью химии хинуклидинов является то, что, как и другие сильноосновные соединения азота, хинуклидин реагирует с

электрофилами, такими как метиленхлорид, с образованием солей четвертичного аммония. Экстракция 2-бутанолом после подщелачивания позволила получить чистый 3-гидроксиметилхинуклидин (**6**) с общим выходом 88%. Этот результат выгодно отличается от предыдущего метода, который давал всего (**5**) и 30% выходы соответственно. Ключевым этапом синтеза (**1**) оставалось проблемное низкопродуктивное образование N-C связи между гетероциклическим атомом азота фенотиазина и хинуклидиновым фрагментом. Расширение экспериментов с натриевыми или калийными солями ( $\text{NaNH}_2$ , KOH и др.), фенотиазина (**8**) в различных растворителях, о которых сообщается в патентах или в настоящее время, не давали полезных результатов. Тщательный анализ литературы показал, что литиевые соли N-ароматических гетероциклов, полученные из n-бутиллития в ТГФ, полностью реагируют с мезилатными электрофилами.

Было решено расширить эту методологию. Таким образом, спирт (**6**) был превращен метансульфонилхлоридом и пиридином в хлороформе в мезилат (**7**) с выходом 80%. Интересно, что во время обработки он был выделен в виде чистой нерастворимой гидрохлоридной соли. Депротонирование фенотиазина (**8**) алкиллитием оказалось подходящим, и светло-желтую литиевую соль, полученную добавлением n-бутиллития при 0°C в ТГФ, обрабатывали раствором 3-мезилоксипроизводного (**7**) в виде его гидрохлорида в N-метил-2-пирролидиноне, с обратным холодильником в течение двух часов, в отличие от метода с натрий амидом. Особенностью была стабильность мезилата в данных условиях реакции; не было кватернизации, ни отщепления, ни элиминирования до exo-метилена; побочных продуктов не было обнаружено. Обработкой реакционной смеси путем добавления в воду со льдом и экстракции этилацетатом и изопропиловым эфиром (1:1) получали органический слой, обработанный 1 М раствором HCl; меквитазина гидрохлорид осаждается в виде кремообразных кристаллов с выходом 91%. Этот синтез оказался очень эффективным в масштабе до 100 г. В большем масштабе, по соображениям безопасности и экологии, небольшая модификация

заключалась в использовании гексилития вместо н-бутиллития для предотвращения выделения бутана.

Необходимость получения биологически активного S(-) энантиомера привела к попытке получения диастереоселективной кристаллизацией стабильного мезилата (7) в виде его L-тарtratной соли. Всего две перекристаллизации потребовалось для получения чистого энантиомера. Кроме того, его можно хранить и использовать в качестве соли L-тарtrата.

Рацемический Меквитазин (I). Раствор фенотиазина (8) (60 г, 0,3 моль) в ТГФ (200 мл) охлаждали при 0° в атмосфере азота. Раствор н-бутиллития в гексане (2,5 М, 100 мл, 0,25 моль) вводили по каплям в течение 20 мин при 0°С. Реакционную смесь перемешивали 1 ч до комнатной температуры. -2-пирролидинон (100 мл). Взвесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 час при 65°С и выливали при перемешивании в ледяную воду (1000 мл). Материал экстрагировали смесью этилацетат-изопропиловый эфир (1:1) (2 × 500 мл). Отделенные органические слои промывали водой (2 × 500 мл), затем 1 М раствором HCl (2×500 мл). Водно-кислые слои снова экстрагировали смесью этилацетат-изопропиловый эфир (1:1). Гидрохлорид меквитазина (I) медленно осаждался в водном кислом слое. Кристаллы собирали и промывали изопропиловым эфиром, получая 31 г (91%) меквитазина гидрохлорида (I) в виде кремообразного порошка. Чистый образец получали кристаллизацией из изопропилового спирта, т.пл. 261°С. Гидрохлорид меквитазина превращали в свободное основание в виде белого порошка, Т.пл. 130°С (лит. 130°С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H был идентичен спектру стандартного образца.

S(-)-Меквитазин.- Следуя процедуре, описанной для рацемического меквитазина (I), S(-)3-метансульфонилоксиметилхинуклидин обрабатывали фенотиазином (8) с получением S(-)-меквитазина, Тпл. 140°С (свободное основание).  $[\alpha]_D^{24} = -40,5^\circ$  (0,93%, этанол) (Т.пл. 139-140°С.  $[\alpha]_D^{24} = -39,8^\circ$  (1%, этиловый спирт). Хиральная ВЭЖХ: энантиомерная чистота > 99%.

Таким образом, это новый эффективный способ синтеза меквитазина с

общим выходом 80% из коммерчески доступного гидрохлорида 3-хинуклидинона (2). Этот метод можно осуществлять в промышленных масштабах, партиями до 10 кг. Кроме того, предложен новый оперативный способ синтеза 3-гидроксиметилхинуклидина (6) с выходом 88% с превосходной чистотой в одном реакторе. Он представляет собой простой и удобный подход к многотонажному синтезу без использования токсичных или дорогих реагентов, таких как цианосоединения (KCN, TosMIC) или алюминий литий гидрида. В результате 3-гидроксиметилхинуклидин может быть легкодоступным полезным веществом для медицинской химии [2, с. 319-323].

Альтернативный способ получения 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазина из фенотиазина и 3-хлорметилхинуклидина

Схема альтернативного способа синтеза Меквитазина приведена на рисунке 2. 30 г фенотиазина сразу добавляли к суспензии 6 г амида натрия в 240 мл безводного ксилола. Смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. Когда выделение аммиака прекратилось (5 часов), добавляли порциями 15 г гидрохлорида 3-хлорметилхинуклидина в течение 50 минут и затем кипятили с обратным холодильником в течение 22 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли 250 мл дистиллированной воды и 250 мл этилацетата. Водную фазу декантировали и дважды экстрагировали метилацетатом (всего 250 мл). Объединенные органические экстракты трижды экстрагировали общим объемом 750 мл 10%-ного водного раствора винной кислоты. Объединенные кислые растворы обрабатывали 5 г животного угля, фильтровали и подщелачивали на бане со льдом с 96 мл 10 N водного раствора едкого натра. Выделившееся масло трижды экстрагировали этилацетатом (всего 1500 мл). Объединенные органические экстракты промывали до нейтральности двукратным промыванием в общей сложности 1 л дистиллированной воды, сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении на водяной бане при 45°C. Получают 17 г масла, которое очищают

## Продолж. приложения В

хроматографией на инертной колонке с оксидом алюминия. Получают 13,3 г кристаллизованного продукта 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазин с Т.пл. от 130°C до 131°C получали перекристаллизацией в кипящем ацетонитриле [3, с. 946-947].

Гидрохлорид 3-хлорметилхинуклидина, используемый в качестве исходного материала в этом способе, может быть получен, как описано [4, с. 1681-1688].

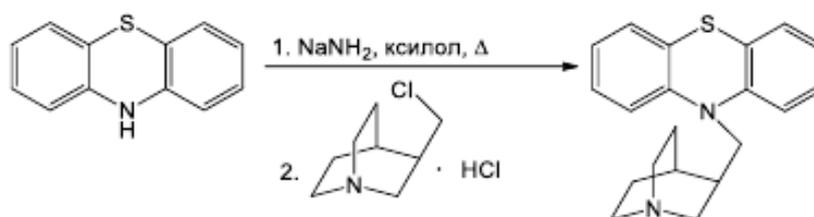


Рис. 2 Схема альтернативного процесса синтеза Меквитазина

**Выводы.** Разработан новый эффективный способ синтеза меквитазина с общим выходом 80% из коммерчески доступного гидрохлорида 3-хинуклидинона, а также предложен новый оперативный способ синтеза 3-гидроксиметилхинуклидина в одном реакторе, а также альтернативный способ получения 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазина из фенотиазина и 3-хлорметилхинуклидина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nordvall G, Sundquist S, Glas G, Gogoll A, Nilvebrant L, Hacksell U. Analogues of the muscarinic agent 2'-methylspiro [1-azabicyclo[2.2.2] octane-3,4'-[1,3]dioxolane]: synthesis and pharmacology / J Med Chem. 1992 May 1; 35 (9) : 1541-50. doi: 10.1021/jm00087a007. PMID: 1578479.

2. Guminski Yves, Fabre Valerie, Lesimple Patrick & Imbert Thierry. An efficient synthesis of mequitazine / Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis, 1999, 31:3. – P. 319-323,

**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан  
Кафедра медицинской химии

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация  
Образовательная программа Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**  
Заведующая кафедрой  
медицинской химии

---

**Лина ПЕРЕХОДА**  
“22” августа 2022 года

**ЗАДАНИЕ  
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ  
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Аюб ФАВЗИ**

1. Тема квалификационной работы: «Разработка методики количественного определения меквитазина с использованием калий кароата»  
руководитель квалификационной работы: ассистент кафедры медицинской химии, к.фарм.н. Елена Бевз,  
утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходные данные к квалификационной работе: субстанция Меквитазина, табл. по 10 мг; метод спектрофотометрии, калий кароат
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые нужно разработать): изучить спектрофотометрические характеристики продукта реакции S-окисления Мекситазина  $\text{KHSO}_5$ ; установить оптимальные условия количественного взаимодействия, разработать методики количественного определения Меквитазина методом дифференциальной спектрофотометрии (с точным предоставлением спектров неокисленного и окисленного препарата в области поглощения последнего), схема процесса окисления меквитазина калий кароатом.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 1, рисунков – 8

6. Консультанты разделов в квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	завдание принял
1.	Елена Бевз, ассистент кафедры медицинской химии	сентябрь 2022	сентябрь 2022
2.	Елена Бевз, ассистент кафедры медицинской химии	ноябрь 2022	ноябрь 2022
3.	Елена Бевз, ассистент кафедры медицинской химии	январь 2023	январь 2023

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 Меквитазина	сентябрь 2022	<b>выполнено</b>
2.	Приготовление растворов, методики анализа, обоснование выбора метода исследования, спектрофотометры	октябрь 2022	<b>выполнено</b>
3.	Изучение спектральных характеристик и установление оптимальных условий количественного взаимодействия	ноябрь-декабрь 2022	<b>выполнено</b>
4.	Разработка методик количественного определения меквитазина в таблетках по 10 мг	январь-февраль 2023	<b>выполнено</b>
5.	Статистическая обработка полученных результатов	март 2023	<b>выполнено</b>
6.	Оформление работы	апрель 2023	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Аюб ФАВЗИ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Елена Бевз

**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
<b>• по кафедрі медичної хімії</b>				
Бензауіа Аюб Фавзі	Розробка методики кількісного визначення меквітазину з використанням калій кароата	Development of a method for quantitative determination of mequitazine using potassium caroate	асистент Бевз О.В.,	доцент Гарна Н.В.

Підстава: подання Комітета, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



**ВИСНОВОК**

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

№ 112439 від « 21 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бензауїа Аюб Фавзі, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка методики кількісного визначення меквітазину з використанням калій кароата / Development of a method for quantitative determination of mequitazine using potassium caroate», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**16%**

**25%**

## **ОТЗЫВ**

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

**Аюб ФАВЗИ**

**на тему : «Разработка методики количественного определения меквитазина  
в таблетках с использованием калий кароата».**

**Актуальность темы.** Меквитазин является антагонистом H<sub>1</sub> и антихолинергическим средством химического класса фентиазинов, который используют для лечения аллергических заболеваний и ринита. На сегодня аналитические методики количественного определения Меквитазина не вполне совершенны, требуют использования токсичных растворителей, что нарушает основные принципы «зеленой химии». Поэтому актуальной задачей является разработка новых простых, достаточно точных и одновременно выборочных методик количественного определения Меквитазина в лекарственных препаратах с использованием новых аналитических реагентов.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Сделанные в результате выполнения выводы основаны на экспериментально полученных спектрофотометрических данных, результаты аналитических определений статистически обработаны, а сделанные рекомендации могут быть использованы в фармацевтическом анализе.

**Оценка работы.** Работа выполнена на высоком научном уровне, полученные результаты надежны, выводы логичны и обоснованы. Общая оценка работы положительная.

**Общий вывод и рекомендации по допуску к защите.** Квалификационная работа Аюба ФАВЗИ по актуальности и объему выполненных исследований , отвечает требованиям, предъявляемым к квалификационным работам и может быть рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии .

Научный руководитель

Елена БЕВЗ

«07» апреля 2023 г.

**РЕЦЕНЗИЯ**

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

**Алюб ФАВЗИ**

**на тему: «Разработка методики количественного определения меквитазина  
в таблетках с использованием калий кароата .**

**Актуальность темы.** Аналитический обзор методов количественного определения меквитазина свидетельствует, что актуальной задачей является разработка нового простой в исполнении, достаточно точной и быстрой методики количественного определения меквитазина в лекарственных препаратах, в частности таблетках, с использованием нового окислительно-восстановительного аналитического реагента – калий кароата .

**Теоретический уровень работы.** Квалификационная работа выполнена на высоком теоретическом уровне на основании результатов спектрофотометрических исследований. Оптимизированные условия выполнения анализа с использованием нового аналитического реагента.

**Предложения автора на тему исследования.** Предлагается количественное определение меквитазина выполнять по продукту реакции S - оксидации, полученного с помощью калий кароата методом дифференциальной спектрофотометрии.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Предложенные методики количественного определения меквитазина в таблетках могут быть использованы для разработки АНД на лекарственный препарат.

**Недостатки работы.** Встречаются ошибки и неудачные высказывания.

**Общий вывод и оценка работы.** Квалификационная работа отвечает требованиям Положения о порядке подготовки и защиты квалификационных работ и может быть рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Наталья ГАРНАЯ

«18» апреля 2023 г.

**ВИТЯГ**

**з протоколу засідання кафедри медичної хімії**

**№ 10 від 21 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 з підготовки іноземних громадян, Фм18(5,0д)і-04 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аюба ФАВЗІ на тему: «Розробка методики кількісного визначення меквітазину у таблетках з використанням калій кароату»

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувача вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян, Фм18(5,0д)і-04 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аюба ФАВЗІ на тему: «Розробка методики кількісного визначення меквітазину у таблетках з використанням калій кароату», керівник – асистент кафедри медичної хімії, к.фарм.н. Олена БЕВЗ.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Аюба ФАВЗІ 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 Аюб ФАВЗІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка методики кількісного визначення меквітазину у таблетках з використанням калій кароату».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Аюб ФАВЗІ виконав кваліфікаційну роботу у повному обсязі у відповідності до виданого завдання та у встановлені терміни.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Олена БЕВЗ

«07» квітня 2023р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

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

Завідувачка кафедри  
медичної хімії

\_\_\_\_\_

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, проф.

\_\_\_\_\_ / Олег ШПИЧАК/