

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РОБОТА
по теме: «**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ**
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ЭТОПРОПАЗИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЛИЯ КАРОАТА»

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

Ель Хусейн БУМЕЗГАН

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

Виталий ЯРЕМЕНКО

Рецензент профессор заведения высшего образования,
заведующий кафедрой аналитической химии и

аналитической токсикологии, д.фарм.н., профессор

Сергей КОЛЕСНИК

АННОТАЦИЯ

Работа посвящена разработке методики количественного определения этопропазина гидрохлорида методом непрямой спектрофотометрии в виде соответствующего сульфоксида, полученного с помощью калий кароата. Работа имеет общий объем 45 страниц, состоит из 3 глав, выводов, 5 таблиц, 8 рисунков, 36 источников литературы, приложений.

Ключевые слова: этопропазин гидрохлорид, спектрофотометрия, S-окисдирование, калий кароат

ANNOTATION

The thesis is devoted to the development of method for the quantitative determination of ethopropazine hydrochloride by indirect spectrophotometry in the form S-oxide using potassium caroate as oxidator. The work has a total volume of 45 pages, contains 3 chapters, conclusions, 5 table, 8 figures, 36 references, appendices.

Key words: ethopropazine hydrochloride, spectrophotometry, S-oxidation, potassium caroate

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1.....	8
ЭТОПРОПАЗИН: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
1.1 Этопропазин. Общая характеристика.....	8
1.3 Методы количественного определения	16
1.3.1 Титриметрические методы.....	16
1.3.2 Флуорометрические методы	24
1.3.3 Хроматографические методы анализа.....	24
1.3.4 Методы вольтамперометрии	25
Выводы к разделу 1	26
РАЗДЕЛ 2.....	27
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	27
2.1 Материалы и методы.....	27
Выводы к разделу 2.....	34
РАЗДЕЛ 3.....	35
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТОПРОПАЗИНА В ТАБЛЕТКАХ «ПАРСИТАН» 50.....	35
Выводы к разделу 3.....	41
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	42
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	43
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	46
Приложение А	47

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Фармакопея Индии (Indian Pharmacopoeia)	IP
Фармакопея США (US Pharmacopoeia)	USP
Активный фармацевтический ингредиент (лекарственное вещество, действующее вещество, субстанция (англ. API)	АФИ
Высокоэффективная жидкостная хроматография (англ. HPLC, High performance liquid chromatography)	ВЭЖХ
Тонкослойная хроматография	ТСХ
Спектрофотометрия	СФМ
Инфракрасная область спектра	ИК
Ультрафиолетовая область спектра	УФ
Калий гидрогенпероксомоносульфат, KHSO_5	калий кароат
Этопропазин	EPZ
Рабочий стандартный образец	PCO

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Профенамин (МНН; также известный как *этопропазин* (БАН); торговые названия Парсидол, Парсидан, Паркин) представляет собой производное фенотиазина, используемое в качестве противопаркинсонического средства, обладающего антихолинергическим, антигистаминным и антиадренергическим действием.

Индийская Фармакопея (IP 2018) для определения содержания основного вещества в субстанции этопропазина гидрохлорида рекомендует использовать метод *ацидиметрии* в среде ацетона в присутствии сулемы: титруют 0,1 М хлорной кислотой, используя в качестве индикатора метиловый оранжевый, в то время как она рекомендовала использовать для анализа таблеток метод *прямой спектрофотометрии* с использованием в качестве растворителя этанол после предварительного изолирования основания этопропазина от вспомогательных веществ.

В общем аналитические методики количественного определения этопропазина гидрохлорида 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 этопропазина гидрохлорида в лекарственных препаратах с использованием новых аналитических реагентов.

Цель исследования. Разработка простого, достаточно точного и избирательного, а также экономически выгодного и безопасного метода определения этопропазина гидрохлорида в таблетках по 50 мг с использованием в качестве окислителя *калий кароата* в виде устойчивой тройной калиевой соли $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (оксон).

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

1. Оптимизация условий протекания реакции S-оксидирования

этопропазина гидрохлорида калий кароатом с целью использования в фармацевтическом анализе.

3. Установление спектральных характеристик продукта окисления этопропазина гидрохлорида калий кароатом в 0,1 М растворе хлоридной кислоты.
4. Идентификация продукта реакции окисления этопропазина гидрохлорида калий кароатом.
5. Разработка методики количественного определения этопропазина гидрохлорида в таблетках по 50 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом дифференциальной спектрофотометрии.

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

Предмет исследования. Изучение реакция S-окисления этопропазина гидрохлорида посредством калий кароата в водной среде; количественное определение этопропазина гидрохлорида в таблетках по 50 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом не прямой спектрофотометрии.

Методы исследования. Метод не прямой спектрофотометрии, УФ-спектрофотометрия.

Практическое значение полученных результатов. Предложенная методика количественное определение этопропазина гидрохлорида в таблетках по 50 мг с использованием в качестве окислителя калий кароата методом спектрофотометрии может быть использована для разработки АНД на лекарственные препараты, а также в практике государственных лабораторий по контролю качества лекарственных средств и центральных заводских лабораторий фармацевтических предприятий. Предложенная методика выполнения анализа не требуют применения дорогих приборов, а также токсичных химических реагентов. По скорости выполнения и

избирательности разработанная методика анализа более совершенна по сравнению с существующими.

Элементы научных исследований заключаются в установлении спектральных характеристик продукта реакции пероксикислотного S-окисления этопропазина гидрохлорида калий кароатом.

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

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

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

Апробация результатов исследований и публикации. Основные научные и практические результаты, изложенные в магистерский работе, были опубликованы в сборнике тезисов докладов международной научно-практической конференции «Химия и медицина: от теории к практике», Бухара, 7-8 октября 2022 (**Boumezgane El Houssaine**, Blazheyevskiy Mykola, Kryskiv Oleg, Moroz Valeriy. Determination of ethopropazine by deferential spectrophotometry based upon the absorbance of its sulphoxide “Kimyo va tibbiyot: nazariyadan amaliyotgacha” Xalqaro ishtirok bilan respublika ilmiy-amaliy konferensiya materiallar to’plami./ L.N. Niyazovning umumiy tahriri ostida; «DURDONA» NASHRIYOTI, 2022. – 158-160 bet.)

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

РАЗДЕЛ 1

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

1.1 Этопропазин. Общая характеристика

ЭТОПРОПАЗИН (ПРОФЕНАМИН) [10-В-диэтиламинопропил)фенотиазин]

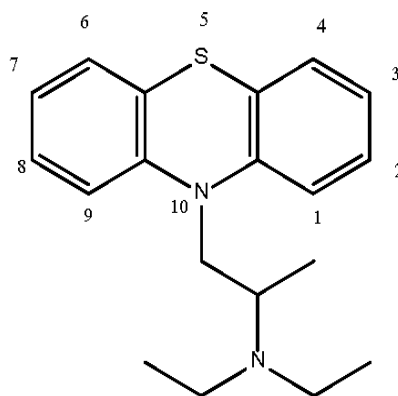


Рис. 1.1 Химическая формула этопропазина основания

Мол. масса. 312,5 г/моль

Название: Ethopropazine

CAS №: 522-00-9

Название: *N,N*-Diethyl- α -methyl-10*H*-phenothiazine-10-ethanamine

Другие названия: 10-(2-diethylaminopropyl)phenothiazine; 10-(2-diethylamino-2-methylethyl)phenothiazine; 2-diethylamino-1-propyl-*N*-dibenzoparathiazine; phenopropazine; profenamine

Коды производителей: RP-3356; W-483

Товарный знак: Isothazine; Isothiazine; Parkin (Yoshitomi)

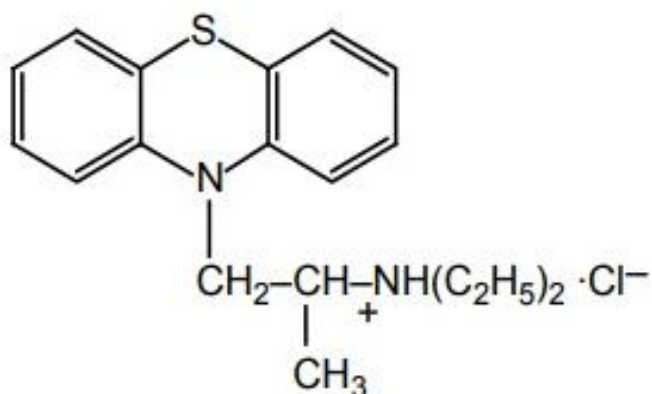
Брутто-формула: C₁₉H₂₄N₂S

Молекулярна масса: 312.47 г/моль

Свойства: кристаллы. Т. пл. 53-55 °С. рКа 9,6 (20). Log P (октанол/вода), 4.8.

Нерастворим в воде, растворим в эфире и хлороформе [1-3].

Этопропазин гидрохлорид



10-(2-diethylaminopropyl)phenothiazine hydrochloride

Рис. 1.2 Химическая формула этопропазина гидрохлорида

Этопропазин гидрохлорид $C_{19}H_{24}N_2S \cdot HCl$: **мол. масса 348,9 г/моль**; белый порошок горького вкуса; неустойчив к действию света; т. пл. 225 °С (разл.); трудно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде и 95% спирте, легко — в хлороформе, нерастворим в эфире. Пикрат: т. пл. 145-146°С [4].

Регистрационный номер CAS: 1094-08-2

Торговые марки: Дибутил (Байер); лизиван (M&B); Пардисоль; парфезеин; парфезин; Парсидол (Warner-Chilcott; Specia); парситан; парсотил; Родипал

Профенамин (INN; также известный как **этопропазин** (BAN); торговые названия Парсидол, Парсидан, Паркин) представляет собой производное фенотиазина, в котором водород, присоединенный к азоту, замещен 2-(диэтиламино)пропильной группой; используется в качестве противопаркинсонического средства, обладающего антихолинергическим, антигистаминным и антиадренергическим действием. Он также используется для облегчения экстрапирамидного синдрома, вызванного такими препаратами, как другие соединения фенотиазина, но, как и другие соединения с антиму斯卡риновыми свойствами, не имеет значения при поздней дискинезии [5,6].

ПАРСИТАН 50

Таблетки этопропазина гидрохлорида

Таблетка, этопропазин 50 мг (в виде гидрохлорида этопропазина),
перорально

Антипаркинсонический агент;

DIN (Drug Identification Number)

01927744 PARSITAN 50MG TABLET

АТС:

- N04 - ПРОТИВОПАРКИНСОНОВЫЕ

ПРЕПАРАТЫ (АТС, WHO, Wiki)

- N04A - АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (АТС, WHO)
- N04AA - Третичные амины (АТС, WHO)
- N04AA05 - ПРОФЕНАМИН (WHO)

ДЕЙСТВИЕ

Парситан 50 — противопаркинсонический препарат с мощным антихолинергическим, парасимпатолитическим и спазмолитическим действием активности, но со слабым адренолитическим и антигистаминным действием. Оказывает сильное антагонистическое действие на никотиновые судороги.

ПОКАЗАНИЯ

При симптоматическом лечении медикаментозных экстрапирамидных реакций и проявлений (ригидность, акинезия, слюнотечение, окулогирный криз, тремор и др.) болезни Паркинсона энцефалитической, артериосклеротической или идиопатического происхождения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Глаукома и повышенная чувствительность к фенотиазиновым препаратам являются обычными противопоказаниями к применению Парситана 50.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Из-за его антихолинергических эффектов следует с большой осторожностью назначать Парситан 50 пациентам с простатитической

гипертрофией, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Лечение Парситаном 50 следует начинать с низких доз, которые следует постепенно увеличивать до тех пор, пока достигается удовлетворительная поддерживающая доза. При замене Парситана 50 на другое противопаркинсоническое средство снижают дозировку первого препарата медленно, постепенно увеличивая дозу Парситана 50: его дозировка должна уменьшаться постепенно.

Фенотиазины могут в редких случаях вызывать дискразию крови. Даже если о таких случаях не сообщалось Парситан 50 целесообразно при длительной терапии высокими дозировками наблюдать за клиническими признаками этих расстройств и проводить анализы крови через регулярные промежутки времени. Одновременный прием таких препаратов, как также следует избегать применения тиюрацила или аминопирина, которые могут повлиять на картину крови.

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

При обычных рекомендованных дозах побочных реакций мало, а если они и возникают, то обычно незначительны и переходны. Их можно классифицировать следующим образом:

Центральная нервная система: из возможных эффектов со стороны ЦНС наиболее часто наблюдаются сонливость и утомляемость и они обычно появляются в начале лечения или при слишком быстром повышении дозы; иногда сопровождается головокружением и легкой головной болью, которые обычно проходят в течение нескольких дней.

Сообщалось о редких случаях атаксии или обострении паркинсонизма. Длительное лечение высокими дозами может производить стимуляцию ЦНС, характеризующуюся раздражительностью и мурашками.

Вегетативная нервная система: эти реакции включают сухость во рту, преходящую диплопию и парестезию и обусловлены антихолинергическими свойствами препарата.

Желудочно-кишечная система: редкие случаи дискомфорта в эпигастрии.

Сердечно-сосудистая система: в редких случаях после больших начальных доз тахикардия и ортостатическая гипотензия.

Токсическое или аллергическое воздействие: наблюдалось очень мало случаев холестатической желтухи и кожных реакций.

СИМПТОМЫ И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕДОЗИРОВКИ

Лечение: промывание желудка, если его провести сразу после приема препарата, может удалить значительное количество препарата. В противном случае лечение симптоматическое.

В случаях летаргии или комы стимулятор ЦНС, такой как кофеин, можно вводить с осторожностью; не управлять стимулятор типа пикротоксина, поскольку он может вызывать судороги. При наличии циркуляторного коллапса

Администрирование декстрозы в растворе для инфузий. Если требуется прижимной агент, используйте норадреналин, добавленный к жидкости для инфузий, а не адреналин, который может усугубить гипотензию. Для облегчения возбуждения или судорог, ввести хлоралгидрат, паральдегид или гарденал; однако эти средства следует использовать с осторожностью, поскольку они могут угнетать дыхание.

Держите дыхательные пути свободными и обеспечивайте достаточную оксигенацию. Антибиотики широкого спектра могут предотвратить риск легочной инфекции.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Этопропазин обладает мощным спазмолитическим действием, измеренным *in vitro*, в отношении спазма, вызванного ацетилхолином и бария хлоридом на изолированном кишечнике кролика.

In vivo этопропазин проявляет мощную парасимпатическую активность: он уменьшает слюноотделение и устраняет гиперстальтику, вызванную ацетилхолином в тонкой кишке. Кроме того, Парситан 50 в два

раза эффективнее, чем диетазин для купирования гипотензии и рефлекторной брадикардии, вызванной электрической стимуляцией периферических и блуждающего нервов.

Парситан 50 является сильным антагонистом никотиновых судорог у кроликов; в нем мало аденолитиков и антигистаминной активности.

У собак и кроликов после однократной инъекции 250 мг/кг подкожно. дозы Парситан 50 обнаруживается в крови преимущественно в неконъюгированной форме; через два часа после инъекции концентрация не превышает 9% от введенной дозы, и через 24 часа все еще обнаруживаются только следы. Только 3-4% введенного материала выделяются с мочой, преимущественно в конъюгированной форме.

ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

Дозировка должна быть адаптирована для каждого человека. При медикаментозных экстрапирамидных реакциях 100 мг два раза в день обычно обеспечивают хороший контроль над симптомами.

При постэнцефалитическом, артериосклеротическом или идиопатическом паркинсонизме начните лечение с низкой дозы 50 мг 3 раза в сутки раз в день и увеличивать дозу с 50 до 100 мг в день каждые 2 или 3 дня до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект или предел толерантности достигнут. Сонливость и антихолинергические эффекты, которые могут появиться в начале лечения обычно стихают через несколько дней. Нормальная суточная доза обычно составляет от 100 до 500 мг но у некоторых пациентов она может достигать 1 г и более в сутки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМА : Таблетки по 50 мг, флаконы по 100 [7].

1.2 Метод синтеза

Этопропазин, 10-(2-диэтиламинопропил)фенотиазин, синтезируют путем алкилирования фенотиазина с использованием 1-диэтиламино-2-пропилхлорида или бромида в присутствии амида натрия (Рис. 1.1) [1,8,9].

ETHOPROPAZINE HYDROCHLORIDE

Терапевтическая функция: антипаркинсоническая

Химическое название: N,N-диэтил- α -метил-10Н-фенотиазин-10-этанамина гидрохлорид

Название: (Профенамин) Profenamin

CA No.: 1094438-2; 522.00-9 (основание)

Табл. 1.1

Данные о торговых названиях и производителях этопропазина

Торговое название	Производитель	Страна, год выпуска
Parsidol	Warner Lambert	USA, 1954
Parkin	Yoshitomi	Japan, 1973
Parsidol	Sevenet	France, 1981
Dibutil	Bayer	-
Lysivane	May & Baker	USA -
Parsitan	Rhone-Poulenc	Canada, -
Parsotil	Rhodia Iberica	Spain, -
Rodipal	Deutsches Hydrierwerk	E. Germany, -

Сырье: *фенотиазин, метилйодид, 2-хлор-1-диэтиламинопропан, магний, хлористый водород.*

Производственный процесс

К реактиву Гриньяра, приготовленному из 1 г магния, 6,2 г йодистого метила и 20 мл сухого эфира, прибавляли в течение 1 ч при перемешивании и в атмосфере водорода 6,2 г фентиазина в 100 мл теплого сухого бензола. После кипячения в течение 30 минут к кипящему раствору в течение 1 часа добавляли раствор 6,6 г 2-хлор-1-диэтиламинопропана в 10 мл сухого бензола и нагревание продолжали еще 1,5 часа.

Затем реакционную смесь охлаждали и обрабатывали водным

раствором хлорида аммония и добавляли хлороформ для растворения масла на границе раздела бензольного и водного слоев. Экстракт хлороформ-бензол экстрагировали 2 М хлоридной кислотой и кислотный экстракт подщелачивали при 5-10°C 50% водным раствором натрия гидроксида.

Получали смесь N-(2'-диэтиламино-2'-метилэтил)фенотиазина и N-(2'-диэтиламино-1'-метилэтил)фенотиазина в виде вязкого масла желтого цвета, т.кип. 202°-205°C /2 мм. Это масло обрабатывали в эфирном растворе хлористым водородом и получали белое твердое вещество, которое фракционно кристаллизовали из этилендихлорида. Менее растворимая фракция, гидрохлорид N-(2'-диэтиламино-2'-метилэтил)фенотиазина, образует бесцветные ромбы, т.пл. 223-225°C. Более растворимый гидрохлорид N-(2'-диэтиламино-1'-метилэтил)фенотиазина был получен в виде бесцветных призматических игл, т.пл. 166-168°C.

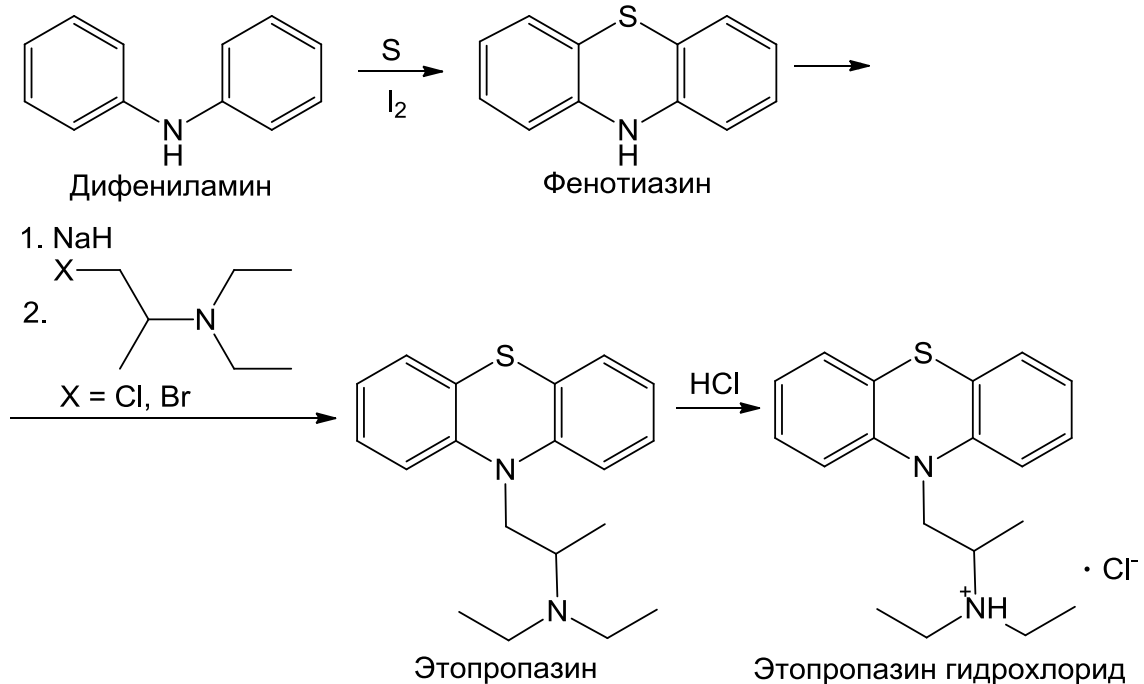


Рис. 1.1 Схема получения Этопропазина гидрохлорида

1.2.1 Физико-химические свойства этопропазина. *Идентификация.*

Молекулярная формула: C₁₉H₂₄N₂S·HCl

Молекулярная масса: 348,93 г/моль.

Свойства: Кристаллы из этилендихлорида, т. пл. 223–225° (с разл.). Сообщаемые более низкие температуры плавления обусловлены примесью 10-(2-диэтиламино-1-метилэтил)фенотиазин-HCl, которая плавится при 166–168°. Один грамм растворяется в 400 мл воды при 20°, в 20 мл воды при 40°. Золь в этаноле, хлороформе. Растворим в абс. этаноле при 25° = 1,0 г/30 мл. Ограничено растворяется в ацетоне. Практически нерастворим в эфире, бензоле. рН 5% водного раствора составляет около 5,8 [10].

Качественные реакции: Реагент FPN — оранжево-желтый; реактив Либермана — красно-коричневый; Манделин тест — зеленовато-фиолетовый; Проба Маркиза — фиолетовая.

Основные пики ИК спектра при волновых числах: 748, 1248, 1590, 1282, 1568, 1125 см⁻¹ (KBr disk).

Масс-спектр : главные молекулярные-ионы при m/z 100, 101, 44, 72, 198, 180, 42, 29 [11].

Фармакопейные методы стандартизации субстанции приведены в **Приложении А**.

1.3 Методы количественного определения

1.3.1 Титриметрические методы

Фармакопея Индии (IP 2018) для определения этопропазина в чистом виде предложила метод ацидиметрического титрования в неводной среде (ацетон) в присутствии соли ртути с установлением конца титрования по изменению окраски индикатора метилового оранжевого [12].

Фармакопейные методы анализа субстанции

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Этопропазина гидрохлорид (Ethopropazine Hydrochloride)

$C_{19}H_{24}N_2S$, HCl Mol. Wt. 348.9 Этопропазина гидрохлорид представляет собой гидрохлорид 10[2-(диэтиламино)пропил]фенотиазина. Этопропазина гидрохлорид содержит не менее 99 и более 101,5% $C_{19}H_{24}N_2S$ в пересчете на сухое вещество.

Категория. Антипаркинсонический. Доза. 50 мг в сутки, постепенно увеличивая до 600 мг в сутки в несколько приемов.

Описание. Белый или слегка кремово-белый кристаллический порошок.

Идентификация

A. Определяют с помощью спектрофотометрии поглощения инфракрасного излучения.

Сравните спектр со спектром, полученным для РСО этопропазина гидрохлорида.

B. При исследовании в диапазоне от 230 нм до 360 нм 0,0005% раствор в этаноле (95 %) показывает максимум поглощения примерно при 252 нм и менее четко выраженный максимум примерно при 303 нм; абсорбция при 252 нм примерно

0,42.

C. В тесте на родственные вещества главное пятно на хроматограмме, полученное с эталонным раствором (b).

D. Положительный результат реакции на хлориды.

Тесты

Кислотность или щелочность. 0,15 г растворяют в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, и добавляют 0,15 мл раствора метилового красного; раствор имеет желтый цвет и для изменения окраски раствора на красный требуется не более 0,2 мл 0,01 М хлоридной кислоты.

Сопутствующие вещества. Определяют тонкослойной хроматографией, покрывая пластинку силикагелем GF254.

Мобильная фаза. Свежеприготовленную смесь равных объемов эфира и этилацетата, насыщенную крепким раствором аммиака.

Испытуемый раствор. Растворяют 0,5 г исследуемого вещества в 100 мл метанола.

Эталонный раствор (а). Разбавьте 1 объем испытуемого раствора метанолом до 100 объемов.

Эталонный раствор (б). 0,5% раствор гидрохлорида этопропазина RS в метаноле.

Нанесите на пластину по 2 г каждого раствора. После проявления пластину высушивают на воздухе и исследуют в ультрафиолетовом свете при 254 нм. Любое другое пятно на хроматограмме, полученное с испытуемым раствором, не более интенсивно, чем пятно на хроматограмме, полученное с раствором сравнения (а).

Тяжелые металлы. 1,0 г соответствует предельным испытаниям на тяжелые металлы, метод В (20 частей на миллион).

Сульфатная зола. Не более 0,1%.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5%, определяемой на 1,0 г при высушивании в сушильном шкафу при 105°.

Количественное определение. Взвешивают 0,7 г испытуемого вещества, растворяют в 200 мл ацетона, добавляют 15 мл раствора сулемы. Титруют 0,1 М хлорной кислотой, используя в качестве индикатора 0,15 мл насыщенного раствора метилового оранжевого в ацетоне. Проведите титрование раствора без испытуемого образца.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты эквивалентен 0,03489 г $C_{19}H_{24}N_2S \cdot HCl$ [12, 27].

2.3 Методы определения влаги

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

Гигроскопичностью обладают смачиваемые гидрофильные вещества капиллярно-пористой структуры и вещества, хорошо растворимые в воде, особенно соединения, образующие с водой кристаллогидраты. Поглощение водяных паров веществами, не растворимыми в воде, как правило,

обусловлено другими процессами, например, адсорбцией, и не относится к гигроскопичности.

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

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

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

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

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

степень гигроскопичности лекарственного средства, чем провести её точное определение.

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

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

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

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

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

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

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

где: m_1 – масса пустого стеклянного бюкса, г,

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

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

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

- расплывается на воздухе, если поглощает достаточное количество водяных паров с образованием жидкости;
- очень гигроскопичен, если увеличение в массе составляет 15% и более;
- гигроскопичен, если увеличение в массе составляет 2% и более, но менее 15%;
- слегка гигроскопичен, если увеличение в массе составляет 0,2% и более, но менее 2%.

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

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

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

маркировкой и транспортированием лекарственного средства.

2.3 Применение ИК спектроскопии при изучении строения органических молекул

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

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

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

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

Существуют различные способы введения образца в ИК-спектрометр.

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

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

Твердые вещества в виде *тонкого порошка* (0,5 – 1 мг), тщательно перемешанные с *бромидом калия* (~100 мг) и затем спрессованные в специальном устройстве под давлением до $\approx 4,5 \cdot 10^8 \text{ Па}$ в тонкую пластинку. Количество вещества, необходимое для получения ИК-спектра, независимо от способа приготовления пробы составляет 0,5 – 2 мг. Так как материалом для кювет служат солевые пластины, образец не должен содержать воды.

Проходя через вещество, часть света рассеивается, т.е. изменяет направление. В процессе комбинационного рассеяния изменяется также частота света. При пропускании через вещество монохроматического излучения с длиной волны $\approx 400 \text{ нм}$ (граница УФ и видимой области) происходит поглощение квантов ν_0 , обладающих относительно большой энергией. Часть энергии этого кванта может быть израсходована на переход из основного состояния в возбужденное. В этом случае при испускании молекулой излучения (в процессе рассеяния) возникает квант с меньшей энергией ν_i , причем разность $\nu_0 - \nu_i = \Delta\nu \text{ (см}^{-1}\text{)}$ не зависит от энергии возбуждающего колебания, т.е. частоты возбуждающей линии, а определяется только изменением колебательных уровней. Несмотря на то, что эффект проявляется в малой степени (всего около 10^{-7} от общей интенсивности рассеянного света), колебания меньших частот могут быть зарегистрированы в направлении, перпендикулярном к пути возбуждающего луча. В современных приборах возбуждение рассеянного света производится монохроматическим лазерным лучом. Исходный световой поток в этом случае характеризуется большой мощностью и узкой направленностью, что

позволяет при получении спектра обходиться 1–10 мг вещества. Пробу можно вводить как в виде чистой жидкости или раствора, так и в виде твердого порошка [29-32].

1.3.2 Флуориметрические методы

Флуориметрия и фотохимически индуцированная флуориметрия (ФИФ) предложены для количественного анализа четырех психотропных препаратов, включая этопропазин (ЭПЗ), левомепромазин (ЛПЗ), тиопроперазин (ТПЗ) и трифлуоперазин (ТФЗ). Исследовали влияние времени ультрафиолетового (УФ) облучения на возбуждение флуоресценции и длины волн и интенсивность излучения в водных буферных растворах (рН 4-6) при комнатной температуре (298 К). Выбранное время УФ-облучения было от 10 до 50 с, в зависимости от соединения. Линейные калибровочные графики были установлены более чем на два-четыре порядка, с относительными стандартными отклонениями в интервале концентраций 2,0 - 5,4%. Пределы обнаружения метода ФИФ составляли между 2,6 и 8 нг/мл в зависимости от соединения. Метод ФИФ оказался более чувствительным и надежным, чем обычная флуориметрия для исследуемых производных феногазина. Для определения этих соединений в пробах мочи. Среднее восстановление варьировалось от с 88 до 119% [13].

1.3.3 Хроматографические методы анализа

Описаны два метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения (\pm)-этопропазина (ЕТ) в плазме крыс. После депотеинизации и жидкостно-жидкостной экстракции проводили анализ (\pm)-ЕТ с использованием колонки C_{18} (нестереоспецифический анализ) или колонки с (α -R-нафтил)этилмочевинной (стереоспецифический анализ). УФ-детектирование проводили при 250 нм. Среднее восстановление составило >85%. Оба анализа продемонстрировали превосходную линейную зависимость между отношением высоты пика и концентрацией в плазме; пределы количественного определения составляли ≤ 25 нг/мл на основе 100

мкл плазмы крысы. Точность и воспроизводимость были <17% для обоих методов. Оба метода были успешно применены для измерения концентрации ЭТ в плазме у крыс, которым вводили препарат внутривенно [14].

Разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для одновременного анализа 12 фенотиазинов (хлорпромазина, флуфеназина, левомепромазина, перазина, перфеназина, прохлорперазина, профенамина, прометазина, проперициазина, тиопроперазина, тиоридазина и трифлуоперазина) в сыворотке человека с использованием ВЭЖХ/УФ. . Разделение осуществляли с использованием обращенно-фазовой колонки C(18) (250 мм x 4,6 мм, внутренний диаметр, размер частиц 5 мкм, Inersil ODS-SP). Подвижную фазу, состоящую из ацетонитрила-метанола-30 mM NaH(2)PO(4) (pH 5,6) (300:200:500, об./об./об.), доставляли со скоростью 0,9 мл/мин и УФ-детектирование проводили при 250 нм. Извлечение 12 фенотиазинов, добавленных в образцы сыворотки, составило 87,6–99,8%. Уравнения регрессии для 12 фенотиазинов показали превосходную линейность с пределами обнаружения 3,2-5,5 нг/мл для сыворотки. Междневные и внутривневные коэффициенты вариации для образцов сыворотки обычно были ниже 8,8%. Селективность, точность и прецизионность этого метода удовлетворительны для клинических и судебно-медицинских целей. Этот чувствительный и селективный метод дает возможность одновременного скрининга и количественного определения почти всех фенотиазинов, доступных в Японии, для целей клинического и судебно-медицинского применения [15].

1.3.4 Методы вольтамперометрии

Изучено вольтамперометрическое поведение прохлорперазина и этопропазина на декантиоловом (DEC) самособирающемся монослое (SAM), модифицированном золотым электродом (DEC/Au). Было замечено, что прохлорперазин проявлял анодный пик примерно при 0,60 В (по сравнению с каломельным насыщенным электродом), в то время как этопропазин

демонстрировал два анодных пика примерно при 0,49 В и 0,58 В на DEC/Au в натрий-карбонатном буфере с рН 10. Это было связано с их различными механизмами электрохимического окисления. В этом случае окисление прохлорперазина и этопропазина включало одну стадию 2e и две стадии 1e соответственно. В присутствии некоторых восстановителей, таких как аскорбиновая кислота, продукты их окисления могут катализировать окисление восстановителей и, таким образом, вызывать рост пиков. Кроме того, было обнаружено, что структура SAM становится не такой компактной, когда присутствуют прохлорперазин и этопропазин, в результате их проникновения в SAM. Для их определения были оптимизированы различные условия. В выбранных условиях (например, 0,080 М рН 10 натрий-карбонатный буфер; скорость сканирования: 100 мВ/с; потенциал накопления: -0,4 В или 0 В; время накопления: 60 с) пиковые токи были линейны по отношению к концентрации прохлорперазина в диапазонах 0,1 ~ 2,0 мкМ и 5,0 ~ 50 мкМ и линейно с этопропазином в диапазонах 10 нМ ~ 0,1 мкМ и 0,5 ~ 20 мкМ. RSD составило 4,28% для 8 последовательных измерений 1,0 мкМ прохлорперазина. Исследовано влияние некоторых сопутствующих веществ [16].

Выводы к разделу 1

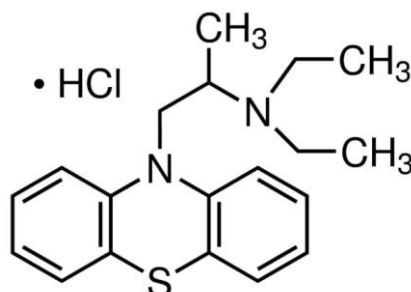
1. Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также метод синтеза и описание методик количественного определения этопропазина гидрохлорида.
2. Обзор литературных источников свидетельствует, что перспективным методом анализа лекарственных препаратов этопропазина гидрохлорида является метод непрямой спектрофотометрии.

РАЗДЕЛ 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы

Субстанция Этопропазина гидрохлорида



Регистрационный номер CAS: 1094-08-2

Официальное название: N,N-диэтил-α-метил-10H-фенотиазин-10-этанамин, моногидрохлорид

Синонимы: NSC 64074, NSC 169467.

Этопропазина гидрохлорид

Молекулярная формула: $C_{19}H_{24}N_2S \cdot HCl$

Молекулярная масса: 348,9 г/моль

Номер CAS: 1094-08-2

Чистота: 99.0%

Твердое вещество (порошок) (Shaanxi Dideu Medichem Co. Ltd)

Температура плавления: 223-225°C (с некоторым разложением [17]).

Молярный коэффициент поглощения: ϵ (50% этанол) = $27,5 \times 10^3$ (251 нм); $3,47 \times 10^3$ (299 нм) [18].

Приготовление растворов

Этопропазина гидрохлорид растворим в воде (2,5 мг/мл, 20 °С; 50 мг/мл, 40 °С). Он также растворим в абсолютном этаноле (33 мг/мл, 25 °С). Умеренно растворим в ацетоне и практически нерастворим в эфире и бензене.

pH 5% водного раствора составляет примерно 5,8 [17].

Лабораторные процедуры

Основной раствор можно приготовить путем растворения этопропазина гидрохлорида в выбранном растворителе, который следует продувать инертным газом.

Этопропазин (гидрохлорид) растворим в органических растворителях, таких как ДМСО и диметилформамид (ДМФ). Растворимость этопропазина (гидрохлорида) в ДМСО составляет приблизительно 5 мг/мл; приблизительно 10 мг/мл в ДМФА.

Этопропазин (гидрохлорид) мало растворим в водных буферах. Для максимальной растворимости в водных буферах, этопропазин (гидрохлорид) следует сначала растворить в ДМФА, а затем разбавить водным буфером на выбор. Этопропазин (гидрохлорид) имеет растворимость приблизительно 0,16 мг/мл в растворе 1:5 DMF:PBS (pH 7,2) с использованием этого метода. Мы не рекомендуем хранить водный раствор не более одного дня.

Этопропазина гидрохлорид — это препарат, который переключает энергетический обмен с митохондриального дыхания на гликолиз [19].

Этопропазина (изотазина) гидрохлорид является мощным селективным ингибитором БХЭ и слабым ингибитором АХЭ. Этопропазина гидрохлорид представляет собой фенотиазинное соединение с антихолинергическими свойствами. Этопропазина гидрохлорид можно использовать для исследования болезни Паркинсона [20,21].

ПАРСИТАН® таблетки по 50 мг №100

ERFA Canada 2012 Inc.

Этопропазин HCl

Антипаркинсонический агент

Показания: Симптоматическое лечение экстрапирамидных проявлений, вызванных лекарственными препаратами, Болезнь Паркинсона постэнцефалитической, артериосклеротической или идиопатической этиологии.

Противопоказания: Глаукома и повышенная чувствительность к препаратам фенотиазинового ряда.

Меры предосторожности: с осторожностью применять у пациентов с сердечными заболеваниями, гипертрофией предстательной железы или пилорическим препятствием.

Побочные эффекты: Сонливость, головокружение, усталость, нечеткость зрения, сухость во рту, парестезии, головная боль. Очень редко — эпигастральный дистресс, спутанность сознания и атаксия.

Злокачественный нейролептический синдром: как и при применении других нейролептиков, симптомокомплекс, иногда его называют злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС). Кардинальные особенности ЗНС представляют собой гиперпирексию, мышечную ригидность, измененный психический статус (включая кататонические признаки) и признаки вегетативной нестабильности (нерегулярный пульс или артериальное давление). Дополнительные признаки могут включать повышенный уровень КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. ЗНС потенциально смертелен и требует симптоматического лечения и немедленной отмены нейролептиков.

Дозировка: Должна быть адаптирована для каждого человека. При медикаментозных экстрапирамидных реакциях 100 мг

два раза в день обычно обеспечивает хороший контроль над симптомами. При постэнцефалитическом, артериосклеротическом или идиопатическом паркинсонизме, начать лечение с низкой дозы 50 мг 3 раза в день и увеличить

от 50 до 100 мг в сутки каждые 2-3 дня до достижения оптимального эффекта или достижения предела толерантности достигается. Сонливость и антихолинергические эффекты, которые могут появиться в начале лечения обычно проходят через несколько дней. Нормальная суточная доза обычно колеблется между 100 и 500 мг, но у некоторых пациентов она может достигать 1 г и более в сутки.

В комплекте: каждая двояковыпуклая белая таблетка без тиснения диаметром 8 мм содержит: этопропазин основание 50 мг (в виде гидрохлорида). **Нелекарственные вспомогательные ингредиенты:** уксусный ангидрид, карнаубский воск, целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, дикальций фосфат, диэтилфталат, стеарат магния, кроскармеллоза натрия, олеат натрия, оксид титана и зеин. Флаконы № 100.

Табл. 2.1

Данные УФ-спектра поглощения Профенамина гидрохлорида. 0,1М HCl [22].

λ_{\max} , нм	Молярный коэффициент поглощения, ϵ , $l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$
205	$22,577 \times 10^3$
249	$30,079 \times 10^3$
298	$3,420 \times 10^3$

Табл.2.2

Данные УФ-спектра поглощения Профенамина сульфоксида. 0,1М HCl [22]

λ_{\max} , нм	Молярный коэффициент поглощения, ϵ ($l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
234	$32,116 \times 10^3$
267,5	$10,584 \times 10^3$
291,5	$6,934 \times 10^3$
335	$5,547 \times 10^3$

Табл.2.3

Данные УФ-спектра поглощения Профенамина сульфоксида. 0,1М H₂SO₄ [23].

λ_{\max} , нм	Удельный показатель поглощения, A (1%, 1cm)
234,5	889
268	313
291,5	196
336	156

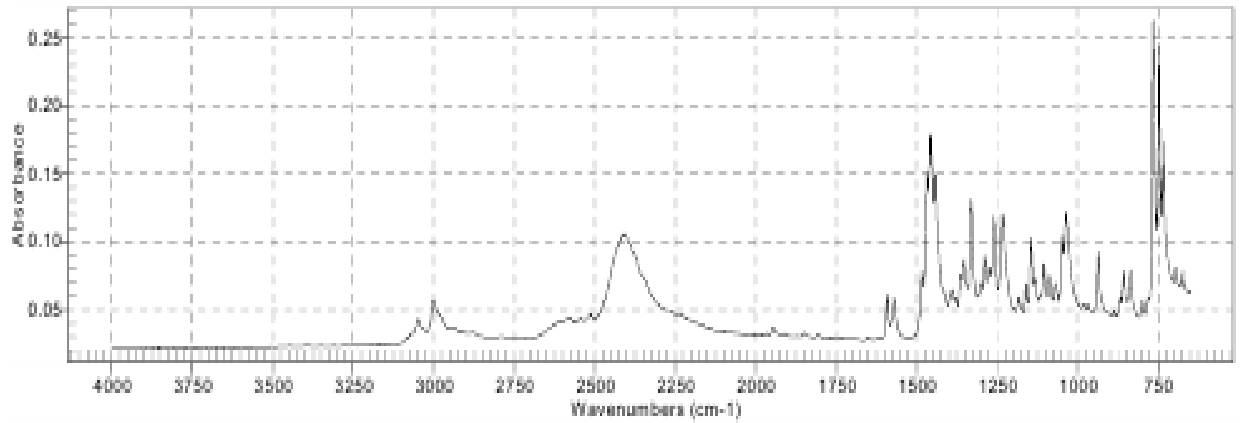


Рис.2.1 Инфракрасный спектр Этопропазина (KBr диск)

Основные пики инфракрасного спектра Этопропазина основания при волновых числах: 748, 1248, 1590, 1282, 1568, 1125 cm^{-1} (KBr disk). [11].

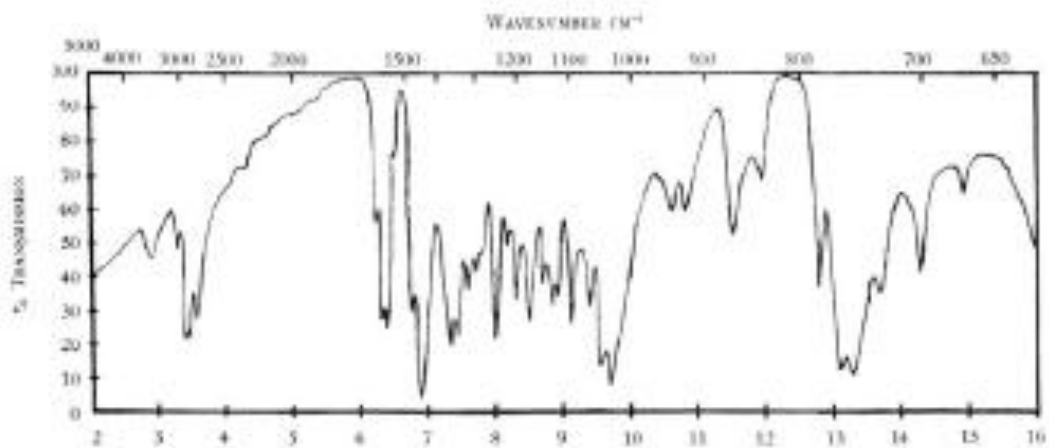


Рис. 2.2 Инфракрасный спектр Этопропазина сульфоксида (KBr диск) [23].



Таблетки этопропазина гидрохлорида (Ethopropazine Hydrochloride Tablets)

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Таблетки Этопропазина содержат *не менее 92,5%* и *не более 107,5%* от указанного количества этопропазина гидрохлорида, $C_{19}H_{24}N_2S, HCl$. Обычное номинальное количество действующего вещества 50 мг.

Идентификация

А. Экстрагируют некоторое количество порошкообразных таблеток, содержащих 50 мг этопропазина гидрохлорида, 20 мл хлороформа, фильтруют, фильтрат выпаривают досуха и остаток сушат при $60^{\circ}C$ при давлении не более 0,7 кПа. Остаток выдерживает следующее испытание.

Определяют с помощью инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии. Сравните спектр со спектром, полученным для РСО этопропазина гидрохлорида.

Б. В тесте на родственные вещества главное пятно на хроматограмме, полученной с испытуемым раствором, соответствует пятну на хроматограмме, полученной с раствором сравнения (а).

С. К количеству порошкообразных таблеток, содержащих 5 мг этопропазина гидрохлорида, добавить 5 мл сульфатной кислоты и оставить на 5 минут; получается красный цвет.

Тесты

Связанные вещества. Определяют тонкослойной хроматографией, покрывая пластинку силикагелем GF254.

Мобильная фаза. Свежеприготовленную смесь равных объемов эфира и этилацетата, насыщенную крепким раствором аммиака.

Тестовое определение. Встряхните некоторое количество порошкообразных таблеток, содержащих 0,1 г этопропазина гидрохлорида, с 50 мл хлороформа в течение 15 минут, отцентрифугируйте и используйте надосадочную жидкость.

Эталонный раствор (а). 0,2% раствор гидрохлорида этопропазина РСО в хлороформе.

Эталонный раствор (б). 0,002% раствор гидрохлорида этопропазина РСО в хлороформе.

Нанесите на пластину по 2 г каждого раствора. После проявления пластину высушивают на воздухе и исследуют в ультрафиолетовом свете при 254 нм. Любое другое пятно на хроматограмме, полученное с испытуемым раствором, не более интенсивно, чем пятно на хроматограмме, полученное с раствором сравнения (б).

Количественное определение. Защищайте раствор от света на протяжении всего теста. Взвесить и растолочь 20 таблеток. Взвешивают некоторое количество порошка, содержащего 50 мг этопропазина гидрохлорида, экстрагируют четырьмя порциями по 20 мл этанола (95%). Фильтруют и разбавляют фильтрат до 100,0 мл этанолом (95%).

Разбавьте 10,0 мл этого раствора до 100,0 мл этанолом (95%). Разбавьте 10,0 мл этого раствора до 100,0 мл и измерьте оптическую плотность полученного раствора при максимуме около 252 нм. Рассчитайте содержание $C_{19}H_{24}N_2S, HCl$, приняв за удельное поглощение 845 при 252 нм [24].

Регистрацию спектров продуктов окисления этопропазина, 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.

Идентификация продукта S-окисления

Сканированный УФ- спектр сульфоксида **EPZ** демонстрирует характерные максимумы полос светопоглощения сульфоксида при 234 нм, 268 нм, 292 нм и 335 нм. Значения молярных коэффициентов поглощения характерных полос продуктов окисления наблюдались, (вода) ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹ ($\lambda_{\text{макс.}, \text{нм}}$) для сульфоксида этоперазина : $3,21 \times 10^4$ (234), $1,06 \times 10^4$ (268), $6,93 \times 10^3$ (292), $5,55 \times 10^3$ (335).

Методика определения влаги (испытания «Потеря в массе при

высушивании») в субстанции этопропазина гидрохлорида приведена в Приложении Б.

Выводы к разделу 2

1. Охарактеризована субстанция этопропазина гидрохлорида, которая использовалась как РСО, а также описан состав таблеток «Парситан» по 50 мг. Приведена ФС «Таблетки этопропазина» (Indian Pharmacopoeia Eighth Edition (IP 2018)).
2. Описан окислитель калий кароат (калиевая соль пероксимоносерной кислоты) в виде «ОКСОНА», представляющий собой тройное соединение $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.
3. Приведены данные УФ-спектра для идентификации продукта окисления этопропазина гидрохлорида калий кароатом.
4. Приведены данные об используемых приборах при проведении исследований.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТОПРОПАЗИНА В ТАБЛЕТКАХ «ПАРСИТАН» 50

Помимо официальных методов количественного определения этаперазина – неводной ацидиметрии и прямой УФ-спектрофотометрии, также применялись различные другие методы, основанные на реакциях окисления.

Известно, что этопропазин легко окисляется различными химическими, электрохимическими, фотохимическими и ферментативными методами. Схема процесса окисления этопропазин приведена на рис. 3.1 [26].

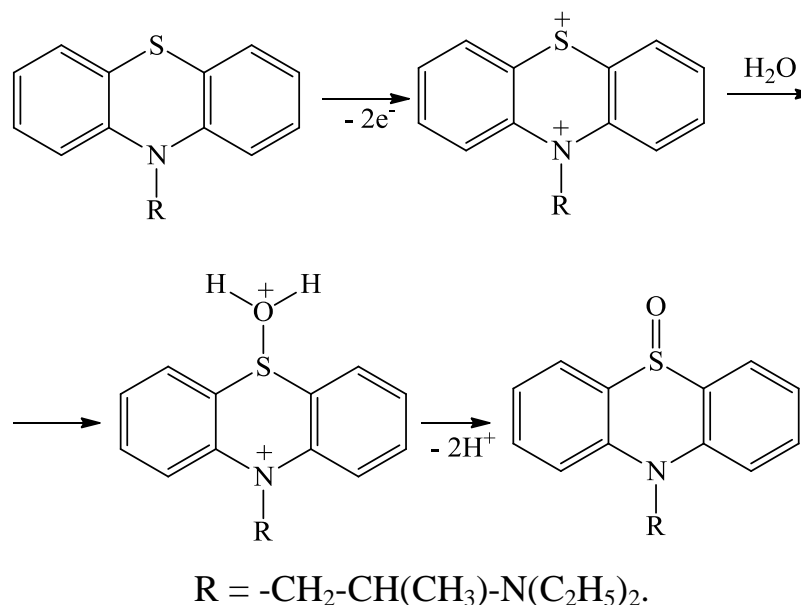


Рис. 3.1 Схема S-окисления этопропазина

На первом этапе происходит обратимое отщепление электрона от фенотиазина до окрашенного семихинонового катион-радикала (промежуточный продукт) в течение определенного периода времени в зависимости от производного фенотиазина, pH и используемого буфера. На втором этапе образуется соответствующий фенотиазинсульфоксид.

Авторами нижеупомянутой статьи был разработан метод постколоночной химической дериватизации для жидкостного хроматографического определения фенотиозинов. В качестве

дериватизирующего агента для фенотиазинов предложена пероксиуксусная кислота, образующая в зависимости от условий реакции окрашенные катион-радикалы или флуоресцентные сульфоксиды. Оба продукта реакции были успешно использованы для обнаружения фенотиазинов после их жидкостного хроматографического разделения [26] используя для детектирования метод флуоресценции.

Однако, пероксиуксусная кислота является малоустойчивым соединением, а ее раствор представляет собой равновесную смесь перекиси водорода, уксусной кислоты и, собственно, пероксиуксусной кислоты. Кроме того, даже разбавленный раствор пероксиуксусной кислоты имеет сильный раздражающий неприятный запах.

Известные хроматографические методы обладают избирательностью и достаточной чувствительностью для определения обычно низких терапевтических концентраций производных фенотиазина в биологических жидкостях. Использование этих методов целесообразно, когда основа образца достаточно сложная, а концентрация лекарственного средства низкая. В фармацевтическом анализе, где уровни концентрации АФИ довольно высоки, основной целью является разработка быстрых, простых, воспроизводимых и недорогих методов, которые могут легко найти применение в рутинных анализах и в лабораториях контроля качества.

Спектрофотометрия благодаря своей простоте очень полезна для качественного и количественного анализа лекарственных средств в фармацевтике. Количество спектрофотометрических методов определения этопропазина весьма ограничено, поэтому авторы поставили задачу разработать оригинальный достаточно простой и избирательный спектрофотометрический метод определения этопропазина в таблетках в виде сульфоксида, полученного с помощью калий кароата. УФ-спектры светопоглощения этопропазина и этопропазина S-оксида приведены на рис. 3.2.

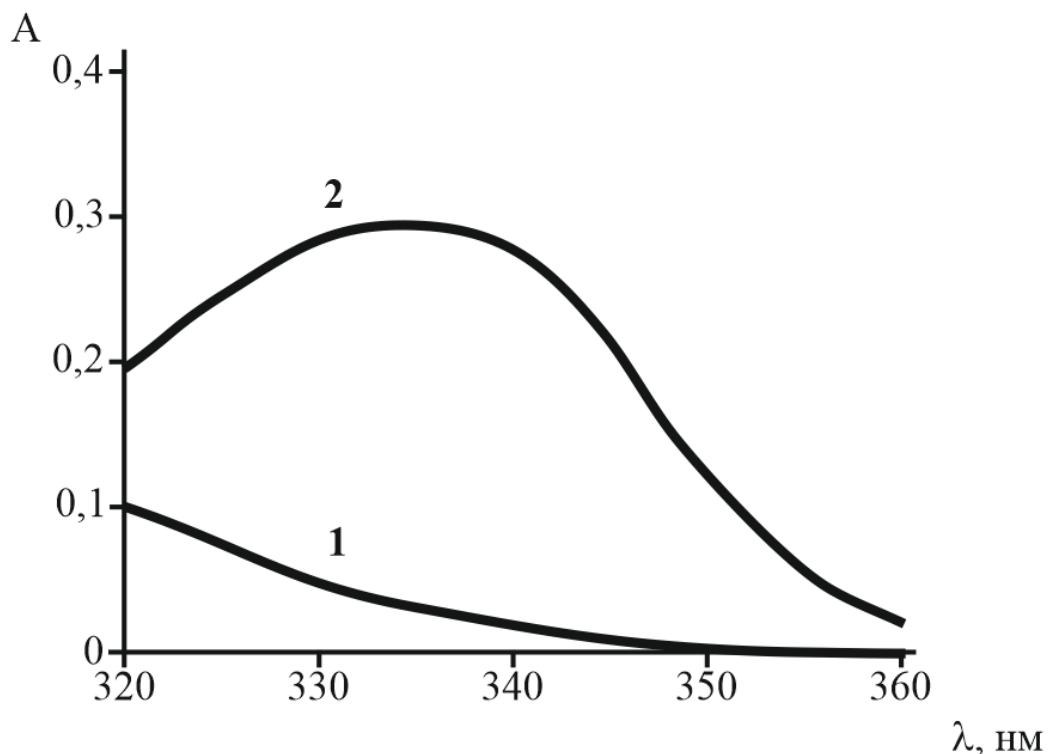


Рис. 3.2 Электронные спектры светопоглощения:
 этопропазина (1), этопропазина *S*-оксида (2).
 0,1 моль/л HCl. $c(\text{EPZ})=5,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Дополнительную избирательность в предлагаемом методе удалось достичь путем измерения поглощения образованного сульфоксидного производного этопропазина при 335 нм по отношению к поглощению раствора интактного препарата, 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: $\Delta A=0,0525 \times C$ ($r = 0,99$), где концентрация EPZ в мкг/мл (рис. 3.3).

Предложенный метод был успешно применен для определения этопропазина в таблетках ПАРСИТАН® 50 и показал хорошие результаты.

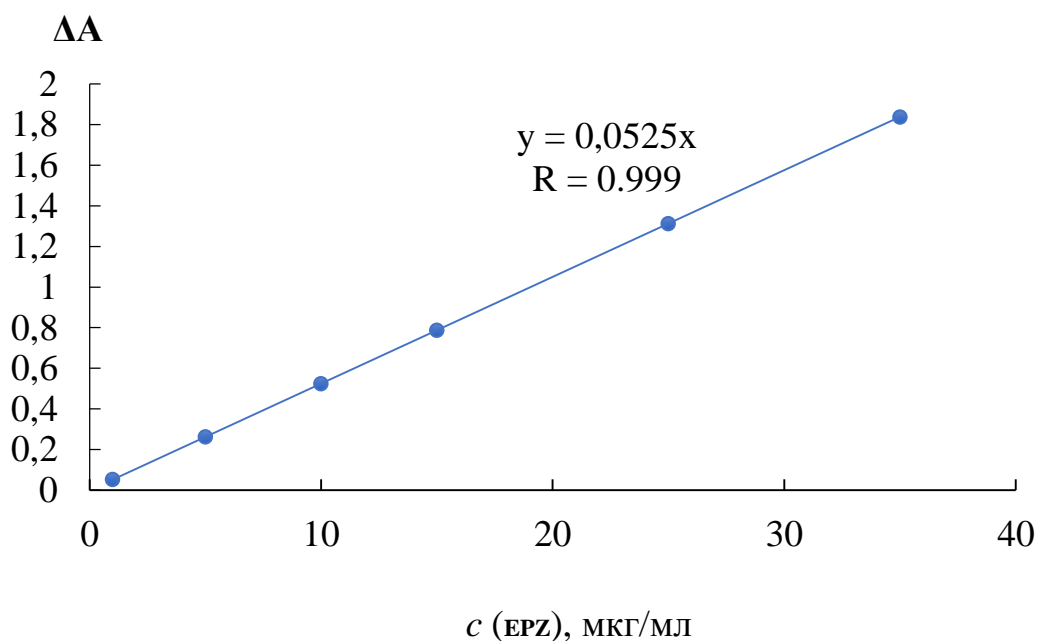


Рис. 3.3 Зависимость светопоглощения этопропазина сульфоксида по отношению к поглощению неокисленного основания этопропазина (EPZ) от концентрации EPZ. $\lambda = 335$ нм; $l=5$ см.

Количественное определение этопропазина в таблетках, 50 мг Парситан 50

Взвешивают не менее двадцати таблеток для определения среднего веса одной таблетки. Таблетки были хорошо измельчены и порошок гомогенизирован перемешиванием.

Массу порошкообразных таблеток, эквивалентную 50 мг EPZ основания ($C_{19}H_{24}N_2S$), переносят в колбу вместимостью 100 мл. Экстрагируют 2×30 мл 0,1 М HCl при интенсивном встряхивании в течение ~ 10 мин, объем доводят тем же растворителем. Хорошо перемешанный экстракт фильтруют через фильтровальную бумагу (красная лента) (**раствор А**).

Разбавляют 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**).

Измеряют оптическую плотность **раствора С** при максимуме при 335 нм, используя **раствор Б** в эталонной кювете, и измеряют оптическую плотность раствора Б при той же длине волны, используя воду в эталонной кювете. Повторите процедуру, используя 0,050% вес./об. раствор РСО EPZ основания в 0,1 М хлорной кислоте вместо раствора А, начиная со слов «Разбавляют 5,00 мл раствора А до 100 мл ...» и рассчитывают содержание $C_{19}H_{24}N_2S$, используя заявленное содержание $C_{19}H_{24}N_2S$ в EPZ. Испытание недействительно, если абсорбция **раствора Б** больше 0,10.

Раствор стандартного образца EPZ (PCO). Около 50 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца EPZ 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. EPZ (**PCO, раствор А**).

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

Обработка результатов

Содержание этопропазина ($C_{19}H_{24}N_2S$) 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 EPZ;
 a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;
 a_0 – навеска РСО EPZ, мг;
 P – содержание EPZ в РСО EPZ, %;
 G – средняя масса одной таблетки, мг;
 L – заявленное количество EPZ в одной таблетке, мг.

В отличие от рекомендуемой процедуры методом прямой УФ-спектрофотометрии, предлагаемый нами спектрофотометрический метод более избирательный. Используемый аналитический реагент в предлагаемом способе коммерчески 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 EPZ в его фармацевтических составах без помех со стороны вспомогательных веществ и продуктов деградации. Предлагаемый метод количественного определения позволяет определять EPZ в интервале концентраций 1-35 мкг/мл. Предел количественного определения, LOQ (10S), составляет 1,0 мкг/мл.

Таким образом, разработан оригинальный способ и продемонстрирована возможность количественного определения EPZ в таблетках «Парситан 50» по 50 мг. $RSD = 1,53 \%$; $(\bar{x} - \mu) \cdot 100\% / \mu < RSD$. μ - данные количественного определения референтным фармакопейным методом.

Табл. 3.1

Результаты анализа таблеток Парситан® 50 по предлагаемой методике ($n = 5$; $P = 0,95$)

Определяемое вещество/ - анализируемый препарат	Найдено $(\bar{x} \pm \Delta\bar{x})$, мг/табл.	RSD, %	Данные сертификата (μ *) мг на одну таблетку	$\frac{(\bar{x} - \mu)}{\mu} \cdot 100$ (%)
Этопропазин/ – Парситан® 50 «ERFA», Канада по 50 мг, № 100;	49.90±0.95 (99.80±1.90 %)	1,53	49.50	+0.81

* Расчет произведен с использованием среднего (μ) данных анализа по IP 2018 [24]. Таблетки Этопропазина должны содержать не менее 95,0% и не более 105,0% от указанного количества в пересчете на этопропазин основание ($C_{19}H_{24}N_2S$: 312,47 г/моль)

Выводы к разделу 3

Разработана методика и показана возможность количественного определения этопропазина гидрохлорида в таблетках по 50 мг методом не прямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя калий каррата. $RSD = 1,53\% . (\bar{x} - \mu) \times 100 / (\mu) < RSD .$

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также методы получения и количественного определения этопропазина.
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, образующиеся при хранении.
3. Установлено, что препарат можно количественно определять дифференциальным спектрофотометрическим методом, основанном на поглощении сульфоксидного производного, полученного с помощью калий калий кароата.
4. Установлены спектральные характеристики продукта S-окисления этопропазина с помощью калий кароата; методом УФ-спектроскопии произведена идентификация продукта S-окисления этопропазина – соответствующего сульфоксида.
5. Разработана методики и показана возможность количественного определения этопропазина в таблетках по 50 мг методом не прямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя калий кароата. $RSD \leq 1,5\%$.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Berg S. S., Ashley J. N. Anticholinergic. Prepd from Grignard complexes of diethylaminopropyl halide and phenothiazine: US Patent 2607773 (1952 to Rhône-Poulenc).
2. Farquharson M. E., Johnston R. G. Pharmacology. *Br. J. Pharmacol.* 1959.14, 559 p.
3. Maboudian-Esfahani M., Brocks D. R. Pharmacokinetics. *Biopharm. Drug Dispos.* 1999. 20, 159. <https://www.drugfuture.com/chemdata/ethopropazine.html>.
4. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Перевод с нем. Л.: Химия, 1981. 624 с.
5. Morton IK, Hall JM (1999). "Ethopropazine". Concise Dictionary of Pharmacological Agents: Properties and Synonyms. Dordrecht: Springer Netherlands. p. 115. ISBN 9789401144391.
6. Benjamin L., Walter M.D., Jerrold L., Vitek M. D., Ph. D. Parkinson's Disease Current Therapy in Neurologic Disease (Seventh Edition) 2006, P. 281-288 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03432-6.50065-9>
7. PARSITANE 50 Monograph Searchlight Pharma Inc. 1600 Notre-Dame West, Suite 312 Montreal, Quebec H3J 1M1 Date of Preparation: OCT 06, 2022 Submission Control No: 267409
8. Sittig Marshall Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, 2nd Edition Database Volume 1. Front Cover. Published in the United States of America by Noyes Publications Noyes Publications, Jan 1, 1988 - Reference - 1756 pages (P. 592-593). ISBN 978-0-8155-1144-1
9. Merck Index 3696 Kleeman & Engel p. 765 PDR p. 1380 OCDS Vol. 1 p. 373 (1977) I.N. p. 807 REM p. 932
10. Ethopropazine. <https://www.drugfuture.com/chemdata/ethopropazine.html>
11. Moffat A.C., Osselton M.D. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons : In Pharmaceuticals Body Fluids and Postmortem Material.* 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011. 2473p. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=367935>.

Accessed November 1 2022.

12. Ethopropazine tablets IP 2018 Eighth Edition Volume II Government of India Ministry of Health & Family Welfare Published by The Indian Pharmacopoeia Commission Ghazibad P. 2000
13. Laassis B., Maafi M. Fluorimetric and Photochemically Induced Fluorimetric Determination of Ethopropazine, Levomepromazine, Thioproperazine and Trifluoperazine. *Analytical Letters*, 1997. 30(8), 1541–1554. doi:10.1080/00032719708001674
14. Maboudian-Esfahani Mojdeh, Brocks Dion R. High-performance liquid chromatographic assay of (\pm)-ethopropazine and its enantiomers in rat plasma. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1998. 715 (2), 417-423.
15. Tanaka E, Nakamura T. (2007) Simple and simultaneous determination for 12 phenothiazines in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 854, 116-120.
16. Yuxia Yang, Yan Peng, Faqiong Zhao and Baizhao Zeng Voltammetric Determination of Prochlorperazine and Ethopropazine Using a Gold Electrode Modified with Decanethiol SAM. *Sensors* 2003, 3(11), 524-533; <https://doi.org/10.3390/s31100524>
17. The Merck Index, 12th ed., Entry №3793.
18. United States Pharmacopeia USP XXI NF XVI, United States Pharmacopeial Convention (Rockville, MD: 1985), p. 413.
19. Gohil VM, Sheth SA, Nilsson R, et al. Nutrient-sensitized screening for drugs that shift energy metabolism from mitochondrial respiration to glycolysis. *Nature Biotechnology*. 2010 Mar;28(3):249-255. DOI: 10.1038/nbt.1606. PMID: 20160716; PMCID: PMC3135002.
20. Prabhu S, et al. Enhancement of dissolution of ethopropazine using solid dispersions prepared with phospholipid and/or polyethylene glycol. *Drug Dev Ind Pharm*. 2001 May;27(5):413-8.

21. Reiner E, et al. Activity of cholinesterases in human whole blood measured with acetylthiocholine as substrate and ethopropazine as selective inhibitor of plasma butyrylcholinesterase. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2004 Apr;55(1):1-4.
22. De Leenheer André, Ultraviolet Spectrophotometry of Phenothiazine Derivatives and Analogs, *Journal of Association of Official Analytical Chemists*, 1973, Vol. 56 (1), P. 105–118, <https://doi.org/10.1093/jaoac/56.1.105>
23. Turner, L. K. (1963). Sulphoxides of the Phenothiazine Drugs. *Journal of the Forensic Science Society*, 4(1), 39–49. doi:10.1016/s0015-7368 (63) 70145-9
24. Ethopropazine tablets Indian Pharmacopoeia Eighth Edition (IP 2018) Volume II Government of India Ministry of Health & Family Welfare Published by The Indian Pharmacopoeia Commission Ghazibad P. 2001
25. Определение гигроскопичности. ОФС. Вводится впервые <https://static-2.rosminzdrav.ru>
26. Diehl G, Karst U. Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines. *J Chromatogr A.* 2000 Aug 25;890(2):281-7. doi: 10.1016/s0021-9673(00)00607-5. PMID: 11009031.
27. USP 21 Official monographs/ Ethopropazine Hydrochloride, 1985. P. 413
28. USP 21 Official monographs/ Ethopropazine Hydrochloride Tablets, 1985. P. 414.
29. Белами Л. Инфракрасные спектры молекул. пер. с англ. М.: Изд-во иностранной литературы, 1957. 444 с.
30. Наканиси К.. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. пер. с англ. М.: Мир, 1965. 216 с.
31. Смит А.. Прикладная ИК-спектроскопия. пер. с англ. М.: Мир, 1982. 328 с.
32. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: Высшая школа, 1971. 264 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ



ABU ALI IBN SINO
NOMIDAGI BUXORO DAVLAT
TIBBIYOT INSTITUTI



KIMYO VA TIBBIYOT:
NAZARIYADAN AMALIYOTGACHA
XALQARO ISHTIROK BILAN RESPUBLIKA
ILMIY-AMALIY
KONFERENSIYA

Buxoro, 7-8 oktyabr 2022 yil

BUXORO – 2022
«DURDONA» NASHRIYOTI

УЎК:637(a3) 934(71)

КБК: 2ya.81.41.52

“Kimyo va tibbiyot: nazariyadan amaliyotgacha” Xalqaro ishtirok bilan respublika ilmiy-amaliy konferensiya materiallar to‘plami./ L.N. Niyazovning umumiy tahriri ostida; «DURDONA» nashriyoti, 2022. - 208 bet.

TASHKILY QO‘MITASI

Sh.J.Teshayev, t.f.d (BuxDTI) – rais
 G.R.Raxmanberdiyev, k.f.d. (TKTI) – hamrais
 L.N.Niyazov, PhD (BuxDTI) – rais o‘rinbosari
 Sh.A.Kadirova, k.f.d. (O‘zMU) – rais
 o‘rinbosari
 S.S.Negmatov, akademik (“Fan va taraqqiyot”
 DUK)
 A.T.Djalilov, akademik (TKITI)
 B.S.Zakirov, k.f.d. (O‘zR FA UNKI)
 Sh.I.Salixov (O‘zR FA BKI)
 N.R.Barakayev, t.f.d. (BuxMTI)
 A.K.Brel, k.f.d. (Volgograd DTU, Rossiya)
 G.S.Mal, t.f.d. (Kursk DTU, Rossiya)
 I.V.Chernix, b.f.n. (Ryazan DTU, Rossiya)
 Y.Tutar, PhD (Sog‘liq bilimlari universiteti,
 Turkiya)
 R.Dutt, PhD (GD Goenka universiteti,
 Hindiston)

U.Englert, DSc (RWTH Aachen universiteti,
 Germaniya)
 H.Mouhib, DSc (Vrije Amsterdam universiteti,
 Niderlandiya)
 B.Sh.Kedelbayev, t.f.d. (M.Auezov nomidagi
 JQU, Qozog‘iston)
 R.A.Tashkarayev, t.f.d. (A.Quatbekov
 nomidagi XDU, Qozog‘iston)
 A.H.Nazefah, PhD (USIM, Malayziya)
 Z.A.Smanova, k.f.d. (O‘zMU)
 G.A.Ixtiyarova, k.f.d. (TDTU)
 D.Q.Xolmuradova, DSc (SamDTU)
 J.X.Tursunov, PhD (TTA)
 A.T.Sharipov, farm.f.d. (TFI)
 V.N.Axmedov, t.f.n. (BuxMTI)
 Ch.K.Xayrullayev, t.f.n. (BuxDTI)
 M.M.Amonova, PhD (BuxDTI)
 Sh.B.Raxmatov, PhD (BuxDTI)

Ushbu to‘plamda "kimyo va tibbiyot: nazariyadan amaliyotgacha" mavzusidagi xalqaro ishtirok bilan Respublika ilmiy-amaliy anjumanining maqolalar matnlari o‘rin olgan. To‘plamda Respublikamiz va chet elning yetuk olimlari va yosh ilmiy xodimlarining tibbiy oliy o‘quv yurtlarida amalga oshirilishi kerak bo‘lgan dolzarb muammolar hamda bu muammolar echimlari haqidagi ilmiy izlanish natijalari keltirilgan.

Ilmiy konferensiya materiallari oliy ta‘lim muassasalari professor-o‘qituvchilari, ilmiy izlanuvchilari, doktorant, magistrant va talabalari uchun mo‘ljallangan.

Barcha materiallar mualliflik nashrida chop etilgan.

ISBN: 978-9943-8630-7-1

© “DURDONA” NASHRIYOTI, 2022

β-DIKARBONIL BIRIKMALAR VA BIRLAMCHI AMINLAR ASOSIDA BIOFAOL BIRIKMALAR SINTEZI Z.O. Qilichev, A.B. Yusupov, D.B. Tuxtayev	123
PHYTOCHEMICAL STUDY OF SEVERAL PLANTS OF THE FABACEAE FAMILY Larina V.V., Krol O.V., Chupakhin E.G., Babich O.O.....	124
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ УДОБРЕНИЯ И МИКРОБИОУДОБРЕНИЯ НА РЕЖИМ ПИТАНИЯ ЯРОВОЙ МЯГКОЙ ПШЕНИЦЫ Махмудов Ж.У., Ташкараев Р.А., Махатова А.И., Орманова А.Б.	126
TARAXACUM OFFICINALE O'SIMLIGI ILDIZINING SIFAT NATIJALARI TANLILI 'Axmedova Z.Q. 'I.R. Asqarov., 'Sh.M. Qirg'izov.....	129
ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕПАТИТА В. Қуатбекова Р.А., Батиров Б.М., Махатова А.И., Мейманбаева С.С.,	131
OBTAINING O-CARBOXYMETHYL CHITOSAN APIS MELLIFERA AND INVESTIGATED MOLECULAR STRUCTURE G.A. Ikhtiyarova, F.Kurbanova , M.Naydarova	134
ТИОМОЧЕВИНА АСОСИДАГИ ИНГИБИТОРЛАРНИНГ ХОССАЛАРИ Бешимов Ислом, Темиров Алишер, Ахмедов Вохид	136
НЕФТЬ ВА ГАЗ САНОАТИДА ТИОМОЧЕВИНА АСОСИДАГИ ИНГИБИТОР ИНГИБИРАШ ХУСУСИЯТЛАРИ ТАДҚИҚИ Қудратов Остон, Темиров Алишер, Ахмедов Вохид	139
SYNTHESIS AND USE OF CORROSION INHIBITORS ON THE BASIS OF DIATOMIC PHENOLS IN THE OIL AND GAS INDUSTRY Olimov B.B., Rakhmatov Sherzod.....	141
ПОЛУЧЕНИЕ БИОПОЛИМЕРНЫХ ПЛЁНОК И ВОЛОКОН ИЗ ХИТОЗАНА APIS MELLIFERA, ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ИХ ПРИМЕНЕНИЕ Ихтиярова Г.А., Хайдарова Х., Турсунов Ш.....	144
ВИНИЛ ЭФИРЛАРИНИ НЕФТНИ ПАРЧАЛОВЧИ МИКРООРГАНИЗМЛАРГА ҚАРШИ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ Парманов А.Б. ¹ , Нурманов С.Э. ¹ , Мавлоний М.И. ² , Махкамов С. ²	146
4-(4-ГИДРОКСИБЕНЗАМИДО)БУТАН КИСЛОТА СИНТЕЗИ Бахромов Х.Қ., Ниязов Л.Н. , Ҳидоятова А.А.....	149
4-(4-ГИДРОКСИБЕНЗАМИДО)БУТАН КИСЛОТАНИНГ PASSONLINE ДАСТУРИ ЁРДАМИДА ПОТЕНЦИАЛ АКТИВЛИГИНИ ҲИСОБЛАБ ТОПИШ_ Бахромов Х.Қ., Ниязов Л.Н., Уроков Ш.Н.....	151
4-SHO'VA. TOKSIKOLOGIK KIMYO, KIMYOVIY ANALIZ, SUD EKSPERTIZASIDA KIMYO	
СЕКЦИЯ 4. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ХИМИЯ В СУДЕБНОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ	
SECTION 4. TOKSIKOLOGICHESKAYA KHIMIYA, KHIMICHESKIY ANALIZ, KHIMIYA V SUDEBNOY EKSPERTIZE	
COST-EFFECTIVE USE OF ANALYTICAL RESOURCES IN CHEMICAL RISK ASSESSMENT: A CASE STUDY IN OCCUPATIONAL HEALTH OF CANCER WARD PHARMACISTS AND NURSES Federico Maria Rubino, Claudio Colosio	155
ЭНДОГЕННЫЕ ТОКСИКАНТЫ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ Мухамадиев Б. Т., Касымова Н.А.....	158
DETERMINATION OF ETHOPROPAZINE BY DEFERENTIAL SPECTROPHOTOMETRY BASED UPON THE ABSORBANCE OF ITS SULPHOXIDE Boumezgane El Houssaine, Blazheyevskiy Mykola, Kryskiv Oleg, Moroz Valeriy	159

содержатся много разнообразных фенолов. Несмотря на тот факт, что многие фенолы в съедобных растениях или в органических частях растений связаны с защитными свойствами против окислительных реакций, различные растения содержат также ряд токсичных фенолов. Здесь мы сможем приводить лишь один пример – госсипол. Госсипол является жёлтым пигментом, обычно находится в хлопчатнике. Его токсичные свойства очень важны, так как масло семян используется в пище человека и кормах животных. Общими симптомами в результате постоянной экспозиции являются потеря аппетита, похудение, рвота, уменьшение содержания красных кровяных телец (клеток) и белка сыворотки. Кроме того, отечные жидкости могут встречаться в органах тела, такие как легкие и сердце. Тем не менее, можно будет индуцировать цирроз печени, селезенки, желудок и небольшое повреждение кишечника [5].

Таким образом, при приготовлении пищевых продуктов и животных кормов обязательно следует учесть наличие и концентрацию эндогенных токсинов и разрабатывать методы, элиминирующие их или снижающие их концентрации до допустимых, безопасных значений для здоровья людей и домашних животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belitz H.D, Groach W. « Food Chemistry» Springer, Berlin, Germany, 2019,662
2. Coulate T. P. «Food, the chemistry of its components » Royal Society of chemistry, Cambridge, VQ 2017, 224p.
3. Watson D. « Food chemistry Safety » v.1. Contaminants, Cambridge, U K, 2012
4. Watson D. « Food chemistry Safety » v.2. Additives, 2014.
5. Мухамадиев Б. Т. «Химические опасности пищевых продуктов», Монография, Бухара, 2007,186 стр.

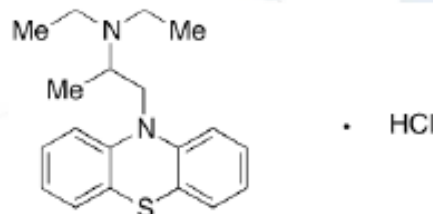
DETERMINATION OF ETHOPROPAZINE BY DEFERENTIAL SPECTROPHOTOMETRY BASED UPON THE ABSORBANCE OF ITS SULPHOXIDE

**Boumezgane El Houssaine, Blazheyevskiy Mykola,
Kryskiv Oleg, Moroz Valeriy**
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

blazejowski@ukr.net

Ethopropazine hydrochloride (10-(2-diethylamino) propyl) phenothiazine monohydrochloride; Parsitan) (see Fig.) is used to treat symptoms of Parkinson's disease or movement disorders due to the side effects of certain psychiatric drugs (antipsychotics such as

chlorpromazine/haloperidol). Ethopropazine belongs to a class of medications called phenothiazines. It works by blocking a certain natural substance (acetylcholine) which helps to decrease symptoms such as muscle stiffness/spasms, shaking, and excess saliva [1].



**Fig.1. Chemical Structure for Ethopropazine hydrochloride;
pKa (Strongest Basic) 9.6**

The official compendia [2] recommended for the determination of phenothiazines in bulk, or in pharmaceutical forms, involve measurements of the absorbance at selected wavelengths, or titration in a non-aqueous medium with potentiometric or visual indication at the end-point. The proposed pharmacopoeial procedures required intensive isolation and purification steps in the case of the assay of phenothiazines in their pharmaceuticals form. The main disadvantage of direct UV-spectrophotometry is the sensitivity to excipients usually presented in pharmaceutical preparations.

A variety of spectrophotometric methods are based on oxidation reactions yielding intensely coloured radical cations have also been employed. The absorbance of colored phenothiazine radicals is less liable to spectral interferences from others ingredients of pharmaceuticals. However, it is known that stability of color cation radical depends mainly on the oxidation agent used. In the case of a strong oxidant, the color of radical disappears quickly due to the second step of reaction which leads to the formation of a colorless sulfoxide. This effect can result in the decrease of sensitivity of assay and reproducibility. Also, some of these methods have some disadvantages, such as a high acidic medium [3].

The methods, based on S-oxidation reactions yielding of the corresponding sulphoxides, can be alternatives. The methods may be recommended as alternatives to the official methods. It was deemed suitable for the determination of the cited drugs in the presence of their degradation products resulting from oxidation to the corresponding sulfoxides or sulfones [4].

The drug is determined by a difference spectrophotometric technique based upon the absorbance of the sulfoxide derivative of the drug relative to the absorbance of a solution of the underivatized drug. The sulphoxide

derivative is formed rapidly and quantitatively at room temperature by the addition of a solution potassium peroxymonosulfate (it is the potassium salt of peroxymonosulfuric acid) in the form of "Oxone", which is a triple compound $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$. "Oxone" is a registered trademark of Du Pont Oxone has a longer shelf life than potassium peroxymonosulfate [5].

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. Molar absorption coefficient (the slope of the absorbance vs. concentration plot) at $\lambda_{\text{max}} = 335 \text{ nm}$ for Ethopropazine Sulphoxide in 0.05 mol L^{-1} solution H_2SO_4 was $5550 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. The regression analysis data for the calibration plot showed good linear relationship in the concentration range of $1\text{-}40 \mu\text{g ml}^{-1}$ ($R = 0.998$) for Ethopropazine hydrochloride. The LOQ was found to be $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ for Ethopropazine hydrochloride. Statistical analysis proves that the method is reproducible and selective for determination of Ethopropazine hydrochloride in pharmaceutical preparations. The relative standard deviation $< 2 \%$ was obtained.

Conclusions. A fairly sensitive spectrophotometric method for the determination of Ethopropazine hydrochloride has been developed and appropriately validated. The method is simpler, faster and more sensitive than many spectrophotometric methods proposed earlier.

REFERENCES

1. Reiner E, Bosak A, Simeon-Rudolf V: Activity of cholinesterases in human whole blood measured with acetylthiocholine as substrate and ethopropazine as selective inhibitor of plasma butyrylcholinesterase. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2004 Apr;55(1):1-4
2. The British Pharmacopoeia. 2019, London, United Kingdom, Stationery Office, 6648.
3. Srinivasamurthy, K. C. and Seetharamappa, J. Spectrophotometric Determination of Some Phenothiazine Drugs in Pharmaceutical Preparations. 2000, *Ind. J. Pharm. Sci.*, 62(4), 273-276.
4. Blazheevskiy Mykola Ye. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of the 2-and 10-disubstituted phenothiazines using peroxy acid oxidation. *Current Topics in Analytical Chemistry.* 2019. Vol. 11. P. 67-80. http://www.researchtrends.net/tia/title_issue.asp?id=30&cin=0&vn=11
5. 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.

KIMYO VA TIBBIYOT:
NAZARIYADAN AMALIYOTGACHA
ILMIY-AMALIY
KONFERENSIYA



«Sharq-Buxoro» MCHJ bosmaxonasida chop etildi.
Buxoro shahar O'zbekiton Mustaqilligi ko'chasi, 70/2 uy.
Tel: 0(365) 222-46-46

Национальный фармацевтический университет

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

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедры

Лина ПЕРЕХОДА

(Имя ФАМИЛИЯ)
«22» августа 2022 года

ЗАДАНИЕ

НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ель Хусейн БУМЕЗГАН

1. Тема квалификационной работы: «Разработка методики спектрофотометрического определения этопропазина с использованием калия кароата»

руководитель квалификационной работы: Виталий Яременко, к.фарм.н., доцент

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

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

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

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые нужно разработать): изучить спектрофотометрические характеристики S-оксида Этопропазина, полученного с помощью KHSO_5 ; установить оптимальные условия количественного определения, разработать методику количественного определения Этопропазина гидрохлорида в таблетках Парситан® 50 мг методом дифференциальной спектрофотометрии с помощью калий кароата, статистическая обработка результатов анализа.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 5, рисунков – 8, литературных источников - 36.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

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

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

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Свойства, применение и методы анализа Этопропазина гидрохлорида (лит. обзор)	сентябрь-октябрь 2022	выполнено
2	Приготовление растворов, методики анализа, обоснование выбора метода исследования	сентябрь-октябрь 2022	выполнено
3	Изучение спектральных характеристик продукта окисления, установление оптимальных условий количественного взаимодействия	ноябрь-декабрь 2022	выполнено
4	Разработка методики количественного определения Этопропазина в таблетках Парситан® 50 по 50 мг методом дифференциальной спектрофотометрии. Статистическая обработка результатов анализа	декабрь-январь 2023	выполнено
5	Оформление работы	февраль-апрель 2023	выполнено
6	Подача работы в ГЭК	апрель 2023	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Алптуг БЕЛГЕ

Руководитель квалификационной работы _____ Виталий ЯРЕМЕНКО

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

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

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи		Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі медичної хімії				
Бумезган Ель Хуссейн	Розроблення методики спектрофотометричного визначення етопропазину з використанням калій кароату	Development of a method for spectrophotometric determination of etopropazine using potassium caroate	доц. Яременко В.Д	проф. Колісник С.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Семезарова



ВИСНОВОК

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

№ 112625 від « 26 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бумезган Ель Хуссейн, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розроблення методики спектрофотометричного визначення етопропазину з використанням калій кароату / Development of a method for spectrophotometric determination of etopropazine 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 (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

23%

26%

ОТЗЫВ

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

Ель Хусейн БУМЕЗГАНА

на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения этопропазина с использованием калия кароата»

Актуальность темы. Этопропазин (Профенамин), торговые названия Парсидол, Парсидан, Паркин, представляет собой производное фенотиазина, используемое в качестве противопаркинсонического средства, обладающего антихолинергическим, антигистаминным и антиадренергическим действием. Фармакопея США для определения содержания основного вещества в субстанции этопропазина гидрохлорида рекомендует использовать метод *ацидиметрии*, в то время как она рекомендовала использовать для анализа таблеток метод прямой спектрофотометрии после предварительного изолирования основания этопропазина от вспомогательных веществ. Помимо официальных методов также применялись различные другие методы, основанные на реакциях окисления. Однако, почти все фотометрические методики основанные на образовании окрашенных катион-радикалов, сильно зависят от концентрации кислоты или природы окислителя, а их окрашенные формы неустойчивы. А применение в качестве окислителя перуксусной кислоты создает вредные условия труда. Поэтому актуальной задачей является разработка новых достаточно точных и избирательных методик количественного определения этопропазина гидрохлорида в лекарственных препаратах с использованием новых аналитических реагентов.

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

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

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

Научный руководитель
«05» квітня 2023 р.

_____ Виталий ЯРЕМЕНКО

РЕЦЕНЗИЯ

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

Ель Хусейн БУМЕЗГАНА

на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения этопропазина с использованием калия кароата»

Актуальность темы. Этопропазин (Профенамин) представляет собой производное фенотиазина, используемое в качестве противопаркинсонического средства, обладающего антихолинергическим, антигистаминным и антиадренергическим действием. Благодаря своим ценным свойствам препарат является предметом многих научных исследований. Обзор литературы показывает, что для определения Этопропазина в основном используют методы жидкостной хроматографии, флуоресценции и спектрофотометрии. Избирательные спектрофотометрические методики непрямого определения Этопропазина, в которых используют метод химической дериватизации, предполагает в качестве дериватирующего агента использовать пероксиуксусную кислоту, которая является малоустойчивым соединением, а ее растворы имеет сильный раздражающий неприятный запах.

Поэтому актуальной задачей является разработка новых более простых, достаточно избирательных и отвечающих принципу «зеленая химия» методик количественного определения Этопропазина в лекарственных препаратах методом не прямой спектрофотометрии с использованием новых аналитических реагентов.

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

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

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Предложенные методики количественного определения Этопропазина в таблетках Парситан® 50 по 50 мг методом дифференциальной спектрофотометрии с применением KHSO_5 как аналитического реагента могут быть использованы для разработки АНД на лекарственные препараты, а также в практике государственных лабораторий по контролю качества лекарственных средств и центральных заводских лабораторий фармацевтических предприятий.

Недостатки работы. Очень детально описаны фармакопейные методики анализа.

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

Рецензент _____

проф. Сергей КОЛЕСНИК

«10» апреля 2023 г.

ВИТЯГ

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

ПРИСУТНІ:

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету підготовки іноземних громадян, Фм18(5.0д)ин-02 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Ель Хусейн БУМЕЗГАНА на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения этопропазина с использованием калия кароата».

СЛУХАЛИ:

доповідь здобувача вищої освіти факультету підготовки іноземних громадян, Фм18(5.0д)ин-02 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Ель Хусейн БУМЕЗГАНА на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения этопропазина с использованием калия кароата», керівник - доцент кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Віталій ЯРЕМЕНКО.

УХВАЛИЛИ:

рекомендувати кваліфікаційну роботу Ель Хусейн БУМЕЗГАНА 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 Ель Хусейн БУМЕЗГАН до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения этопропазина с использованием калия кароата».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Віталій ЯРЕМЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Ель Хусейн БУМЕЗГАН допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена

в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, проф.

_____ / Олег ШПИЧАК