

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра фармацевтической химии**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РОБОТА**  
по теме: **«РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИПЕНДИЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЛИЯ  
КАРОАТА»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования группы  
Фм18(5,0д)и-11

специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Рашид ФЕКРАУИ

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования  
кафедры фармацевтической химии, к.хим.н., доцент  
Ольга ГОРОХОВА

**Рецензент** заведующий кафедрой аналитической химии и  
аналитической токсикологии, д.фарм.н., профессор  
Сергей КОЛЕСНИК

**Харьков – 2023 год**

## АННОТАЦИЯ

Магистерская работа посвящена разработке методик количественного определения Протипендила гидрохлорида методом непрямой спектрофотометрии в виде соответствующего сульфоксида, полученного с помощью калий кароата. Работа имеет общий объем 49 страниц, состоит из 3 глав, выводов, 4 таблицы, 9 рисунков, 76 источников литературы, приложений.

*Ключевые слова:* Протипендила гидрохлорид, спектрофотометрия, S-окисдирование, калий кароат

## ANNOTATION

The master's thesis is devoted to the development of methods for the quantitative determination of Prothipendyl Hydrochloride by indirect spectrophotometry in the form S-oxide using potassium caroate as oxidizer. The work has a total volume of 49 pages, contains 3 chapters, conclusions, 4 tables, 9 figures, 76 references, appendices.

*Key words:* Prothipendyl Hydrochloride, spectrophotometry, S-oxidation, oxone

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1 ПРОТИПЕНДИЛ: СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ</b>	
<b>В МЕДИЦИНЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА</b>	
<b>(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Протипендила гидрохлорид. Общая характеристика .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Метод синтеза .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Анализ производных фенотиазина</b>	
<b>(качественное определение).....</b>	<b>21</b>
1.3.1 Реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами .....	21
1.3.2 Реакции окисления.....	22
1.3.3 Идентификация серы .....	23
1.3.4 Идентификация азота .....	23
<b>1.4 Методы количественного определения протипендила</b>	
<b>гидрохлорида .....</b>	<b>24</b>
1.4.1 Титриметрические методы.....	24
1.4.2 Хроматографические методы анализа .....	25
1.4.3 Электрохимические методы.....	28
1.4.4 Спектрофотометрические методы .....	29
<b>Выводы к главе 1 .....</b>	<b>30</b>
<b>ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>32</b>
<b>2.1 Материалы и методы .....</b>	<b>32</b>
<b>2.2 Обоснование выбора метода исследования .....</b>	<b>33</b>
<b>Выводы к главе 2 .....</b>	<b>38</b>

<b>ГЛАВА 3 РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИПЕНДИДА ГИДРОХЛОРИДА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ.....</b>	<b>39</b>
<b>Выводы к главе 3 .....</b>	<b>48</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>49</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>50</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>58</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А.....</b>	<b>59</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....</b>	<b>60</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В.....</b>	<b>70</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Европейская фармакопея (ЕФ, англ. European Pharmacopoeia)	EurPh
Фармакопея Великобритании (British Pharmacopoeia)	BPh
Фармакопея Соединенных штатов Америки	USP
Фармакопея Польши	Pl Ph
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 кароат	KHSO <sub>5</sub>
Протипендила гидрохлорид	РТР HCl

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Протипендил (торговые названия Dominal, Timovan, Tolnate), также известный как азафенотиазин или френотропин, представляет собой анксиолитическое, противорвотное и антигистаминное средство из группы азафенотиазинов, которое продается в Европе и используется для лечения тревоги и возбуждения при психотических синдромах. Отличается от промазина только заменой одного атома углерода на атом азота в трициклической кольцевой системе. Протипендил является единственным представителем подгруппы азафенотиазинов.

Фармакологически занимает промежуточное место между прометазином, являющимся противогистаминным препаратом с седативной активностью, и антипсихотическим препаратом хлорпромазином. Более активен по антигистаминному и седативному действию, чем прометазин. По сравнению с хлорпромазином оказывает менее выраженное адреноблокирующее действие; обладает слабой холинолитической активностью.

Благодаря своим ценным терапевтическим и фармакологическим свойствам производные фенотиазина являются предметом многих научных исследований. Обзор литературы показывает, что методы определения производных фенотиазина и азафенотиазина в основном включают хроматографические и спектрофотометрические.

Использование хроматографических методов целесообразно, когда матрица образца достаточно сложная, а концентрация лекарственного средства низкая. В фармацевтическом анализе, где уровни концентрации аналита 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.

В научной литературе описаны спектрофотометрические методики количественного определения производных фенотиазина в виде промежуточного продукта окисления катион-радикала фентиазония. Однако, почти все спектрофотометрические методики, основанные на образовании

окрашенных катион-радикалов сильно зависят от концентрации кислоты или природы окислителя, а их окрашенные формы неустойчивы.

В литературе можно найти описания спектрофотометрических методов, включающих окисление производных фенотиазина до соответствующих сульфоксидов с последующим определением их методом спектрофотометрии. Они являются отличной альтернативой фармакопейным методам и отвечают всем требованиям Зеленой химии.

Поэтому актуальной задачей является разработка новых простых, достаточно точных и быстрых методик количественного определения Протипендила гидрохлорида в лекарственных препаратах методом непрямой спектрофотометрии с использованием новых аналитических реагентов.

**Цель исследования.** Разработка простого, достаточно точного и избирательного, а также экономически выгодного метода определения Протипендила гидрохлорида в таблетках по 40 мг с использованием в качестве окислителя – *калий кароата* (калий гидрогенпероксомоносульфата,  $\text{KHSO}_5$ ) 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-окисдирования Протипендила гидрохлорида калий кароатом:

1. Оптимизация условий протекания реакции S-окисдирования Протипендила гидрохлорида калий кароатом с целью использования в химическом анализе.
3. Установление спектральных характеристик продукта окисления Протипендила гидрохлорида калий кароатом в 0,01 М растворе сульфатной кислоты.
3. Разработка методик количественного определения Протипендила гидрохлорида в таблетках по 40 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом дериватизационной дифференциальной спектрофотометрии.

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

**Предмет исследования.** Изучение реакция S-окисления Протипендила гидрохлорида посредством калий кароата в водной среде; количественное определение Протипендила гидрохлорида в таблетках по 40 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом дериватизационной дифференциальной спектрофотометрии.

**Методы исследования.** Метод дифференциальной спектрофотометрии.

**Практическое значение полученных результатов.** Предложенные методики количественное определение Протипендила гидрохлорида в таблетках по 40 мг с использованием в качестве окислителя калий кароата методом непрямой спектрофотометрии могут быть использованы для разработки аналитически-нормативной документации на лекарственные препараты, а также в практике государственных лабораторий по контролю качества лекарственных средств и центральных заводских лабораторий фармацевтических предприятий. Предложенные методики выполнения анализа не требуют применения дорогих приборов, а также токсичных химических реагентов. По скорости выполнения и избирательности разработанные методики анализа более совершенны и экономически выгодны по сравнению с существующими.

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

Впервые установлено, что количественное окисление достигается за 1-2 мин в 0,01 М растворе сульфатной кислоты. Единственным продуктом реакции является Протипендила S-оксид.

Впервые в практике фармацевтического анализа как дериватизационный реагент на Протипендила гидрохлорид предложен калий кароат.

Теоретически обоснована и экспериментально доказана возможность осуществления количественного определения Протипендила в виде соответствующего сульфоксида, полученного по реакции с калий кароатом, методом СФМ.



**Апробация результатов исследований и публикации.** Основные научные и практические результаты, изложенные в магистерской работе, были опубликованы в сборнике тезисов докладов международной научно-практической конференции: Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції м. Львів, 24-25 вересня 2022 року. – Львів : Львівський науковий форум, 2022 г. – 29 с. (Zubkov V., Blazheyevskiy M., **Fekraoui Rachid**, Mozgova O., Moroz V. Methods of the prothipendyl synthesis. Міжнародна науково-практична конференція «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності» м. Львів, 24-25 вересня 2022 року. – Львів : Львівський науковий форум, 2022. С. 27-29.) и «Актуальные проблемы науки, образования и технологий», Полтава, 23 июля 2022 г. (Blazheyevskiy Mykola, Kryskiv Oleg, **Fekraoui Rachid** Application of peroxomonosulfate for spectrophotometric determination of Prothipendyl hydrochloride. Актуальні проблеми науки, освіти та технологій: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції (Полтава, 23 липня 2022 р.). Полтава: ЦФЕНД, 2022. 67 с. С. 42–44.)

**Структура и объем магистерской 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.

## ГЛАВА 1

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

#### 1.1 Протипендила гидрохлорид. Общая характеристика

Код АТХ N05AX07

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств (АТС) / Препараты для лечения заболеваний нервной системы / Психолептики / Антипсихотические препараты / Другие антипсихотические препараты / **Протипендил**

*Международное наименование: Prothipendyl*

Протипендил - в фармакопеях следующих стран:

*Британская фармакопея*

Prothipendyl- BAN (British Approved Name)

*Фармакопея Франции*

**Prothipendyl-** DCF (Dénominations Communes Françaises)

*Государственная фармакопея Российской Федерации*

**Протипендил**

*Фармакопея США*

**Prothipendyl-** USP (United States Pharmacopeia)

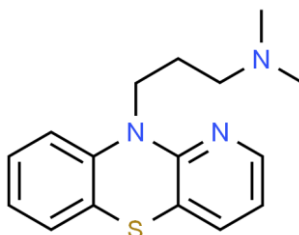
*Международная фармакопея*

**Prothipendylum**

[1].

*Синонимы:* Протипендил; Доминал; Ларгофрен; LG-206; Френотропин; Тимован; Толнати др.

*Субстанция:* Протипендил является единственным представителем подгруппы азафенотиазинов [2] Существует тесная химическая структурная связь с фенотиазинами. В протипендилье бензольное кольцо в молекуле фенотиазина заменено на пиридиновое.

**PROTHIPENDYL**

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР CAS:** 303-69-5

**БРУТТО-ФОРМУЛА:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S

**НОМЕНКЛАТУРА**                      **ИЮПАК:**                      N,N-dimethyl-3-pyrido[3,2-b][1,4]benzothiazin-10-yl-propan-1-amine

N,N-dimethyl-3-(10-pyrido[3,2-b][1,4]benzothiazinyl)-1-propanamine

Molecular Weight 285.406

Номер ЕС: 214-958-4; Жидкость Тпл.< 25°C; Т кип. 195–198 °C (66,7 Pa)  
[3,4].

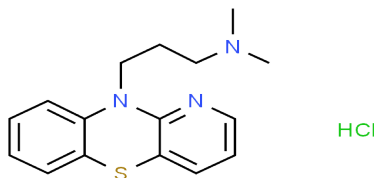
**PROTHIPENDYL HYDROCHLORIDE**

**Регистрационный номер CAS:** 1225-65-6

Номер ЕС:214-958-4

**Брутто-формула:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S.ClH

М.м. 321.8681



Легко растворим в воде и метаноле. Практически нерастворим в диэтиловом эфире [5].

Легко растворим в воде и метаноле (протипендил [ 6].

*Синонимы:*

Prothipendyl HCl, Prothipendyl hydrochloride, (3-Benzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]thiazin-10-yl-propyl)-dimethyl-amin, Monohydrochlorid, (dimethyl)(10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzothiazine-10-propyl)ammonium chloride, Azacon, 10H-Pyrido[3,2-b][1,4]benzothiazine-10-propanamine, N,N-dimethyl-, monohydrochloride, N,N-dimethyl-10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzothiazine-10-propanamine, monohydrochloride, Dominal hydrochloride, 10-(3-Dimethylaminopropyl)-1-azaphenothiazine hydrochloride, Tolnate, (3-benzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]thiazin-10-yl-propyl)-dimethyl-amine, monohydrochloride, Dominal forte

**В фармацевтике используется соль протипендилгидрохлорид-1-вода (INN).** Это кристаллический порошок без запаха от пастельно-желтого до желто-зеленоватого цвета с формулой  $C_{16}H_{19}N_3S \cdot HCl \cdot H_2O$  и температурой плавления от 108 до 112 °C (в виде безводного от 177 до 178 °C, после спекания при 176 °C) [6,7].

**PROTHIPENDYL HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE**

**Регистрационный номер CAS:** 70145-94-7

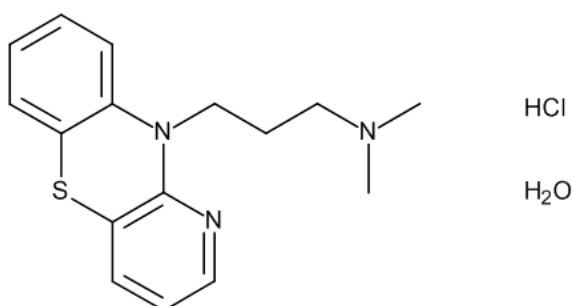
**Брутто-формула:**  $C_{16}H_{19}N_3S \cdot ClH \cdot H_2O$

М.м.

339.885

[8,9].

*Синонимы:* 10H-PYRIDO(3,2-B)(1,4)BENZOTHAZINE-10-PROPANAMINE, N,N-DIMETHYL-, HYDROCHLORIDE, HYDRATE (1:1:1)



10-(3-Dimethylaminopropyl)-1-azaphenothiazine hydrochloride / Prothipendyl HCl monohydrate, Т пл. 108-112 °С [6,10].

Растворимость в воде: 0.128 mg/mL;

logP 3.53

pKa (Strongest Basic) 9.2 [11].

Порошок с формулой C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S HCl H<sub>2</sub>O и температурой плавления 108–112 °С (в виде безводного 177–178 °С, после спекания при 176 °С) [7].

### Формы выпуска

АТС	Название	Форма
<u>N05AX07</u>	ДОМИНАЛ ФОРТЕ таблетки, покрытые оболочкой 80 мг	Таблетки, покрытые оболочкой
<u>N05AX07</u>	ДОМИНАЛ капли для приема внутрь, раствор 25 мг/0,5 мл	Капли для приема внутрь, раствор
<u>N05AX07</u>	ДОМИНАЛ таблетки, покрытые оболочкой 40 мг	Таблетки, покрытые оболочкой
<u>N05AX07</u>	ДОМИНАЛ ФОРТЕ таблетки 80 мг	Таблетки
<u>N05AX07</u>	ДОМИНАЛ таблетки, покрытые пленочной оболочкой 80 мг	Таблетка с пленочным покрытием
<u>N05AX07</u>	ДОМИНАЛ раствор для инъекций 40 мг/2 мл	Раствор для инъекций
<u>N05AX07</u>	ПРОТИПЕНДИЛ ХЛОРИДРАТ таблетки по 40 мг	Таблетки
<u>N05AX07</u>	ПРОТИПЕНДИЛ ХЛОРИДРАТ таблетки по 80 мг	Таблетки

### Качественный и количественный состав:

*Активное вещество:* протипендила гидрохлорид 1H<sub>2</sub>O

**Доминал® 40 мг (TEVA GmbH)**

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 40 мг активного вещества.

Протипендила гидрохлорид  $1\text{H}_2\text{O}$ . Протипендила гидрохлорид-1 вода 40 мг на 1 таблетку = Протипендил основание (33,59 мг на 1 таблетку)

*Вспомогательные вещества с известным эффектом:* каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 39,40 мг лактозы (в виде моногидрата лактозы) и 55,43 мг сахарозы; масса: 288,0 мг

### **Доминал® форте 80 мг**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг моногидрата протипендила гидрохлорида в качестве активного ингредиента.

*Вспомогательные вещества с известным эффектом:* каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг лактозы (в виде моногидрата лактозы) и 0,63 мг закрасочного желтого FCF.

### **Доминал® капли (Раствор для приема внутрь 50 мг/мл)**

1 мл раствора (соответствует 20 каплям) содержит 50 мг активного ингредиента.

Протипендила гидрохлорид  $1\text{H}_2\text{O}$ .

*Вспомогательные вещества с известным эффектом:*

1 мл раствора (соответствует 20 каплям) содержит 200 мг раствора сорбитола 70%, 8,00 мг этанола 96%, 0,45 мг масла мяты перечной, 0,50 мг сульфита натрия и 1,00 мг метабисульфита натрия

### **Доминал® капли**

1 флакон по 15 мл и 2 флакона по 50 мл (всего 100 мл)

Больничная упаковка из 10 флаконов по 50 мл.

### **Dominal® Tropfen**

*Вспомогательные вещества с известным эффектом:*

- сорбиновая кислота
- 0,5 мг динатрия сульфита
- 1 мг дисульфита натрия
- 8 мг этанола 96% (об./об.)
- Аскорбиновая кислота

- Гидроксид натрия для регулировки pH
- 0,45 мг масла мяты перечной
- Сахарин натрия-2 вода
- Ванилин
- 200 мг сорбита 70
- Вода очищенная

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **Механизм действия (фармакодинамика)**

Протипендил — один из слабодействующих трициклических нейролептиков первого поколения. Помимо антипсихотического действия протипендил обладает также антигистаминными, противорвотными и седативными свойствами. В более высоких дозах препарат оказывает снотворное действие за счет седативно-снотворного действия. Фармакологически протипендил является антагонистом дофамина в рецепторах D2-D1 и в рецепторе серотонина 5-HT<sub>2A</sub>. Он не имеет сродства к рецептору ГАМК (с которым связываются бензодиазепины). Блокада рецепторов D2 в постремальной области ствола головного мозга считается ответственной за противорвотный эффект [12]. Нейролептическая активность дается как «индекс хлорпромазина» (CPZ) и составляет 0,7 для протипендила (по сравнению с эталонным веществом хлорпромазином 1,0) [13].

Протипендил — анксиолитический, противорвотный и антигистаминный препарат группы азафенотиазинов [14-16].

### **Клиническая информация**

Протипендил обладает слабым антипсихотическим действием. Обладает мощным антигистаминным действием, а также мышечнотропно-спазмолитическими и противорвотными свойствами. В более высоких дозах протипендил вызывает сонливость благодаря своему седативно-гипнотическому эффекту. Из-за слабого антипсихотического действия препарат редко

используется в качестве основного нейролептика, несмотря на малочисленность побочных эффектов.

### **Области применения (показания)**

Для ослабления психомоторного беспокойства и ажитации на фоне основных психических заболеваний [17]. Психомоторные состояния беспокойства и возбуждения при шизофрении, биполярных расстройствах, ажитированно-депрессивных настроениях другого генеза, эпилептической раздражительности, симптоматических психозах, органическом психосиндроме, синдроме отмены, органических неврозах, тревожных и обсессивно-компульсивных расстройствах или атеросклерозе сосудов головного мозга [18].

### ***Противопоказания (противопоказания)***

Известная гиперчувствительность к протипендилу. Острые интоксикации алкоголем, снотворными, анальгетиками и психотропными препаратами, так как действие таких веществ может усиливаться. коматозные состояния.

### ***Взаимодействие с другими препаратами***

При сочетании с препаратами, угнетающими центральную нервную систему, такими как бензодиазепины, снотворные, антигистаминные препараты, алкоголь и препараты, снижающие артериальное давление (антигипертензивные препараты), внутренние фармакодинамические эффекты могут приводить к взаимному усилению эффекта. Эффект леводопы может быть снижен. Благодаря своим адренолитическим свойствам протипендил может противодействовать сосудосуживающим эффектам адреналина и фенилэфрина [19].

### ***Использование во время беременности и лактации***

Беременность: лечение протипендилом в первом триместре противопоказано. Во втором и третьем триместре следует применять только по строгим показаниям и в наименьшей эффективной дозе с учетом риска для матери и ребенка. Для предупреждения экстрапирамидного синдрома или синдрома отмены у новорожденных препарат нельзя применять в течение последних 10 дней беременности.



Грудное вскармливание: неизвестно, проникает ли протипендил в грудное молоко. Таким образом, Протипендил не следует принимать во время грудного вскармливания.

### **Нежелательные эффекты (побочные эффекты)**

Поскольку протипендил обладает слабогипотензивными свойствами, могут возникать ортостатические нарушения кровообращения, особенно в начале терапии. Возможные симптомы включают артериальную гипотензию, головокружение, тахикардию, в единичных случаях - после приема внутрь 80 мг и после внутримышечного введения 40 мг и более - вплоть до обморока. Небольшое увеличение веса при длительном лечении является обычным явлением и частично связано с блокадой рецепторов 5-HT<sub>2A</sub> [12]. Сообщалось о сухости во рту. Имеются единичные случаи приапизма или фототоксичности. После длительного применения в очень высоких дозах (240 мг/сут в/м или 800 мг/сут внутрикостно) редко могут возникать экстрапирамидные двигательные расстройства (поздняя дискинезия, языкоглотка, паркинсонизм) или судороги

### ***Поглощение и распределение в организме (фармакокинетика)***

Пероральная биодоступность составляет от 8 до 15 процентов для капель и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, несколько ниже для таблеток, покрытых оболочкой. После приема капель максимальный эффективный уровень достигается примерно через час, для пленочных таблеток или драже требуется от одного до полутора часов. Из-за эффекта первого прохождения через печень концентрации в плазме ниже после перорального введения, чем после парентерального введения. Эффекты (усталость, сонливость) наблюдаются уже при уровне в плазме 5 нг/мл. Препарат прочно связывается с белками плазмы. Период полувыведения протипендила из плазмы составляет от двух до трех часов и, следовательно, является самым коротким из всех распространенных фенотиазинов. После парентерального введения почечный клиренс составляет 13 мл/кг/мин, что является относительно высоким показателем. Объем распределения 3 л/кг находится в пределах нормы для данного класса веществ. Даже после многократного введения

## **Токсикология**

### *Симптомы передозировки*

При отравлении чаще всего возникают нарушения сознания, такие как сонливость, сонливость (сонливость или склонность ко сну), тревожные расстройства, галлюцинации и даже кома. Кровообращение: тахикардия (стойко учащенное сердцебиение), падение артериального давления Проблемы с глазами: миоз (сужение зрачка) и мидриаз (расширение зрачка) Экстрапирамидная двигательная система: мышечная гипотония, дискинезия и атаксия.

### *Специальные предупреждения для безопасного использования*

Снижение дозы следует проводить у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, желтухой, феохромоцитомой, прогрессирующей задержкой CO<sub>2</sub> или болезнью Паркинсона. Протипендил снижает навыки координации, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

Сообщается о распределении протипендила (доминала) в двух случаях отравления со смертельным исходом. Наибольшие концентрации протипендила обнаружены в печени (от 1,2 г/кг до 1,8 г/кг) и почках (0,6 г/кг). Концентрации протипендила в этих органах намного превышали таковые в крови. В первом случае мы обнаружили концентрацию в крови в 200 раз превышающую терапевтический диапазон. Протипендил был обнаружен во всех протестированных образцах, включая легкие, мышцы и желудок. Эти результаты согласуются с ограниченными ранее опубликованными данными и указывают на то, что передозировка более 4 г протипендила приводит к летальному исходу. В этом отчете обсуждаются время выживания и доза [20].

## **1.2 Метод синтеза**

Протипендил был изобретен Луи Йель Гарри и Джеком Бернштейном и запатентован Олином Мэтисоном в 1960 году [21]. В настоящее время

Prothipendyl продается под торговой маркой Dominal® компанией AWD.pharma и широко применяется в клинической практике [22-26].

Бензольное кольцо в лекарственном средстве часто можно заменить пиридиновым с полным сохранением биологической активности. Некоторые из наиболее эффективных антигистаминных препаратов на самом деле являются продуктами именно такой замены. Применение этого обмена к фенотиазинам дает соединения, сходные по активности с исходными лекарствами. Ядро азафенотиазина можно получить способами совершенно аналогичны тем, которые используются для системы родительского кольца. Так, конденсация 2-хлорпиридина с анилином дает замещенный пиридин (1); сплавление с серой в присутствии йода дает (2) [27].

Альтернативное получение начинается с ароматического нуклеофильного замещения ортоаминотиофенола (4) на замещенный пиридин (3), с получением промежуточного соединения (5); затем его ацилируют уксусным ангидридом (6). Обработка основанием приводит к азафенотиазину (2) через перегруппировку Смайла [21].

Гидролиз ацильной группы снова дает (2). Алкилирование (2) 3-диметиламинопропилхлоридом дает транквилизатор Протипендил (8) (Рис. 1.2. 2) [27];

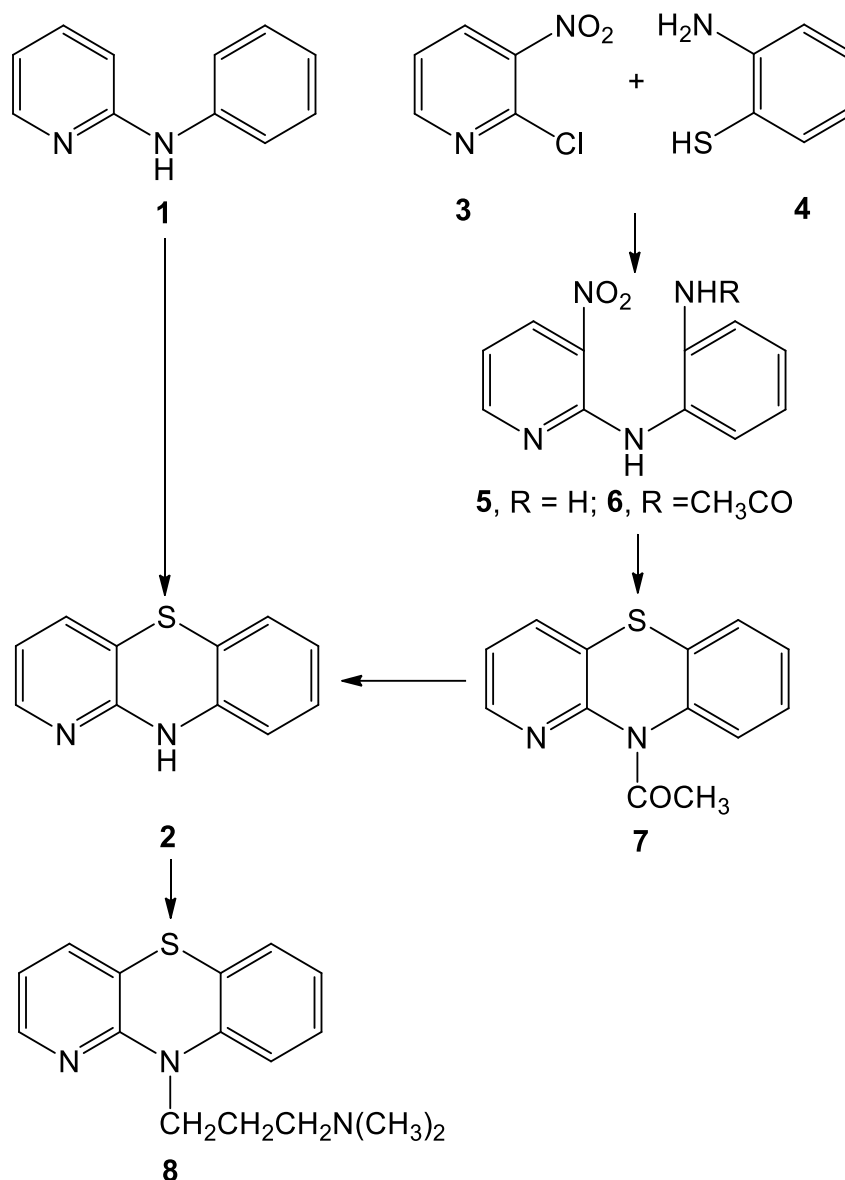


Рис. 1.2. 1 Схемы синтеза Протипендила

### Производственный процесс [28]

*Сырье:*

Азафенотиазин, амид натрия, 3-диметиламинопропилхлорид, Хлороводород

Смесь 20 г (0,1 моль) 1-азафенотиазина, 4,3 г (0,11 моль) амида натрия и 300 мл сухого толуола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение восьми часов. Медленный поток сухого газообразного азота используется для удаления образовавшегося аммиака. Смесь охлаждают и при перемешивании по каплям добавляют 110 мл 1 М раствора 3-

диметиламинопропилхлорида в толуоле. Затем смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение пятнадцати часов, охлаждают и концентрируют в вакууме. Вязкий остаток кипятят с 500 мл хлороформа и фильтруют горячим. Хлороформный фильтрат обрабатывают активированным углем и снова фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток перегоняют, получая примерно 19,8 г (выход 69%) продукта, перегонку масла при температуре примерно от 195 до 198°C (при давлении 0,5 мм ртутного столба).

К раствору 16,4 г (0,058 моль) свободного основания в 75 мл сухого ацетонитрила добавляют по каплям при охлаждении (ледяная баня) и перемешивании 14,5 мл (0,053 моль) 3,6 н. эфирного хлористого водорода. Добавляют равный объем безводного эфира, продукт перерабатывают, сушат и перекристаллизовывают из монохлорбензена. Продукт плавится при температуре примерно от 177°C до 178°C со спеканием при температуре примерно 176°C. Выход составляет около 110 г (60%) [21].

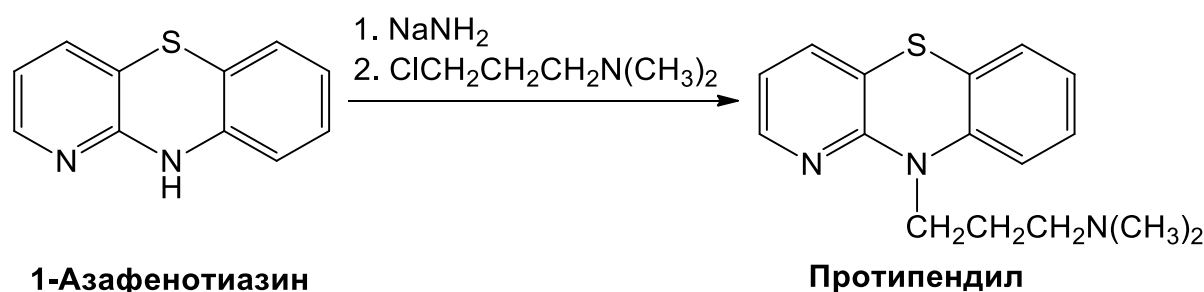


Рис. 1.2. 2 Схема алкилирования 1-Азафенотиазина [29]

### 1.3 Анализ производных фенотиазина (качественное определение).

#### 1.3.1 Реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами

Фенотиазины, как соли азотсодержащих оснований, реагируют с общеалкалоидными осадочными реактивами, например Майера, Драгендорфа, пикриновой кислотой и т.п. В результате этих реакций образуются кристаллические осадки, имеющие определенную температуру плавления.

Реакции с общеалкалоидными осадочными реактивами широко используются в токсикологическом анализе [30].

### 1.3.2 Реакции окисления

Способность фентиазина к окислению является важным свойством для их качественного анализа. Цвет окраски продуктов реакции зависит от субституентов в положении 2 и 10 [31].

Для идентификации 10-алкилпроизводного фентиазина используют 1% раствор калия бромата в присутствии 0,15 мл хлоридной кислоты. Водные или водно-спиртовые растворы лекарственных веществ окрашиваются в розовую или розово-оранжевую окраску, постепенно переходящую в малиновую или коричневую [32].

Лекарственные вещества окисляются концентрированной сульфатной кислотой, бромной водой, хлоридом (III) железом и нитратной кислотой с образованием красного цвета; хлорамином Т – фиолетовая окраска [33].

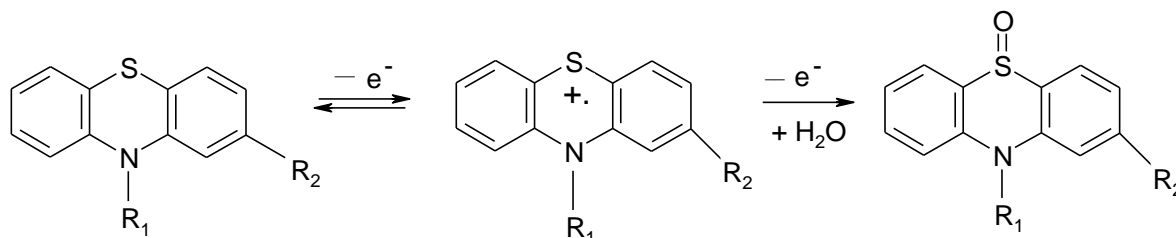


Рис. 1.3.1 Схема процесса окисления 2,10-дизамещенных производных фентиазина.

Трифтазина гидрохлорид, в отличие от других производных фентизина, не образует с концентрированной сульфатной кислотой окрашенный продукт. Продуктом этой реакции является желеобразный осадок [34].

Фентиазиновое кольцо наиболее чувствительно к бромной воде. Бромную воду используют для отделения производных фентиазина. В результате реакции образуются окрашенные продукты, обусловленные образованием пербромпроизводных [35].

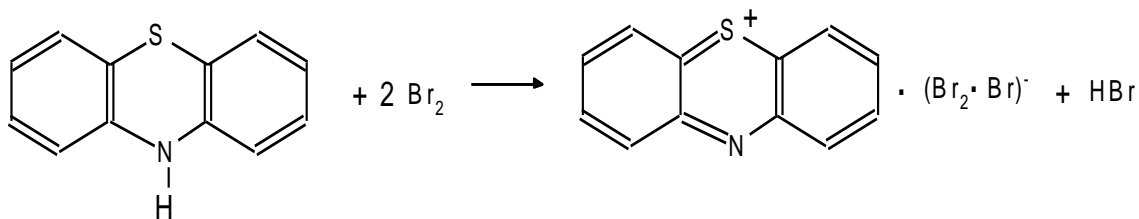
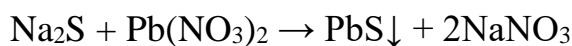


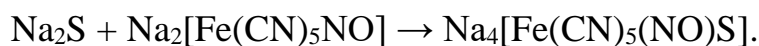
Рис. 1.3.2 Окисление фенотиазина бромной водой.

### 1.3.3 Идентификация серы

Большинство сульфурсодержащих лекарственных веществ с целью осуществления идентификации сначала минерализуют восстановительными методами – сжиганием со щелочными металлами, в результате чего образуются

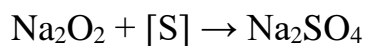


(блакитный осад)

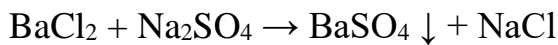


(комплекс нитропрусида натрия красно-фиолетового цвета)

Или окислительными методами – первоначально лекарственное вещество окисляют натрий пероксидом, образуется сульфат-ион:



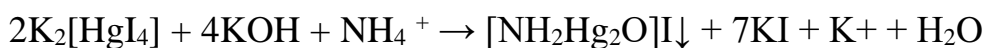
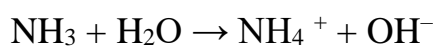
Образовавшееся неорганическое соединение серы обнаруживают такой реакцией [36]:



(белый осадок)

### 1.3.4 Идентификация азота

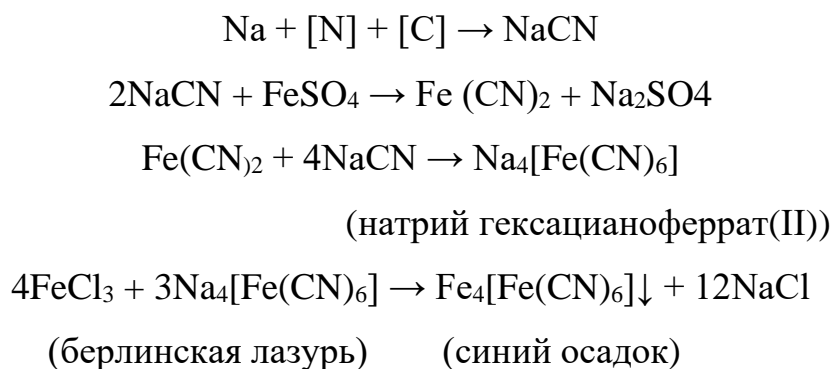
В основе реакций идентификации азота также лежат реакции минерализации. Минерализация с помощью карбоната кальция, в результате чего получаем аммиак, идентифицируемый реактивом *Несслера*:



(реактив Несслера)

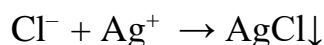
(осад жовтого кольору)

*Восстановительное разложение (проба Лассеня).* Сплавляют с металлическим натрием или калием, в результате чего азот переходит в форму цианид-иона. При взаимодействии цианида с ионами феррума (II) образуется натрий гексацианоферрат (II), который в свою очередь дает синий осадок с ионами феррума (III) (реакция образования берлинской лазури) [36]:

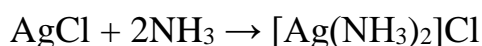


### **Хлориды**

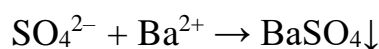
После минерализации субстанция дает характерные реакции на сульфаты и хлориды. По ГФУ  $\text{Cl}^-$ -ионы определяют с помощью аргентума нитрата в среде нитратной кислоты:



Образованный белый осадок аргентум хлорида легко растворим в разбавленном растворе аммиака:



$\text{SO}_4^{2-}$ -ионы определяют раствором барий хлорид:



Образуется белый осадок, нерастворимый в щелочах и кислотах [37].

## **1.4 Методы количественного определения протипендила гидрохлорида**

### **1.4.1 Титриметрические методы**

Польская Фармакопея для определения производных фенотиазина и азафенотиазина в чистом виде предложила метод ацидиметрического титрования в неводной среде с установлением конца титрования методом потенциометрии [38] в то время как Британская Фармакопея рекомендовала для



количественного определения производных фенотиазина использовать метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватизирующего агента как для перорального раствора [39], так и для таблеток [40].

#### **1.4.2 Хроматографические методы анализа**

Благодаря своим ценным терапевтическим и фармакологическим свойствам, производные фенотиазина и азафенотиазина являются предметом многих научных исследований. Обзор литературы показывает, что методы определения производных фенотиазина и азафенотиазина в основном включают хроматографические [41,42] и спектрофотометрические [43-47].

Психотропные препараты представляют собой важное семейство соединений с медицинской точки зрения. Для их применения в терапии необходимы методы определения в лекарственных формах и жидкостях организма. В литературе описано несколько методов их анализа.

Недавно разработанный индуктор сна Золпидем, и протипендил, нейролептик азафенотиазин, участвовали в добровольной интоксикации наряду с этанолом. После введения флумазенила, специфического антагониста бензодиазепинов, купировалось угнетение дыхания. Методы ВЭЖХ с УФ-детектированием после селективной экстракции были разработаны для одновременного измерения концентраций протипендила и золпидема без взаимодействия с флумазенилом. Эти методы могут быть применены в мониторинге лекарств и в экстренной токсикологии [48].

Метаболизм трициклического азафенотиазинового нейролептика протипендила исследовали в исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека, а также специфических изоформ ферментов цитохрома P450 (CYP). Идентификацию и анализ метаболитов проводили с помощью жидкостной хроматографии (ЖХ) в сочетании с квадрупольной времяпролетной масс-спектрометрией (LC-QTOF-MS), а также с тройной квадрупольной масс-спектрометрией (LC-QQQ-MS). Результаты представленного здесь исследования

выявили наличие различных деметилированных и окисленных метаболитов ( $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$ , четырех производных протипендила  $+\text{O}$  и трех производных протипендила  $-\text{CH}_2+\text{O}$ ). Метаболические реакции протипендила в основном катализировались ферментами CYP CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 и CYP3A4. N-деметил-протипендил преимущественно образовывался изоформами CYP2C19 и CYP1A2, в то время как изофермент CYP 3A4 был ответственен за образование протипендилсульфоксида. Чтобы подтвердить образование ранее идентифицированных метаболитов *in vivo*, образцы сердечной крови, которые дали положительный результат на протипендил во время обычного тестирования на наркотики, а также образцы сыворотки и мочи, собранные после добровольного приема протипендила, были проанализированы с помощью LC-QQQ-MS. Все метаболиты протипендила были обнаружены в этих подлинных образцах. Ни в образцах сыворотки, ни в образцах мочи не было продемонстрировано пролонгированного обнаружения метаболитов по сравнению с протипендилом [49].

Из-за отсутствия эталонных концентраций в крови в литературе судебно-медицинская оценка результатов протипендила в образцах крови затруднена. Интерпретации в отношении оценки концентрации в крови, а также оценки проглоченного количества протипендила часто были расплывчатыми. Чтобы описать диапазон концентраций в клинических образцах, концентрации протипендила и протипендилсульфоксида определяли в образцах сыворотки 50 пациентов с психическими расстройствами, получавших протипендил в дозах 40, 80 или 160 мг. Анализы протипендила и протипендилсульфоксида проводили с использованием проверенных методов высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тройной квадрупольной масс-спектрометрией (LC-QQQ-MS) соответственно. Дозы 40 мг вызывали средние концентрации протипендила в сыворотке 18,0 нг/мл (через 1 час после приема) и 7,9 нг/мл (10,5 часов после приема), тогда как дозы 80 мг вызывали средние концентрации протипендила 42,6 нг/мл и 15,2 нг/мл при указанных времена выборки. Независимо от введенной дозы концентрации протипендила ниже 30 нг/мл

наблюдались в 80% образцов, взятых у пациентов через 1 час после приема внутрь, а также в 90% образцов, взятых через 10,5 часов после приема. Сывороточные концентрации метаболита фазы I протипендилсульфоксида составляли в среднем 4,3 нг/мл (через 1 час после приема) и 3,6 нг/мл (10,5 часов после приема). Обсуждаются возможные межлекарственные взаимодействия в отношении абсорбции и метаболизма протипендила. Результаты представленного здесь исследования полезны для интерпретации результатов анализа протипендила в судебной токсикологии. Полезность описанного диапазона концентраций демонстрируется при обсуждении двух случаев смерти, связанных с обнаружением протипендила [50].

Был успешно разработан и утвержден рабочий процесс на основе объемной абсорбции микропробы (VAMS) и LC-HRMS/MS для одновременного количественного определения 13 нейрорептиков. Требовалось всего 10 мкл крови, а за простой пробоподготовкой следовало полное хроматографическое разделение. Доказательство концепции было продемонстрировано количественным определением 17 приемов нейрорептиков в наконечниках VAMS и соответствующих образцах плазмы пациентов. VAMS в качестве стратегии отбора проб с сухой матрицей в большинстве случаев могла решить проблему гематокрита, но преимущество стабильности в высушенной матрице можно было доказать только для половины аналитов [51].

Хроматографические методы обладают достаточной чувствительностью для определения обычно низких терапевтических уровней протипендила в биологических жидкостях. Использование этих методов целесообразно, когда матрица образца достаточно сложная, а концентрация лекарственного средства низкая. В фармацевтическом анализе, где уровни концентрации аналита 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 цитируемого препарата весьма ограничено, поэтому авторы поставили задачу разработать новые и простые методы определения протипендила гидрохлорида.

### 1.4.3 Электрохимические методы

Электрохимические методы нашли широкое применение в химическом анализе. Благодаря применению современных измерительных методик и электродных материалов, эти методы дают широкие исследовательские возможности, также при анализе фармацевтических препаратов. Электроаналитические методы позволяют автоматизировать как проведение экспериментов и анализ результатов, обеспечение высокой чувствительности и точности измерений. Однако количество публикаций, касающихся использования электрохимических методов для определения производных фенотиазинов и азафенотиазина значительно ниже по сравнению с другими методами. В литературе мы можем найти описание полярографического метода, включающего окисление производных фенотиазина до сульфоксидов с последующим их восстановлением на капельном ртутном электроде [52].

Разработаны новые, чувствительные и экспрессные электрохимические методики определения производных фенотиазина и азафенотиазина. Алмазный электрод, легированный бором (BDD), использовали для электрохимического окисления левомепромазина, промазина и протипендила. Электроокисление этих веществ демонстрировало обратимые пики окисления в диапазоне потенциалов 0,55 – 0,75 В относительно СКЭ. Изучение влияния разрешенной скорости сканирования показали, что зарегистрированные токи типичны для процесса, контролируемого диффузией. Определение исследуемых аналитов проводили методами прямоугольной вольтамперометрии (СВВ) и методом дифференциальной импульсной вольтамперометрии (ДПВ). Линейные диапазоны определения с использованием электрода БДД и метода УСВ

получены в пределах от  $4,95 \times 10^{-7}$  до  $4,54 \times 10^{-5}$  моль л<sup>-1</sup> для Протипендила. Проверялось также влияние помех на вольтамперометрический сигнал исследуемых аналитов. Предложенные методики были использованы для количественного определения исследуемых соединений в фармацевтических препаратах. Измерения показали высокую точность. Полученные значения извлечения находились в диапазоне от 98,52 до 99,57%. Разработанные методики сравнивались с фармакопейными эталонными методиками (Polish Pharmacopoeia IX, 2012, PTF, Warsaw) [53].

Эти методы быстры и не требуют сложного оборудования, и их можно непосредственно применять при изучении нескольких фармацевтических дозированных форм (например, таблетки, инъекции и др.). Дополнительные вещества часто не мешают определению, в отличие от большинства других инструментальных методов.

#### **1.4.4 Спектрофотометрические методы**

Среди методов для определения производных фенотиазина очень полезны спектрофотометрический. Благодаря характерной молекулярной структуре протипендил проявляет ряд интересных аналитических свойств. Он проявляет сходные свойства с фенотиазинами, особенно с промазином [38].

Аналитическое применение этих соединений основаны на их восстановительных свойствах и способности образовывать окрашенные комплексы с переносом заряда или ионные ассоциаты.

Некоторые из спектрофотометрических методов основаны на образовании бинарных и тройных соединений с комплексами металлов. Образовавшиеся соединения мало растворимы в воде, но количественно экстрагируются из водной фазы в органические растворители, экстракты интенсивно окрашены и устойчивы в течение нескольких суток. Эти комплексы использовались в фармацевтическом анализе [54].

В процессе развития современной фармацевтической химии возникает необходимость в разработке новых аналитических методик количественного определения с использованием современных физико-химических методов.

Известно, что Протипендила гидрохлорид легко окисляется в кислой среде некоторыми окислителями, напр.  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ , с образованием окрашенных продуктов. Показано, что это свойство можно использовать для спектрофотометрического определения протипендил гидрохлорида. Протипендил доступен в лекарственных формах, в основном в виде таблеток и инъекций. Протипендила гидрохлорид реагирует с  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  и  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , образуя окрашенные продукты окисления, которые проявляют максимальное поглощение при  $\lambda = 372$  нм и 374 нм соответственно. Установлены оптимальные условия реакции. Показано, что закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций 3-95 мкг/мл и 3-90 мкг/мл в системе РТР- $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  и РТР- $\text{NH}_4\text{VO}_3$  соответственно [55].

Обзор литературных источников свидетельствует, что перспективным методом анализа лекарственных препаратов Протипендила гидрохлорида является метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксикислот в качестве дериватизирующего агента.

## Выводы к главе 1

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

Хроматографические методы обладают достаточной чувствительностью для определения обычно низких терапевтических уровней протипендила в биологических жидкостях. Использование этих методов целесообразно, когда матрица образца достаточно сложная, а концентрация лекарственного средства низкая. В фармацевтическом анализе, где уровни концентрации аналита довольно высоки, основной целью является разработка быстрых, простых,

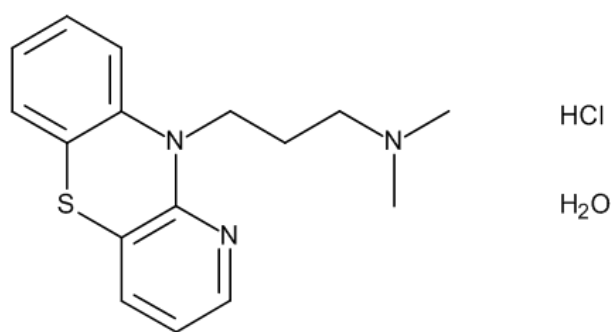
воспроизводимых и недорогих методов, которые могут легко найти применение в рутинных анализах и в лабораториях контроля качества. Спектрофотометрия благодаря своей простоте очень полезна для качественного и количественного анализа лекарственных средств в фармацевтике. Количество спектрофотометрических методов определения цитируемого препарата весьма ограничено, поэтому авторы поставили задачу разработать новые и простые методы определения протипендила гидрохлорида.

## ГЛАВА 2

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 2.1 Материалы и методы

Соль протипендилгидрохлорид-1-вода (INN), которая используется в фармацевтике, это кристаллический порошок без запаха от пастельно-желтого до желто-зеленоватого цвета с формулой  $C_{16}H_{19}N_3S \cdot HCl \cdot H_2O$  и температурой плавления 108–112 °С (в виде ангидрида 177–178 °С, после спекания при 176 °С) [6].



Протипендил гидрохлорид (N,N-dimethyl-, hydrochloride, hydrate (1:1:1)). Протипендилсульфоксид были получены от Toronto Research Chemicals Inc. (Торонто, Канада).

CAS № 70145-94-7; Молекулярная формула :  $C_{16}H_{19}N_3S \cdot Cl \cdot H \cdot H_2O$

М.м. 339.88 (LGC Standards)

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

**Доминал® 40 мг (TEVA GmbH)** таблетки, покрытые оболочкой

600093498; E 307829.01-Z03;

Идентификатор (PZL) -14179534

Номер партии (Ch. B.) 0602521

*Активное вещество:* протипендила гидрохлорид 1H<sub>2</sub>O

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 40 мг активного вещества.



Протипендила гидрохлорид  $1\text{H}_2\text{O}$ .

*Вспомогательные вещества с известным эффектом:*

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 39,40 мг лактозы (в виде моногидрата лактозы) и 55,43 мг сахарозы.

**Активные ингредиенты:**

40 мг протипендила гидрохлорида-1 вода

***Вспомогательные вещества:***

целлюлоза микрокристаллическая

лактоза-1 вода

кукурузный крахмал

стеарат магния

Кремнезем, коллоидный

тальк

55,43 мг сахарозы

Хинолиновый желтый, соль алюминия

Хинолиновая желтая алюминиевая соль/индигокарминовая алюминиевая соль  
(7:3)

диоксид титана

Макрогол 35000

карбонат кальция

кармеллоза натрия

Повидон K25

Полисорбат 20

горный гликолевый воск

## **2.2 Обоснование выбора метода исследования**

Абсорбционная оптическая спектрофотометрия (АОС), основанная на поглощении молекулами веществ монохроматического света, давно используется в физико-химическом анализе. Традиционно АОС разделяют на группы методов для исследования в ультрафиолетовом (УФ от 190 до 400 нм) -

видимом (ВИД) (от 400 до 700 нм) и инфракрасном ИК от 700 нм до 1 мм) диапазонах [56-58] пропорциональна при определенных условиях концентрации раствора, ее измерения позволяют определить содержание вещества в растворах неизвестной концентрации. Поэтому одним из первых прикладных направлений АОС в фармации явилось определение концентрации компонентов в жидких смесях и растворах лекарственных веществ [59]. Появление в последнее время цифровых полуавтоматических спектрофотометров, значительно упростивших регистрацию спектров поглощения, расширило круг аналитических фармацевтических задач, решаемых с привлечением АОС.

В настоящее время спектрофотометрические методы определения концентраций растворов чистых веществ (субстанций), синтетических лекарственных препаратов (соединений с хромофорными группами) достаточно хорошо разработаны. Здесь были достигнуты известные успехи: определенные спектральные характеристики веществ, аналитические полосы поглощения, методы АОС стали рутинными в фармацевтической лаборатории [57].

Также важной проблемой фармации является контроль качества, стандартизация, а также выявление фальсификации лекарств [60]. В последнее время проблемы обеспечения качества лекарственных средств (ЛС) на международном, региональном и национальном уровнях приобрели особое значение. Современные требования к качеству лекарства характеризуются тенденцией к получению новых или дополнительных объективных данных о свойствах и химических превращениях лекарственных веществ. Методики установления подлинности (тождественности) субстанций и препаратов, производных фенотиазина, относящихся к списку жизненно необходимых ЛС, с применением качественных реакций, методов ТСХ, УФ и ИК-спектроскопии, могут быть использованы для выявления фальсифицированных ЛС. Такое сочетание позволяет с достаточной степенью достоверности подтвердить наличие или доказать отсутствие в ЛС действующего вещества, указанного на упаковке. С этой целью были разработаны методики анализа ЛС среди

производных фенотиазина, позволяющих выявлять фальсифицированные лекарственные препараты [61].

В последнее время стала применяться так называемая «производная» спектрофотометрия (ПСФМ), основанная на использовании производных разных порядков от спектральной кривой. Производные спектров полезны там, где их качественная и количественная оценка обычными приемами затруднена. Оказывается, что даже небольшое нарушение монотонности исходной кривой четко фиксируется ее производными, поэтому более точно определяются положения максимумов и минимумов, ступенек и перегибов, улучшается разрешение спектров, снижается или устраняется, что особенно важно для фармации, воздействие фона или растворителя [56].

Не менее перспективным для решения проблемы повышения избирательности и чувствительности определения является подход, основанный на определении АФИ в виде деривата – функционального производного, добытого с помощью определенного аналитического реагента. Химическому превращению подвергается функциональная группа, входящая в состав молекулы активного вещества и не входящая в состав молекул вспомогательных веществ (наполнителя), а поэтому достигается избирательность определения собственно АФИ. Правильность такого определения выше, чем в обычно используемых методах, так как отсутствует необходимость проведения хроматографического разделения или экстракции активного компонента и калибровки по соответствующему стандарту. Необходимо лишь при определенных оптимальных условиях обработать раствор препарата реагентом, переводя его активное вещество в соответствующее соединение, которое будет иметь лучшие спектральные характеристики более благоприятные для определения методом спектрофотометрии [31, 63.]. Так, осуществлять количественное определение производных фенотиазина можно по их продуктам окисления – соответствующим сульфоксидам. Мольный коэффициент светопоглощения полосы новообразованного продукта на участке спектра в интервале 300-360 нм, выше такой полосы солевой формы неокисленного производного фентиазина. К

тому же в результате окисления наблюдается батохромное смещение полосы поглощения анализируемого продукта, что дополнительно обеспечивает повышение избирательности анализа.

Анализируя приведенные литературные данные, можно сделать следующие выводы. В фармацевтическом спектрофотометрическом анализе к настоящему времени сформировались два главных прикладных направления.

Первое: количественное определение концентрации органических веществ, содержащих хромофорные группы (определение по собственному поглощению). В исследовательской фармацевтической практике благодаря высокой точности, сравнительно малой трудоемкости, скорости, почти без затрат дополнительных реактивов, спектрофотометрия привлекательна как экспресс-метод.

Второе направление сводится к разработке и совершенствованию приемов получения самих производных, которые содержали бы обособленные полосы поглощения на спектрах. Безусловно, что все это вместе расширяет информационные возможности абсорбционной спектрофотометрии.

Подводя итоги, следует отметить, что методы дериватизационной спектрофотометрии еще недостаточно используются в фармации, хотя в силу своей прецизионности довольно перспективны по сравнению с обычной АОС. Можно надеяться, что методы дериватизационной спектрофотометрии в скором будущем займут должное место в фармацевтическом анализе лекарства.

Кстати, следует напомнить, что содержание активного компонента (АФИ) в фармацевтических препаратах обычно определяют методом ВЭЖХ с использованием соответствующих стандартных образцов для установления подлинности (идентификации или выяснения тождества) и качества. Такой подход требует больших затрат времени на проведение калибровки и анализа. При этом производительность контроля качества очень низкая, а стоимость высока в связи с затратами времени на проведение анализа конкретного препарата и необходимостью соблюдения условий анализа (колонка, элюент и т.п.), специфичных для каждого препарата (наряду со сравнительно длительной пробоподготовкой).

Поэтому, безусловно, актуальным являются исследования, направленные на расширение возможностей метода дериватизационной (косвенной) спектрофотометрии с использованием новых аналитических реакций, позволяющих легко и быстро получать аналиты, используемые для аналитических определений.

**Методы определения влаги** приведены в *Приложении Б*.

Кароат калия, также известный как пероксимоносульфат калия (MPS), моноперсульфат калия, представляет собой белый порошок и не содержащий хлора окислитель, химическая формула которого  $\text{KHSO}_5$ . Это сильный окислитель с окислительным потенциалом, аналогичным потенциалу хлора. Тройная соль  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (известная под торговым названием **Oxone**) представляет собой форму с более высокой стабильностью. Активным ингредиентом Oxone® является пероксимоносульфат калия,  $\text{KHSO}_5$ .

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

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

*Приготовление раствора калий гидрогенпероксомоносульфата 0,005 моль/л.* Навеску около 0,15-0,2 г оксона ( $2\text{KHSO}_5$ ,  $\text{KHSO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ) растворяли в

100 мл дважды дистиллированной воды. Точное содержание калий кароата определяли методом йодометрического титрования.

Регистрацию спектров продуктов окисления Протипендила, а также измерение светопоглощения растворов осуществляли в кварцевой кювете на 1 см на Спектрофотометре Evolution 60S UV-Visible Spectrophotometer Thermo-Scientific (USA).

## **Выводы к главе 2**

Описаны свойства субстанции Протипендила гидрохлорида  $1H_2O$ , а также состав таблеток, покрытых оболочкой Доминал® 40 мг (TEVA). Описаны фармакопейный метод количественного определения основного вещества и определения влаги (испытания «Потеря в массе при высушивании») в субстанции Протипендила гидрохлорида.

Описана фармакопейная методика количественного определения содержания API в покрытых оболочкой таблетках Доминал® по 40 мг.

Описан окислитель калий кароат (калиевая соль пероксимонсерной кислоты) в виде «ОКСОНА», представляющий собой тройное соединение  $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ .

Приведены данные идентификации продукта окисления Протипендила калий кароатом.

Приведены данные об используемых приборах, методиках приготовления растворов испытуемых образцов Протипендила гидрохлорида при проведении исследований.

Представлено обоснование выбора метода исследования.

### ГЛАВА 3

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИПЕНДИДА ГИДРОХЛОРИДА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Жизненная важность этого препарата подтолкнула к разработке многих аналитических методов его определения. Помимо официальных методов, основанных на неводной титриметрии (ацидиметрии) и прямой УФ-спектрофотометрии, также применялись различные спектрофотометрические методы, основанные на реакциях окисления с образованием интенсивно окрашенных катион-радикалов [31]. Однако известно, что стабильность окраски катион-радикала зависит главным образом от используемого окислителя и кислотности среды. В случае сильного окислителя окраска радикала быстро исчезает из-за второй стадии реакции, приводящей к образованию бесцветного сульфоксида. Этот эффект может привести к снижению чувствительности анализа и воспроизводимости. Также некоторые из этих методов имеют некоторые недостатки, такие как высокая концентрация раствора кислоты (среды выполнения анализа), а другие не обладают достаточно высокой чувствительностью и требуют очень длительного времени нагревания [31].

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

Простые спектрофотометрические методы, используемые, например, Британской фармакопеей (1973), обычно включают экстракцию или разбавление препарата с последующим измерением поглощения в ультрафиолетовой области. Этим процедурам не хватает специфичности, и на них могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение препараты, красители и ароматизаторы или продукты окисления фенотиазиновых препаратов, которые представляют собой соответствующие фенотиазинсульфоксид и сульфон.

Описан дифференциальный спектрофотометрический метод анализа фенотиазиновых препаратов в различных коммерческих препаратах. Анализ можно проводить так же быстро, как и прямой спектрофотометрический метод, и он специфичен для интактного фенотиазинового препарата. Способ включает окисление аликвоты раствора лекарственного средства пероксиуксусной кислотой (предварительно полученной в результате реакции перекиси водорода и уксусной кислоты) с образованием фенотиазинсульфоксида и измерение оптической плотности раствора в интервале 340-360 нм с использованием неокисленного раствора лекарственного средства, равной концентрации в эталонной кювете. Полученная разница в абсорбции пропорциональна интактному лекарственному средству фенотиазина и не зависит от присутствия вспомогательных веществ, продуктов разложения или других лекарственных препаратов в составе. При условии, что эти вещества не изменились под действием окислителя, их концентрация в исследуемом и эталонном растворах одинакова, а их разность абсорбций равна нулю [71]. Однако, пероксиуксусная кислота является малоустойчивым соединением, а ее раствор представляет собой равновесную смесь перекиси водорода, уксусной кислоты и, собственно, пероксиуксусной кислоты в воде. Кроме того, раствор пероксиуксусной кислоты имеет сильный раздражающий неприятный запах.

Избирательные хроматографические методы обладают достаточной чувствительностью для определения обычно низких терапевтических уровней протипендила в биологических жидкостях. Использование этих методов целесообразно, когда матрица образца достаточно сложная, а концентрация лекарственного средства низкая. В фармацевтическом анализе, где уровни концентрации аналита 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



цитируемого препарата весьма ограничено, поэтому авторы поставили задачу разработать новые и простые методы определения протипендила гидрохлорида.

Известно, что Протипендила гидрохлорид реагирует в кислой среде с  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  и  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , образуя желтые продукты окисления с максимальным поглощением при  $\lambda = 372$  нм и 374 нм соответственно. Было обнаружено, что общее поведение протипендила при использовании обоих окислителей одинаково. Предположение о постадийности реакции окисления, как предсказано из литературных данных с использованием  $\text{H}_2\text{O}_2$  в качестве окислителя, показано на рис. 3.1.

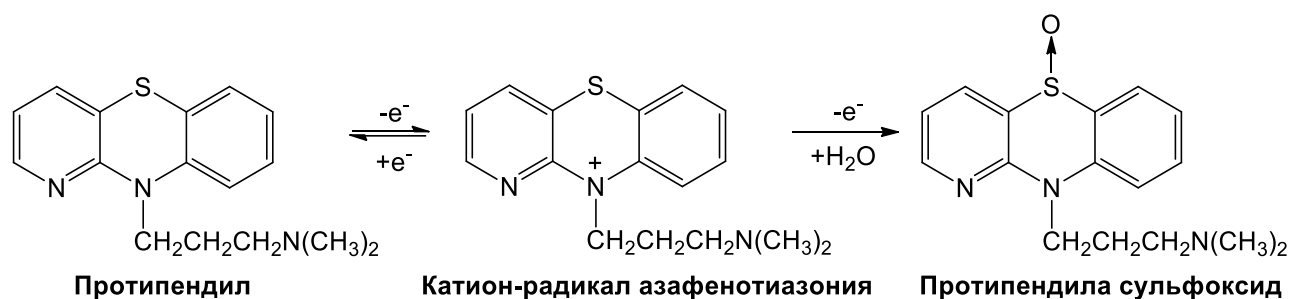


Рис. 3.1 Схема процесса окисления Протипендила гидрохлорида калий кароатом

Окисление Протипендила происходит по двухэлектронному механизму через катион-радикал до сульфоксида. Протипендил проходит одноэлектронную обратимую стадию с образованием ярко окрашенного свободного радикала, устойчивого в кислом растворе. Свободный радикал далее необратимо окисляется избытком окислителя до бесцветного сульфоксида [72]. При использовании  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  и  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  в качестве окислителей протипендил окисляется до окрашенного свободного радикала, а затем до сульфоксида. Максимальное поглощение полосы окрашенных продуктов регистрировали при  $\lambda = 372$  нм в системе РТР -  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ , в системе РТР -  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  при  $\lambda = 374$  нм. Аналитические измерения для дальнейших исследований проводились в среде фосфорной кислоты в диапазоне 1-3,5 моль/л в РТР -  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ . Для используемого диапазона 10-60 мкг/мл РТР в конечном растворе 2 мл  $10^{-2}$  моль/л окислителя дают максимальное поглощение окрашенного продукта окисления. Результаты показали, что оптимальные концентрации для проявления окраски в

системе РТР -  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  составляют 1,5-7 моль/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1-7 моль/л  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 1,5-6 моль/л  $\text{HClO}_4$  и 1,5 -7 моль/л  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . В системе.

Природа продуктов окисления была доказана также с помощью УФ-спектров. Окрашенные продукты окисления, так же как и бесцветные продукты окисления (сульфоксиды) проявляют максимумы поглощения в УФ-области. Спектры окрашенных продуктов РТР, образованных с  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  или  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , показывают основные максимумы поглощения при  $\lambda = 238$  нм и  $\lambda = 242$  нм соответственно. Спектры сульфоксидов РТР имеют основные максимумы поглощения при  $\lambda = 262$  нм и  $\lambda = 274$  нм для  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  и  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  соответственно [72 ].

Недостатками этого метода является необходимость использования в качестве среды растворов высокой концентрации кислот, а также низкая чувствительность.

Перспективным представляется осуществление анализа Протипендила гидрохлорида в виде соответствующего устойчивого S-оксида, легко получаемого в слабокислой среде с помощью алифатических дипероксикислот или неорганической пероксокислоты Каро [62, 71, 73.].

### **Определение Протипендила гидрохлорида методом дифференциальной спектрофотометрии, основанное на поглощении его сульфоксида**

Нами установлено, что препарат можно определить дифференциальным спектрофотометрическим методом, основаным на поглощении сульфоксидного производного препарата по отношению к поглощению раствора неокисленного лекарства. Сульфоксидное производное образуется быстро и количественно при комнатной температуре при добавлении раствора калий кароата (это калиевая соль пероксимонсерной кислоты) в виде «ОКСОНА», представляющего собой тройное соединение  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ . «OXONE» является зарегистрированной торговой маркой Du Pont. Оксон имеет более длительный срок хранения, чем калий пероксимоносульфат [74]. Белое водорастворимое

твердое вещество оксон теряет  $<1\%$  своей окислительной способности в течение месяца. Стандартный электродный потенциал для калий пероксимоносульфата составляет  $+1,81$  В с полуреакцией с образованием гидросульфата ( $\text{pH} = 0$ ) [75].

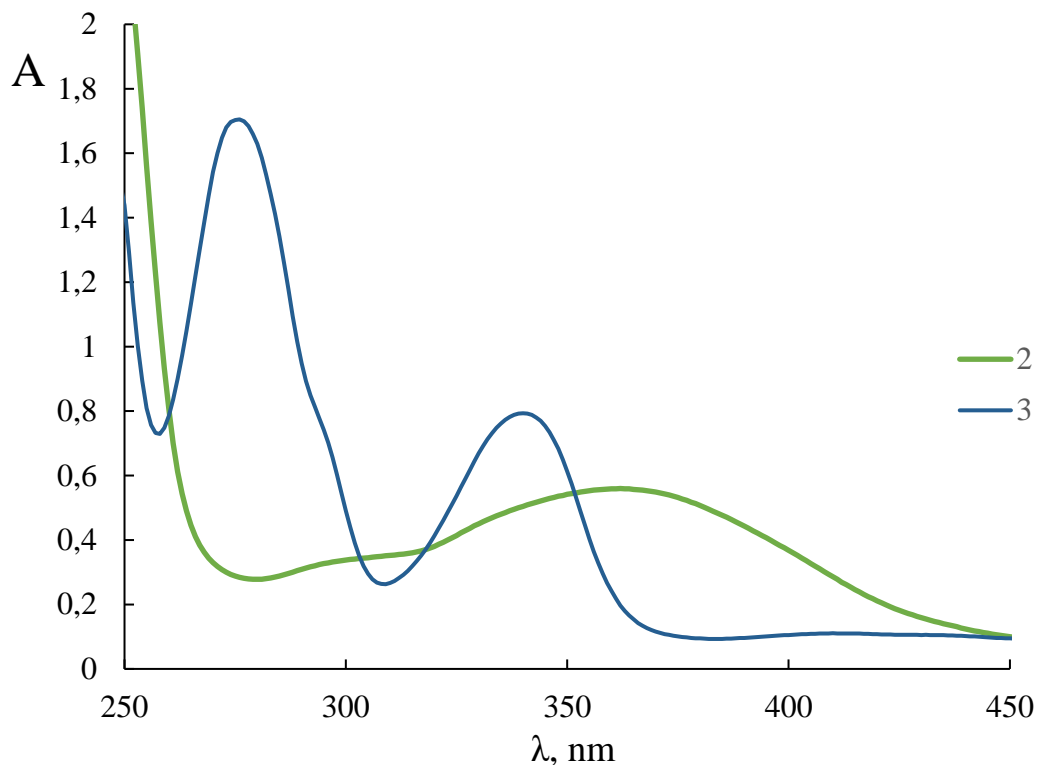


Рис. 3.2 Ультрафиолетовый спектр поглощения Протипендила (2) и Протипендила сульфоксида (3).  $c(\text{Prothipendyl} \cdot \text{HCl}) = 1,18 \cdot 10^{-4}$  М,  $c(\text{KHSO}_5) = 5,04 \cdot 10^{-4}$  М,  $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,01$  М

Коэффициент экстинкции, определяемый как наклон графика зависимости поглощения от концентрации или молярный коэффициент поглощения  $\varepsilon$  ( $\text{л моль}^{-1} \text{см}^{-1}$ ) при  $\lambda_{\text{max}} = 340$  нм для сульфоксида Протипендила гидрохлорида основания в  $0,01$  моль  $\text{л}^{-1}$  растворе  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (наклон зависимости поглощения от концентрации сульфоксида Протипендила основания) составляет  $(5.83 \pm 0.07) \times 10^3$  л моль $^{-1}$  см $^{-1}$  (Рис. 3.3).

Продукт, образованный реакцией Протипендила гидрохлорида с окисляющим реагентом в условиях анализа, был подтвержден как сульфоксид Протипендила путем сравнения его спектра поглощения в ультрафиолетовой области с таковым для подлинного образца Протипендила сульфоксида.

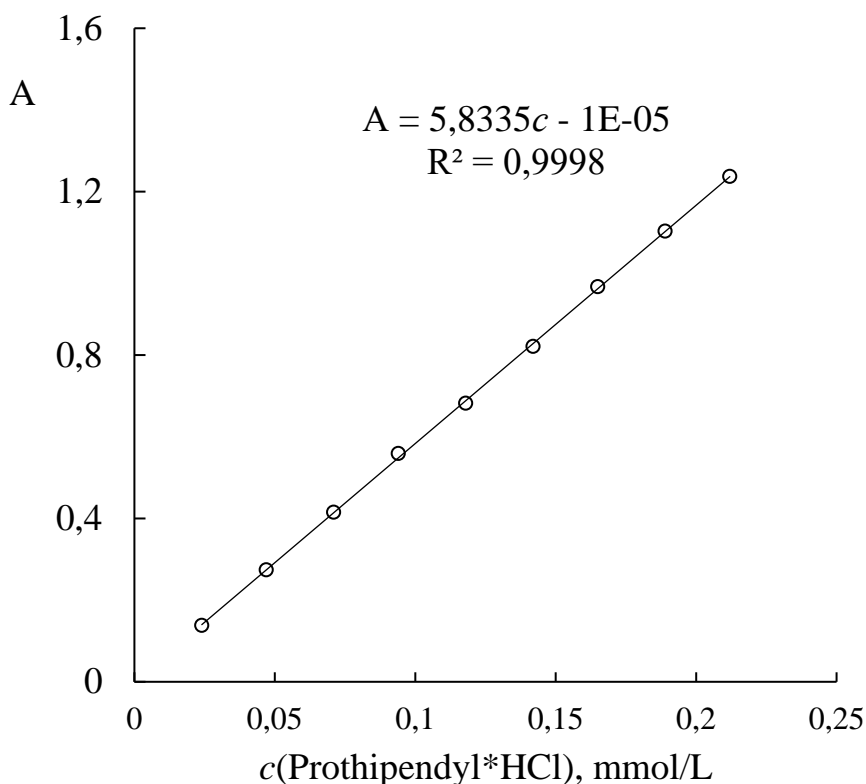


Рис. 3.3 Зависимость величины светопоглощения (A) раствора Протипендила сульфоксида от концентрации. 0,01 моль л<sup>-1</sup> раствор H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**Приготовления раствора РСЗ 0,40 мг/мл Протипендила гидрохлорида моногидрата (335,9 мкг/мл в пересчете на Протипендила основание).**

Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца Протипендила гидрохлорида моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл 0,01 М раствора сульфатной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем, чтобы получить раствор, содержащий 0,03359% масс./об или 335,9 мкг/мл Протипендила основания.

**Методика построения градуировочного графика.** С помощью микробюретки последовательно отмеряют 0,50; 1,00; 2,00; 5,00; 10,00; 12,00 мл раствора РСЗ Протипендила гидрохлорида моногидрата в мерные колбы на 100 мл, добавляют в каждую последовательно 0,50; 1,00; 2,00; 5,00; 10,00; 12,00 мл 0,002 М раствора калий кароата, тщательно взбалтывают и доводят объём раствора 0,01 М сульфатной кислотой, закупоривают колбу и тщательно перемешивают. Растворы фотометрируют при аналитической длине волны 340

нм в кварцевой кювете с толщиной 1 см против раствора Протипендила гидрохлорида (в отсутствии окислителя) в качестве компенсационного раствора. Растворы Протипендила гидрохлорида готовят следующим образом: в мерные колбы на 100 мл последовательно отмеряют 0,50; 1,00; 2,00; 5,00; 10,00; 12,00 мл раствора РСЗ Протипендила гидрохлорида многогидрата и доводят объем раствора 0,01 М сульфатной кислотой, закупоривают колбу и тщательно перемешивают.

**Методика количественного определения Протипендила гидрохлорида в таблетках, покрытых оболочкой, 40 мг (NEVA GmbH)**

К навеске растертых в порошок таблеток, равной средней массе таблетки, добавляют 50-70 мл 0,01 М раствора сульфатной кислоты, перемешивают с помощью ультразвука в течение 10 минут, разбавляют 0,01 М раствором сульфатной кислоты до 100 мл и фильтруют через бумажный фильтр с синей лентой, чтобы получить прозрачный раствор, содержащий около 0,03359% масс./об (или 335,9 мкг/мл) Протипендила основания (**раствор А**).

Разбавляют 10,00 мл **раствора А** до 100 мл 0,01 М раствором сульфатной кислоты (**раствор Б**).

К другим 10 мл **раствора А** добавляют 10,00 мл 0,002 М раствора калий кароата, перемешивают и разбавляют 0,01 М раствором сульфатной кислоты до 100 мл и оставляют на 5 минут (**раствор С**).

Измеряют оптическую плотность **раствора С** при 340 нм, используя **раствор Б** в эталонной кювете.

Повторяют процедуру, используя раствор РСО Протипендила гидрохлорида многогидрата в 0,01 М сульфатной кислоте вместо **раствора А**, начиная со слов «Разбавляют 10,00 мл раствора А до 100 мл ...» и рассчитайте содержание  $C_{16}H_{19}N_3S, ClH \cdot H_2O$ , используя заявленное содержание  $C_{16}H_{19}N_3S, ClH \cdot H_2O$  в РСО Протипендила гидрохлорида моногидрата. Испытание недействительно, если абсорбция **раствора Б** больше 0,10.

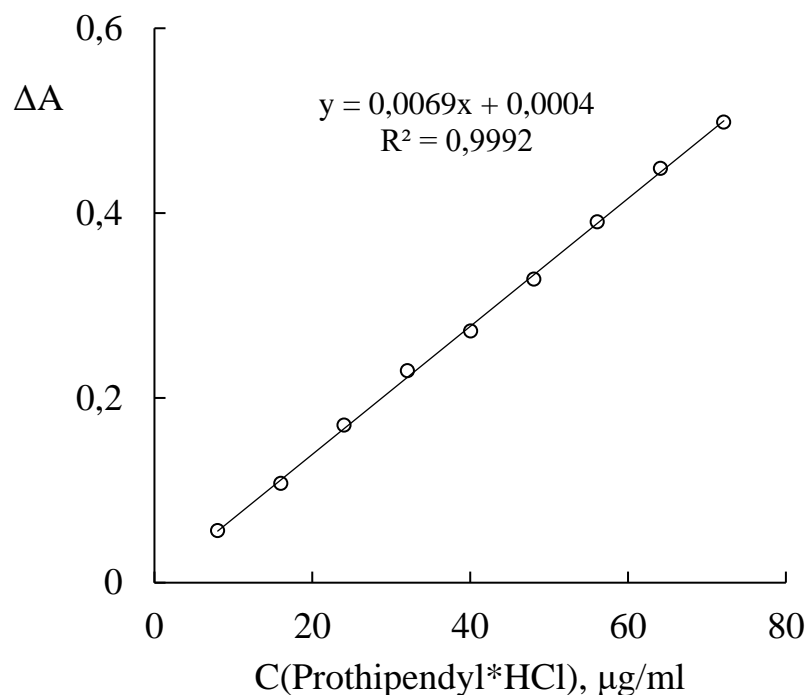


Рис. 3.4 Градуировочный график для количественного определения Протипендила методом дифференциальной СФМ. 0,01 моль  $\text{l}^{-1}$  раствор  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Разность в абсорбции растворов пропорционально концентрации азафенотиазинового препарата в препарате и специфично для интактного препарата в присутствии продуктов окислительного и фотохимического разложения, красителей и других вспомогательных веществ таблеток.

Соблюдение закона Бера. Графики закона Бера (рис. 3.4) для Протипендила гидрохлорида показывают, что значения  $\Delta A$ , измеренные при соответствующей длине волны максимальной разности поглощения, пропорциональны концентрации лекарственного средства в диапазоне концентраций 0-0,007% ( $\text{m v}^{-1}$ ).

### Обработка результатов

Содержание Протипендила гидрохлорида моногидрата  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

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

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

### Специфичность

Ряд веществ, которые могут присутствовать в лекарственных формах Протипендила либо в виде продуктов разложения, либо в составе лекарственных препаратов как вспомогательные, исследовали в условиях анализа на разность оптической плотности около 340-342 нм. Следующие вещества дают нулевую разницу в абсорбции и, следовательно, не мешают анализу: Протипендила сульфоксид и вспомогательные вещества в общепринятых регламентированных количествах: микрокристаллическая целлюлоза, лактоза моногидрат, кукурузный крахмал, магния стеарат, силикагель коллоидный, тальк, сахароза, хинолиновый желтый, алюминиевая соль хинолинового желтого и алюминиевая соль индигокармина (7:3), титана диоксид, макрогол 35000, кальция карбонат, натрия кармеллоза, повидон K25, полисорбат 20.

УФ-спектрофотометрическое определение сульфоксида оказалось достаточно надежным и чувствительным методом. Разработанный метод количественного определения позволяет определять Протипендила гидрохлорида моногидрат в интервале концентраций 5-70 мкг/мл. Предел обнаружения, LOD (3S), составляет 1,5 мкг/мл. Разработана новая спектрофотометрическая методика и продемонстрирована возможность

количественного определения Протипендила гидрохлорида моногидрата в таблетках по 40 мг.  $RSD \leq 1.4 \%$ ;  $(|\bar{x} - \mu| 100 \%/ \mu) < RSD$ .  $\mu$  - данные количественного определения, приведенные в Сертификате качества.

Табл. 3.1

**Результаты анализа таблеток, покрытых оболочкой Доминал® 40 мг (TEVA GmbH) 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	$\frac{(\bar{x} - \mu)}{\mu} 100$ (%)
Протипендила гидрохлорида моногидрата / – Доминал® (TEVA GmbH), табл. покрытые оболочкой, 40 мг, 50 шт. No.2; номер партии 0602521	39.88±0.32 (99.70±0.80 %)	1,44	40.00	– 0.30

\* Данные Сертификата качества,  $\mu$

### Выводы к главе 3

Разработана методика и показана возможность количественного определения Протипендила гидрохлорида моногидрата в таблетках Доминал (TEVA GmbH) по 40 мг методом не прямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя калий кароата.  $RSD \leq 1.4\%$ .



## ВЫВОДЫ

1. Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также методы получения и количественного определения Протипендила гидрохлорида.
2. Сделан вывод, что процедурам прямой СФМ не хватает специфичности, на них могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение препараты, красители и ароматизаторы или продукты окисления фенотиазиновых и азафенотиазиновых препаратов, которые представляют собой соответствующие сульфоксид и сульфон.
3. Известный метод непрямой спектрофотометрии определения Протипендила гидрохлорида в виде катин-радикалов, полученных с использованием в  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  и  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  недостаточно избирательный и малочувствительный, а также предполагает использование в качестве среды кислоту высокой концентрации.
4. Установлено, что Протипендила гидрохлорид можно количественно определять дифференциальным спектрофотометрическим методом, основанном на поглощении сульфоксидного производного, полученного с помощью калий кароата.
5. Установлены спектральные характеристики продукта S-окисления Протипендила гидрохлорида с помощью  $\text{KHSO}_5$ ; произведена идентификация продукта S-окисления с помощью УФ-спектроскопии.
6. Разработана методика и показана возможность количественного определения Протипендила гидрохлорида в таблетках Доминал по 40 мг методом непрямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя калий кароата в виде оксона.  $\text{RSD} \leq 1.4 \%$ .

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28th/29<sup>th</sup> Eds., 1982/1989, Pharmaceutical Press. London, 7102.
2. Schuler W., Klebe H.: 4-Azaphenothiazine und deren 10-Aminoalkyl-Derivate, in Liebigs Ann. 1962, 653, 172–180; doi:10.1002/jlac.19626530120.
3. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14. Auflage (Merck & Co., Inc.), Whitehouse Station, NJ, USA, 2006; ISBN 978-0-911910-00-1.]
4. Sean Sweetman (Hrsg.): Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition: Book and CD-ROM Package. Pharmaceutical Press, ISBN 978-0-85369-704-6.
5. Milne G. W. A. Drugs: Synonyms and Properties John Wiley & Sons, 2002. – (C. 432) 1130 p. ISBN 0566084910, 9780566084911
6. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14. Auflage (Merck & Co., Inc.), Whitehouse Station, NJ, USA, 2006; ISBN 978-0-911910-00-1. URL: <https://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
7. Eintrag zu Prothipendyl. In: Römpf Online. Georg Thieme Verlag, abgerufen am 30. Mai 2014.
8. Elks J. The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data, Structures and Bibliographies. Springer, 14 nov. 2014. 2062 p. Элкс Дж Словарь лекарств: химические данные: химические данные, структуры и библиографии. Спрингер. (14 ноября 2014 г.) С. 1038–. ISBN 978-1-4757-2085-3.
9. Index Nominum 2000: International Drug Directory Том 17 from the series Index nominum/ Swiss Pharmaceutical Society Taylor & Francis, 2000. 1932 p. Номинальный индекс 2000: Международный справочник лекарств . Тейлор и Фрэнсис. 2000. 1932 (стр. 893–) . ISBN 978-3-88763-075-1.
10. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28th/29<sup>th</sup> Eds., 1982/1989, Pharmaceutical Press. London, 7102.
11. Протипендил – фармакокинетика и побочные действия URL: <https://>

MedZai.Net

Источник:

<a

href='https://medzai.net/ru/substances/protipendil-3577.php'>

12. Forth W., Henschler D., Rummel W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Urban & Fischer, München 2005, ISBN 3-437-42521-8.
13. Fachinformation für Dominal® von AWD.pharma GmbH & Co. KG. Stand: Juli 2001
14. Petri H. CYP450-Wechselwirkungen: Interaktionen niederpotenter Neuroleptika. *Deutsches Ärzteblatt*. 2015;112(49):19-20.
15. Sartorelli, A.C., et al. Applications A Phenothiazine (P318040) analog. Antipsychotic. *Experientia*. 1965, 21, 457
16. Benkert, O., Anghelescu, I., Fehr, C., Gründer, G., Heiser, P., Hiemke, C., Steiger, A. (2010). Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z. doi:10.1007/978-3-642-01910-4
17. Fachinformation Dominal, Stand Januar 2007.
18. Jasek, Wolfgang: Austria-Codex Fachinformation 2005/2006. Band 1. Wien 2005. Seite 2026–2027
19. Benkert O., Hippus H.: Psychiatrische Pharmakotherapie. 6. Auflage. Springer, 1996, ISBN 3-540-58149-9.
20. Wu M, Schmitt G, Mattern R. [Suicide with prothipendyl]. *Archiv für Kriminologie*. 1994 May-Jun;193(5-6):158-162. PMID: 7915105.
21. Yale, H.L.; Bernstein, J. Azaphenothiazine Compound and Their Preparation. U.S. Patent 2943086, 6 May 1960.
22. Uhrig, S.; Hirth, N.; Broccoli, L.; Von Wilmsdorff, M.; Bauer, M.; Sommer, C.; Zink, M.; Steiner, J.; Frodl, T.; Malchow, B.; et al. Reduced oxytocin receptor gene expression and binding sites in different brain regions in schizophrenia: A post-mortem study. *Schizophr. Res.* 2016, 177, 59–66.
23. Winkler, D.; Pjrek, E.; Lanzenberger, R.; Baldinger, P.; Eitel, D.; Kasper, S.; Frey, R. Actigraphy in patients with treatment-resistant depression undergoing electroconvulsive therapy. *J. Psychiatr. Res.* 2014, 57, 96–100.

24. Kleinmann, A.; Schrader, V.; Stübner, S.; Greil, W.; Kahl, K.G.; Bleich, S.; Grohmann, R.; Frieling, H.; Toto, S. Psychopharmacological treatment of 1650 in-patients with acute mania-data from the AMSP study. *J. Affect. Disord.* 2016, 191, 164–171,
25. Scharfetter, J.; Fischer, P. QTc prolongation induced by intravenous sedation with Haloperidol, Prothipendyl and Lorazepam. *Neuropsychiatrie* 2014, 28, 1–5.
26. Declercq, T.; Petrovic, M.; Azermani, M.; Vander Stichle, R.; De Sutter, A.I.; Van Driel, M.L.; Christiaens, T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioral and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 28, 1–95
27. von Schlichtegroll A., *Arzneimittel Forsch.*, 8, 489 (1958) Lednicer D., & Mitscher L. A. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Volume 2* (Vol. 1 Organic Chemistry Series of Drug Synthesis). John Wiley & Sons. 1980. 544 p. ISBN 0471043923, 9780471043928
28. Prothipendyl Hydrochloride. Pharmaceutical Marshall Sittig. *Manufacturing Encyclopedia. Second Edition, Volume 1.* NOYES PUBLICATIONS Westwood, New Jersey, USA. (P. 1319 -1320) 1756 p. ISBN: 08155-1 144-2
29. Kleemann, A., Engel, J., Kutscher, B., & Reichert, D. (Eds.). (2009). Procyclidine to Pyrvinium embonate. *Pharmaceutical Substances.* doi:10.1055/b-0035-108707
30. Глушенко Н.Н., Плетенева Т.В. *Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений -- М.: «Академия», 2004. 384 с.*
31. Puzanowska-Tarasiewicz, Helena, et al. "Efficient oxidizing agents for determination of 2, 10-disubstituted phenothiazines. *Analytical sciences* (2005): 21.10 1149-1153.
32. Краснов Е.А., Ермилова Е.В. *Курс лекций по фармацевтической химии: учебное пособие. В 2-х ч. Ч.1. Лекарственные средства гетероциклического ряда.* Томск: СибГМУ, 2010. 196 с.
33. Puzanowska-Tarasiewicz, Helena, Joanna Karpińska, and Ludmiła Kuźmicka. *Analytical applications of reactions of iron (III) and hexacyanoferrate (III) with*

- 2, 10-disubstituted phenothiazines. *International journal of analytical chemistry* 2009 (2009).
34. Логинова Н.В. Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию: Учеб. пособие - Мн.: БГУ, 2003 250 с.
35. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Учебное пособие изд.2. Москва «Медпресс информ». 2008. 615 с
36. Гармонов С.Ю. Контроль качества и безопасность лекарственных препаратов: учебное пособие. Казань: Изд-во Казан. гос. тех-нол. ун-та, 2008. 44 с. ISBN 978-5-7882-0512-0.
37. От субстанции к лекарству: Учебное пособие. П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И.С. Гриценко и др.; Под ред Черных В.П. Харьков: Изд-во: Золотые страницы, 2005. 1244 с.
38. Polish Pharmacopoeia IX, 2012, PTF, Warsaw. *Pharmakopea Polska* – издание IX / Польская фармакопея. 9-е изд. Республика Польша Министерство здоровья, Управление регистрации лекарственных средств; Варшава, Польша: 2012 г.
39. British Pharmacopoeia London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume III. 1440 p
40. British Pharmacopoeia London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume III. 1532 p.
41. Kumazawa T., Hasegawa C., Uchigasaki S., and Lee X. Quantitative determination of phenothiazine derivatives in human plasma using monolithic silica solid-phase extraction tips and gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 2011, 1218, 2521-2527.
42. Georg Diehl, Uwe Karst. Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines. *Journal of Chromatography A*, 2000, V. 890, p. 281-287.
43. El-didamony, A., & Hafeez, S.M. (2012). Spectrophotometric Determination of Thioridazine Hydrochloride in Tablets and Biological Fluids by Ion-Pair and Oxidation Reactions. *Spectroscopy*, 27, 129-141.

44. Puzanowska-Tarasiewicz, H., & Karpinska, J. O. A. (2003). Analytical studies and application of reaction of promazine and thioridazine hydrochlorides with some oxidants. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 60(6), 409-416.
45. Němcová, I., Nesměrák, K., Rychlovský, P., & Koutníková, J. (2005). FIA titrations of phenothiazine derivatives in aqueous micellar and non-aqueous media. *Talanta*, 65(3), 632-637.
46. Blazheyskiy Mykola Ye. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of the 2- and 10-disubstituted phenothiazines using peroxy acid oxidation. *Curr. Top. Anal. Chem.* June 2019 - Vol. 11. - P. 67-80.
47. Nascentes, C. C., Cárdenas, S., Gallego, M., & Valcárcel, M. (2002). Continuous photometric method for the screening of human urines for phenothiazines. *Analytica Chimica Acta*, 462(2), 275-281.
48. Debailleul G, Khalil FA, Lheureux P (1991) HPLC quantification of Zolpidem and prothipendyl in a voluntary intoxication. *J. Anal. Toxicol.*, 15, 35-37.
49. Krämer, M., Broecker, S., Madea, B., & Hess, C. (2017). Confirmation of metabolites of the neuroleptic drug prothipendyl using human liver microsomes, specific CYP enzymes and authentic forensic samples—Benefit for routine drug testing. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 145, 517–524. doi:10.1016/j.jpba.2017.07.011
50. Krämer M, Heese P, Banger M, Madea B, Hess C. Range of therapeutic prothipendyl and prothipendyl sulfoxide concentrations in clinical blood samples. *Drug Test Anal.* 2018 Jun;10(6):1009-1016. doi: 10.1002/dta.2319. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29027369.
51. Cathy M. Jacobs & Lea Wagmann & Markus R. Meyer Development, validation, and application of a quantitative volumetric absorptive microsampling-based method in finger prick blood by means of LC-HRMS/MS applicable for adherence monitoring of antipsychotics. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (2021) 413:1729–1737 <https://doi.org/10.1007/s00216-020-03143-0>
52. Oelschlager H, Polarographic analysis of psychotropic drugs. *Bioelectrochem*

*Bioenergetics* 1983;10(1):25-36 [https://doi.org/10.1016/0302-4598\(83\)80103-2](https://doi.org/10.1016/0302-4598(83)80103-2)

53. Mielech-Łukasiewicz K, Staśkowska E. Sensitive and Rapid Voltammetric Determination of Phenothiazine and Azaphenothiazine Derivatives in Pharmaceuticals Using a Boron-doped Diamond Electrode. *Anal Sci.* 2015;31(10):961-9. doi: 10.2116/analsci.31.961. PMID: 26460359.
54. Puzanowska-Tarasiewicz H, Misiuk W, Mielech-Łukasiewicz K, Kuźmicka L. Spectroscopic and electrochemical analysis of psychotropic drugs. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009 Jan;71(1):8-18. DOI: 10.4103/0250-474x.51942. PMID: 20177449; PMCID: PMC2810060.
55. Application of ammonium peroxodisulfate and metavanadate for spectrophotometric determination of prothipendyl hydrochloride PMID 11501795; *Acta poloniae pharmaceutica* 2001 Mar; 58(2):87-92
56. Марченко З., Бальцежак М. Методы спектрофотометрии в УФ и видимой областях в неорганическом анализе. М.: БИНОМ, 2009. 711 с.
57. Овчинников М.М., Подгорный Г.Н., Балаховский И.С. Количественный спектрофотометрический анализ в ультрафиолетовой, видимой и ближнейинфракрасной областях. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2002. № 2. С. 6–11.
58. Петин Ю.А., Курамшина Г.М. Основы молекулярной спектроскопии. М.: Мир. БИНОМ, 2008. 398 с
59. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. *Российский химический журнал.* 2002. № 4. С. 52–56.
60. Сафиуллин Р.С., Миннекеева К.А., Шатрова Д.Х. Фальсифицированные лекарственные средства - мировая проблема. *Казанский медицинский журнал.* 2006. N 6. С.462–466.
61. Кувырченкова И.С. Методики анализа производных фенотиазина. *Фармация.* 2006. № 6. С. 18–21.
62. Блажеєвський М. Застосування дериватизації за допомогою реакцій окиснення надкислотами та пергідролізу у фармацевтичному аналізі «Application of derivatization by means of peroxyacid oxidation and

- perhydrolysis reactions in pharmaceutical analysis : монографія/ М. Блажеєвський. Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2017. 106 с.
63. European Pharmacopoeia 9th Edition – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. 4016 p
  64. Миронов В.А., Янковский С.А. Спектроскопия в органической химии: М.: Химия, 1985. 230 с.
  65. Белами Л. Инфракрасные спектры молекул. пер. с англ. М.: Изд-во иностранной литературы, 1957. 444 с.
  66. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. пер. с англ. М.: Мир, 1965. 216 с.
  67. Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия. пер. с англ. М.: Мир, 1982. 328 с.
  68. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б., Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: Высшая школа, 1971. 264 с.
  69. Иоффе Б.В., Костиков Р.Р., Разин В.В. Физические методы определения строения вещества органических молекул. М.: Высшая школа, 1984, 336 с.
  70. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. Пер. с англ. М.: Мир, 1984. 478 с.
  71. Davidson A. G. The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method *J. Pharmac. Pharmacol.* 1976. Volume 28, Issue 11. 795-800 <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04059.x>
  72. Application of ammonium peroxodisulfate and metavanadate for spectrophotometric determination of prothipendyl hydrochloride PMID 11501795; *Acta poloniae pharmaceutica* 2001 Mar; 58(2):87-92
  73. Блажеєвський М.Є. Спектрофотометричне визначення 10-алкілпохідних фенотіазину в лікарських формах з використанням пероксикислотного окислення. *Фармац. журн.* 2003. № 1. С. 64-73.
  74. Crandall J. K., Shi Y., Burke C. P., Buckley B. R. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Ltd. 2001. doi:



10.1002/047084289x.rp246.pub3

- 75.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.
- 76.De Leenheer A. P. (1974). Identification and quantitative determination of phenothiazine drugs in urine samples of psychiatric patients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(3), 389-394.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Официальные методы в основном основаны на титриметрии и спектрофотометрии [38-40].

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

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

Параллельно проводят контрольный опыт.

1.00 мл 0,1000 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,19 мг Протипендила гидрохлорида  $C_{16}H_{19}N_3S \cdot HCl$ .

Описан метод ГЖХ для специфической идентификации и количественного определения фенотиазиновых препаратов, выделяемых с мочой на уровне микрограммов. Фенотиазиновые препараты и менее полярные метаболиты выделяют двухфазной экстракцией эфиром в качестве органического экстрагента. Количественное определение на уровне микрограммов проводят на ацетилированной фракции спиртового экстракта методом ГЖХ с использованием подходящего внутреннего стандарта. Соединения также идентифицируют путем исследования аликвоты конечного спиртового экстракта с помощью ТСХ для подтверждения специфичности метода ГЖХ [76].

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### 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  $25^\circ \text{C}$ . 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:

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

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

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

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

## Применение ИК и ПМР спектроскопии при изучении строения органических молекул

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

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

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

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

Существуют различные способы введения образца в ИК-спектрометр.

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

*Пасты*, приготовляемые тщательным растиранием твердого образца с вазелиновым маслом и помещаемые в виде тонкого слоя между солевыми пластинами. Само вазелиновое масло, являющееся смесью угле-водородов, интенсивно поглощает в области  $\approx 2900 \text{ см}^{-1}$  и  $\approx 1400 \text{ см}^{-1}$ . Иногда для

приготовления паст используется гексахлорбутадиен, прозрачный выше  $1600\text{ см}^{-1}$  и в области  $1250 - 1500\text{ см}^{-1}$ , т.е. в тех интервалах частот, в которых поглощает вазелиновое масло.

Твердые вещества в виде *тонкого порошка* ( $0,5 - 1\text{ мг}$ ), тщательно перемешанные с *бромидом калия* ( $\sim 100\text{ мг}$ ) и затем спрессованные в специальном устройстве под давлением до  $\approx 4,5 \cdot 10^8\text{ Па}$  в тонкую пластинку. Количество вещества, необходимое для получения ИК-спектра, независимо от способа приготовления пробы составляет  $0,5 - 2\text{ мг}$ . 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  $\nu_0$ , 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  $\nu_i$ , 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  $1-10\text{ мг}$  вещества. Пробу можно вводить как в виде чистой жидкости или раствора, так и в виде твердого порошка [64-69].



## Спектроскопия протонного магнитного резонанса

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

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

Положение резонансного сигнала зависит от напряженности постоянного внешнего поля ( $H_0$ ), так как эта напряженность определяет силу, ориентирующую ось вращения протона. Для выражения химических сдвигов необходима величина, не зависящая от  $H_0$ . За международный стандарт принято положение резонансного сигнала тетраметилсилана  $Si(CH_3)_4$  (ТМС). Вводимый в раствор вещества эталон должен обладать низкой реакционной способностью, хорошей растворимостью и давать один четкий сигнал в спектре. Кроме того, преимуществом ТМС является положение резонансного сигнала в более сильном поле, чем у подавляющего большинства органических молекул, а также большое

количество протонов на единицу массы, что позволяет использовать эталон в минимальных количествах.

Нулевая отметка шкалы спектра ПМР соответствует резонансному сигналу ТМС. Увеличение химического сдвига соответствует переходу в область более слабого поля, т.е. уменьшению степени магнитного экранирования данного протона. Важное значение имеет также интенсивность сигналов, так как поглощение энергии при данной частоте пропорционально числу протонов, для которых при этой частоте наблюдается явление резонанса. Это позволяет установить, сколько протонов образует каждый сигнал.

В связи с тем, что спектроскопия ПМР оперирует частотами радиоволн, соответствующие приборы часто называют радиоспектрометрами. Для получения спектра ПМР достаточно высокого разрешения используются в основном жидкие маловязкие образцы. Вещество в виде раствора помещают в тонкую (диаметром до 5 мм) цилиндрическую ампулу длиной ~ 150 мм. Ампула заполняется на 20 – 30 мм, для чего требуется около 0,4 мл раствора. Концентрация этого раствора обычно составляет 0,2 моль/л, или 5 – 20 %, т.е. для приготовления пробы требуется 5 – 10 мг вещества. Применяемый растворитель в идеальном случае не должен содержать собственных протонов ( $\text{CCl}_4$  и дейтерированные растворители:  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , и т.д.). В ампулу также вводится небольшое количество (~1%) ТМС в качестве внутреннего эталона.

Ампула с образцом помещается в мощное постоянное магнитное поле; напряженность поля в зависимости от рабочей частоты составляет 14 – 117,4 кГс (килогаусс). К однородности этого поля предъявляются очень высокие требования, так как ею в основном определяется качество получаемых спектров. Ампула в приборе вращается, чтобы исключить возможность проявления неоднородности образца. В перпендикулярном направлении к основному прикладывается вращающееся магнитное поле, имеющее постоянную частоту (например, 40, 60, 100 или 360 МГц или более) и накладывается дополнительное вращающееся поле изменяющейся частоты (например, 0 – 600 Гц для рабочей

частоты 60 МГц). Поглощение энергии при данной частоте регистрируется специальным датчиком, преобразующим радиочастотный сигнал в электрический импульс, записываемый потенциометром. Время регистрации спектра составляет около 1 мин. Спектр представляет собой зависимость интенсивности поглощения энергии от величины  $\delta$ , отражающей изменение частоты вращающегося поля. Обычно спектр выглядит как набор узких резонансных сигналов, соответствующих отдельным типам протонов. Для определения интенсивности (точнее площади) сигналов современные приборы снабжены устройством для электронного интегрирования спектров, т.е. для записи интегральной кривой, преобразующей площади пиков в линейные отрезки. Легко измеряемое соотношение длин этих отрезков дает соотношение числа протонов, которым соответствуют отдельные сигналы. Например, в спектре ПМР уксусной кислоты соотношение длин отрезков, соответствующих площади сигналов при  $\delta$  2,0 и 11,5 м.д., составляет 3:1, что указывает на число атомов водорода в уксусной кислоте (три эквивалентных протона метильной группы и один протон карбоксильной группы, сильно различающиеся по химическому сдвигу). Таким образом спектр ПМР позволяет определить количество различающихся типов протонов и число протонов каждого данного типа.

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

Таким образом, в простейших случаях по мультиплетности (или по числу компонент) сигнала в спектре ПМР можно определить число протонов при соседних углеродных атомах, или иными словами, группы, соседние по

отношению к данной связи С–Н. Следовательно, спин-спиновое взаимодействие дает дополнительную ценную информацию о строении исследуемого вещества.

Следует отметить, что описанная картина спин-спинового взаимодействия осуществляется только в случае, если разница в химических сдвигах протонов ( $\Delta\delta$ ) намного превышает величину  $J$ . При близких значениях  $\Delta\delta$  и  $J$  искажается сравнительная интенсивность компонент сигналов. В предельном случае, при  $\Delta\delta=0$  протоны становятся эквивалентными, что приводит к превращению сигналов в синглет.

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

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

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

Указанные критерии позволяют получить ценные сведения о строении вещества. Спектроскопия ЯМР является наиболее информативным из всех используемых в настоящее время физико-химических методов исследования органических веществ. Поэтому, несмотря на относительно сложную конструкцию радиоспектрометров, данный метод находит широкое применение в современной лабораторной практике [70].

## **ПРИЛОЖЕНИЕ В**

# **ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФОРУМ**

МАТЕРІАЛИ

VI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ



## **ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ В НАУКОВІЙ ТА ОСВІТНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ**

24-25 вересня 2022 року

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФОРУМ**

МАТЕРІАЛИ  
VI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ

**ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ  
ДОСЛІДЖЕНЬ В НАУКОВІЙ ТА  
ОСВІТНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ**

24-25 вересня 2022 року

**Львів  
2022**

**УДК 005**  
**ББК 94.3(0)**

Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції м. Львів, 24-25 вересня 2022 року. – Львів : Львівський науковий форум, 2022. – 29 с.

У даному збірнику представлені тези доповідей учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності», організованої Львівським науковим форумом. Висвітлюються актуальні питання розвитку науки та освіти на сучасному етапі становлення, розглядаються сучасні наукові дискусії різних наукових напрямів.

Збірник призначений для студентів, здобувачів наукових ступенів, науковців та практиків.

Всі матеріали представлені в авторській редакції. За повноту та цілісність яких автори безпосередньо несуть відповідальність.



## ЗМІСТ

<b>ЕКОНОМІЧНІ НАУКИ.....</b>	<b>3</b>
<i>Гаврилко Ю.А.</i> РОЗВИТОК ГОТЕЛЬНО-РЕСТОРАННОГО БІЗНЕСУ В УКРАЇНІ	4
<i>Глухий О.О.</i> СТІЙКІСТЬ ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ .....	6
<i>Кривцова Ю.І.</i> ОБЛІК НЕМАТЕРІАЛЬНИХ АКТИВІВ НА ПІДПРИЄМСТВІ.....	8
<i>Попович А.В.</i> ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ФІНАНСОВОЇ СИСТЕМИ УКРАЇНИ	10
<i>Черним С.С.</i> ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ПІДПРИЄМСТВ .....	14
<b>МЕДИЧНІ НАУКИ .....</b>	<b>16</b>
<i>Макуріна Г.І., Чорненька А.С., Свєстюк В.Г., Веретельник О.В., Сергієнко М.Ю.,</i> СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ACNE VULGARIS.....	16
<b>ПЕДАГОГІЧНІ НАУКИ.....</b>	<b>20</b>
<i>Бондар О.С.</i> ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ОСВІТІ .	20
<i>Дьомічев К.Е., Юрійчук І.Я.</i> КЛЮЧОВІ АСПЕКТИ МОНІТОРИНГУ УПРАВЛІНСЬКИХ ПРОЦЕСІВ У ЗАКЛАДАХ ЗАГАЛЬНОЇ СЕРЕДНЬОЇ ОСВІТИ .	23
<b>ТЕХНІЧНІ НАУКИ.....</b>	<b>25</b>
<i>Лів'якіна-Гончаренко Х.В., ЩЕГОЦЬКА Н.М.</i> ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ОЦІНКИ ПРОМИСЛОВОЇ БЕЗПЕКИ РЕГІОНУ НА ОСНОВІ КІЛЬКІСНИХ ПОКАЗНИКІВ .....	25
<b>ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ.....</b>	<b>27</b>
<i>Zubkov V., Blazhcheyevskiy M., Fekraoui Rachid, Məzgova O., Moroz V.</i> METHODS OF THE PROTHIPENDYL SYNTHESIS .....	27

## ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ

*Zubkov V.,  
Blazheyevskiy M.,  
Fekraoui Rachid,  
Mozgova O.,  
Moroz V.*

*National University of Pharmacy*

### METHODS OF THE PROTHIPENDYL SYNTHESIS

**INTRODUCTION.** Prothipendyl, also known as azaphenothiazine or frenotropin, is an anxiolytic, antiemetic, and antihistamine drug from the azaphenothiazine group marketed in Europe and used to treat anxiety and agitation in psychotic syndromes differs from promazine only in the replacement of one carbon atom with a nitrogen atom in the tricyclic ring system [1-2].

Prothipendyl was invented by Louis Yale Harry and Jack Bernstein and patented by Olin Matheson in 1960 [3]. Prothipendyl is currently sold under the brand name Dominal® by AWD.pharma and is widely used in clinical practice [4-8]. The benzene ring in a drug can often be replaced by a pyridine one, fully preserving biological activity. Some of the most effective antihistamines are, in fact, products of just such a substitution. Applying this interchange to phenothiazines affords compounds similar in activity to the parent drugs. The nucleus of the azaphenothiazine can be obtained by methods quite similar to those used for the parent ring system.

**AIM.** Analytical review of methods for the synthesis of the core of 1-azaphenothiazine, as well as the modern industrial process for obtaining the drug Prothipendyl.

**MATERIALS AND METHODS.** Published materials and descriptions of patents. Analytical review of methods for obtaining intermediate products and a modern industrial method for obtaining the target product.

**RESULTS AND DISCUSSION.** The condensation of 2-chloropyridine with aniline gives substituted pyridine (1); fusion with sulfur in the presence of iodine gives (2) [9].

An alternative preparation begins with an aromatic nucleophilic substitution of an orthoaminothiophenol (4) to a substituted pyridine (3) with intermediate obtaining (5); then, it is acylated with acetic anhydride (6). Base treatment leads to azaphenothiazine (2) via the Smiles rearrangement [3] (Fig. 1). Hydrolysis of the acyl group again gives (2). Alkylation (2) with 3-dimethylaminopropyl chloride gives the tranquillizer Prothipendyl (8) (Fig. 2) [9].

The modern production process is described in detail in [10]. Raw Material: Azaphenothiazine, Sodium Amide, 3-Dimethylaminopropyl Chloride, Hydrogen Chloride.

*Example.* A mixture of 20 g (0.1 mol) of 1-azaphenothiazine, 4.3 g (0.11 mol) of sodium amide and 300 ml of dry toluene is stirred and refluxed for eight hours. A slow dry nitrogen gas flow is used to remove the formed ammonia. The mixture is cooled and 110 ml of a 1 M solution of 3-dimethylaminopropyl chloride in toluene are added dropwise with stirring. The mixture is then stirred and refluxed for fifteen hours, cooled and concentrated in vacuo. The viscous residue is boiled with 500 ml of chloroform and filtered hot. The chloroform filtrate is treated with

activated carbon and filtered again. The filtrate is concentrated and the residue is distilled to give about 19.8 g (69% yield) of product, oil distillation at about 195 to 198° C. (0.5 mmHg pressure).

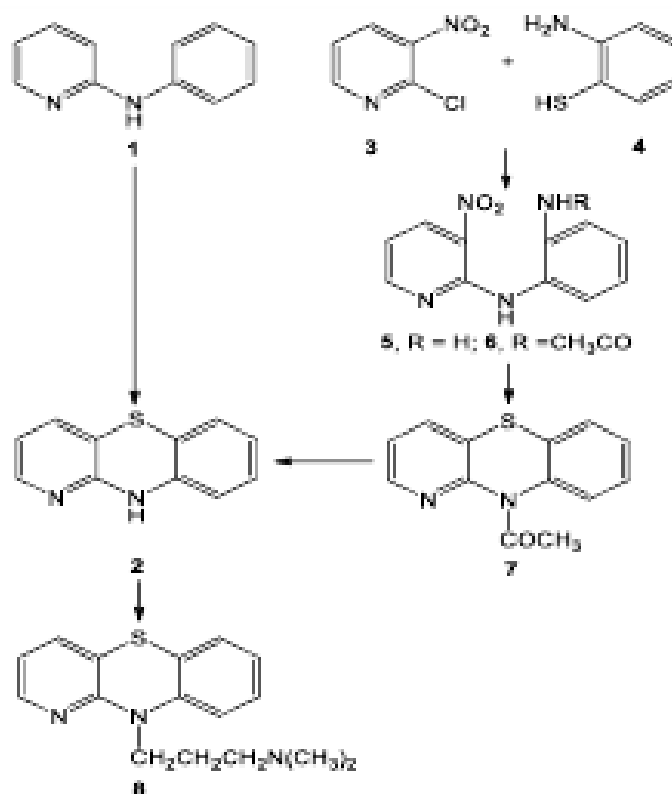


Fig. 1 Synthesis schemes for Prothipendyl

A solution of 16.4 g (0.058 mol) of the free base in 75 ml of dry acetonitrile was added dropwise with cooling (ice bath) and stirring 14.5 ml (0.053 mol) of 3.6 N ethereal hydrogen chloride. An equal volume of anhydrous ether is added, and the product is worked up, dried and recrystallized from monochlorobenzene. The product melts at about 177 °C to 178 °C, sintering at a temperature of about 176°C. The yield is about 110 g (60%) [3].

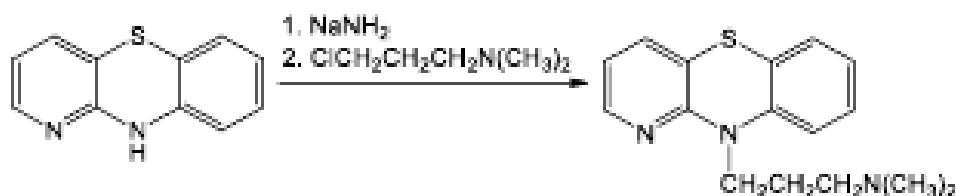


Fig. 2 1-Azaphenothiazine alkylation scheme [6]

**CONCLUSIONS** An improved manufacturing process for the production of pyrido(3,2-b)benzothiazine, which serves as a valuable precursor for active pharmaceutical ingredients such as Prothipendyl (IN) (Dominal<sup>®</sup>) is described.

## LITERATURE

---

1. Elks J. The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data, Structures and Bibliographies Springer, 2014. P. 1038. ISBN 978-1-4757-2085-3.
2. Index Nominum 2000: International Drug Directory. Didcot: Taylor & Francis. Tatulian, L., Delmas, P., Abogadie, F. C., and Brown, D. A. (2001). P. 893-. ISBN 978-3-88763-075-1.
3. Yale, H.L.; Bernstein, J. Azaphenothiazine Compound and Their Preparation. U.S. Patent 2943086, 6 May 1960.
4. Uhrig, S.; Hirth, N.; Broccoli, L.; Von Wilmsdorff, M.; Bauer, M.; Sommer, C.; Zink, M.; Steiner, J.; Frodl, T.; Malchow, B.; et al. Reduced oxytocin receptor gene expression and binding sites in different brain regions in schizophrenia: A post-mortem study. *Schizophr. Res.* 2016, 177, 59–66.
5. Winkler, D.; Pjrek, E.; Lanzenberger, R.; Baldinger, P.; Eitel, D.; Kasper, S.; Frey, R. Actigraphy in patients with treatment-resistant depression undergoing electroconvulsive therapy. *J. Psychiatr. Res.* 2014, 57, 96–100.
6. Kleinmann, A.; Schrader, V.; Stübner, S.; Greil, W.; Kahl, K.G.; Bleich, S.; Grohmann, R.; Frieling, H.; Toto, S. Psychopharmacological treatment of 1650 in-patients with acute mania-data from the AMSP study. *J. Affect. Disord.* 2016, 191, 164–171.
7. Scharfetter, J.; Fischer, P. QTc prolongation induced by intravenous sedation with Haloperidol, Prothipendyl and Lorazepam. *Neuropsychiatrie* 2014, 28, 1–5.
8. Declercq, T.; Petrovic, M.; Azermani, M.; Vander Stichele, R.; De Sutter, A.I.; Van Driel, M.L.; Christiaens, T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 28, 1–95.
9. von Schlichtegroll A., *Arzneimittel Forsch.*, 8, 489 (1958), Lednicer, D., Mitscher, L. A. The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Volume 2 (Vol. 1 Organic Chemistry Series of Drug Synthesis). John Wiley & Sons. 1980. 544 p. ISBN 0471043923, 9780471043928
10. Prothipendyl Hydrochloride. Pharmaceutical Marshall Sittig. Manufacturing Encyclopedia. Second Edition, Volume 1. NOYES PUBLICATIONS Westwood, New Jersey, USA. (P. 1319 -1320) 1756 p.

# ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФОРУМ

## СЕРТИФІКАТ

Даний сертифікат підтверджує,

**Fekraoui Rachid**

приймав(ла) участь в роботі

**VI Міжнародній науково-практичній конференції  
«Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності»**

24-25 вересня 2022 року





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

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ НАУКИ,  
ОСВІТИ ТА ТЕХНОЛОГІЙ**

**ACTUAL PROBLEMS OF SCIENCE,  
EDUCATION AND TECHNOLOGY**

**Збірник тез доповідей  
Book of abstracts**



**23 липня 2022 р.  
July 23, 2022**

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





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

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ НАУКИ,  
ОСВІТИ ТА ТЕХНОЛОГІЙ**

**ACTUAL PROBLEMS OF SCIENCE,  
EDUCATION AND TECHNOLOGY**

**Збірник тез доповідей  
Book of abstracts**

**23 липня 2022 р.  
July 23, 2022**

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



УДК 33  
ББК 65

**Актуальні проблеми науки, освіти та технологій:** збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції (Полтава, 23 липня 2022 р.). Полтава: ЦФЕНД, 2022. 67 с.

**У збірнику тез доповідей представлено матеріали учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми науки, освіти та технологій» з:**

Волинський національний університет імені Лесі Українки  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»  
Дніпропетровський державний університет внутрішніх справ  
Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу  
Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України  
Київський національний університет будівництва та архітектури  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Луцький національний технічний університет  
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького  
Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»  
Національний університет фізичного виховання та спорту України  
Національний фармацевтичний університет  
Одеський національний медичний університет  
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова  
ПЗВО «Міжнародний європейський університет»  
Придніпровська державна академія фізичної культури і спорту  
Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника  
ТОВ «Бест клімат технології»  
Харківська державна академія культури

У збірнику тез доповідей висвітлюються результати наукових досліджень з актуальних питань науки, освіти та технологій.

Тематика конференції охоплює актуальні проблеми: педагогічних наук; архітектури та мистецтвознавства; економічних наук; юридичних наук; психологічних наук; медичних наук; фармацевтичних наук; технічних наук; історичних наук; філософських наук; культурології; національної безпеки; політичних наук; фізичного виховання та спорту.

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



ЦЕНТР  
ФІНАНСОВО-  
ЕКОНОМІЧНИХ  
НАУКОВИХ  
ДОСЛІДЖЕНЬ

© Автори тез, 2022

© Центр фінансово-економічних наукових досліджень, 2022

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



<b>Махно В. А.</b> СИСТЕМА ГЕНДЕРНИХ КВОТ В ЗАКОНОДАВСТВІ ШВЕЦІЇ .....	28
<b>СЕКЦІЯ 5. ФІЛОСОФСЬКІ НАУКИ</b> <b>SECTION 5. PHILOSOPHICAL SCIENCES</b> .....	30
<b>Допуга О. І.</b> МОРАЛЬ ЯК КОНСТАНТА ПОСТМОДЕРНОГО СУСПІЛЬСТВА .....	30
<b>СЕКЦІЯ 6. ПСИХОЛОГІЧНІ НАУКИ</b> <b>SECTION 6. PSYCHOLOGICAL SCIENCES</b> .....	31
<b>Андрось С. П.</b> МЕЖОВИЙ РІВЕНЬ ОРГАНІЗАЦІЇ ОСОБИСТОСТІ У ПСИХОАНАЛІТИЧНОМУ ПІДХОДІ (ЗА НЕНСІ МАК-ВІЛЬЯМС) .....	31
<b>СЕКЦІЯ 7. МЕДИЧНІ НАУКИ</b> <b>SECTION 7. MEDICAL SCIENCES</b> .....	33
<b>Варбанець Д. А., Павлова В. В., Стрельцов М. С.</b> СКАДНИЙ ХВОРИЙ: ФОРМУВАННЯ ЛОГІЧНОГО МИСЛЕННЯ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ .....	33
<b>Капліна Л. Є., Усенко Д. В., Стрельцов М. С.</b> КОМУНІКАЦІЯ – НЕОБХІДНА НАВИЧКА ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ДІАГНОЗУ В ПЕДІАТРІЇ .....	34
<b>Зубаренко О. В., Лотин Н. Г., Васильченко Л. В.</b> ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАННЯ В ІНТЕРНАТУРІ ЛІКАРІВ НЕОНАТОЛОГІВ ПІД ЧАС ВІЙНИ: KEY POINTS .....	36
<b>Талашова І. В., Сеньківська Ю. Д.</b> ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ .....	37
<b>Талашова І. В., Сеньківська Ю. Д.</b> ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ .....	39
<b>СЕКЦІЯ 8. ФАРМАЦЕВТИЧНІ НАУКИ</b> <b>SECTION 8. PHARMACEUTICAL SCIENCES</b> .....	41
<b>Федін Р. М.</b> ОПРАЦЮВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ .....	41
<b>Blazheyevskiy Mykola, Kryskiv Oleg, Fekraoui Rachid</b> APPLICATION OF PEROXOMONOSULFATE FOR SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PROTHIPENDYL HYDROCHLORIDE .....	42
<b>Blazheyevskiy Mykola, Kryskiv Liubomyr, Bouhlal Mohammed</b> SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF METOPIMAZINE USING S- OXIDATION WITH CAROATE .....	44
<b>СЕКЦІЯ 9. ТЕХНІЧНІ НАУКИ</b> <b>SECTION 9. TECHNICAL SCIENCES</b> .....	46

запахом м'яти перцевої і солодкуватим смаком. Вміст етанолу становить 30%, значення рН середовища не перевищує 6,0. Еліксир проявляє комплексну дію, прискорює процеси оздоровлення і регенерації тканин ротової порожнини, підвищує ефективність лікування цих захворювань.

Для дезодорації і профілактики захворювань ротової порожнини необхідно проводити полоскання після розчинення 5мл еліксиру у 100 мл кип'яченої води. З лікувальною метою у вигляді полоскань або ванночок необхідно 5мл розчинити у 50 мл води. Кожну порцію рекомендується затримувати у роті протягом 20-30 секунд. Курс лікування становить 10-12 процедур, які треба проводити 1 раз на день тривалістю 7-10 хвилин.

Таким чином запропоновано оптимальний склад і технологію лікувально-профілактичного зубного еліксиру з декаметоксином згідно до вимог ДСТУ 4186-2003 «Засоби гігієни ротової порожнини рідкі. Загальні технічні умови».

**Blazheyevskiy Mykola**

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

**Kryskiv Oleg**

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

**Fekraoui Rachid**

Student, National University of Pharmacy

#### **APPLICATION OF PEROXOMONOSULFATE FOR SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PROTHIPENDYL HYDROCHLORIDE**

Prothipendyl, 10-(3-Dimethylaminopropyl)-1-azaphenothiazine hydrochloride belongs to important group of compounds-azaphenothiazine derivatives. It is a neuroleptic agent indicated in the treatment of restlessness and agitation in patients with underlying psychiatric conditions. Prothipendyl has been used in trials studying the treatment of Dementia, Depression, Schizophrenia, Anxiety Disorders, and Psychosomatic Disorders [1]. Among methods applied for the determination of the drug, chromatographic [2] and electrochemical methods prevail [3]. The phenothiazines lack a reducible electroactive group. They are oxidizable at a gold microelectrode, but this behavior does not serve as the basis of a voltammetric assay. The phenothiazines are oxidizable at the sulphur atom quantitatively and selectively using diluted nitric acid (2-3%) containing a small amount of sodium nitrite. The resulting sulfoxide is reducible at the d.m.e. in acidic buffers. The analyses of prothipendyl and its metabolite prothipendyl sulfoxide were carried out using validated methods of high-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry (LC-QQQ-MS), respectively [4]. Chromatographic methods have adequate sensitivity for determining of the typically low therapeutic levels of prothipendyl in biological fluids. Use of these methods is adequate when the sample matrix is rather complex and the drug concentration is low. In pharmaceutical analysis, where analyte concentration levels are fairly high, the main aim is to develop rapid, simple, reproducible and inexpensive methods that can readily find applications in routine analysis

and in the quality control laboratories. Spectrophotometry, due to its simplicity is very useful in qualitative and quantitative analysis of drugs in pharmaceuticals. Due to the characteristic molecular structure prothipendyl shows a number of interesting analytical properties. It easily oxidized in an acid medium by some oxidizing agents with the formation of coloured products. This property may be exploited for the spectrophotometric determination of prothipendyl hydrochloride. Prothipendyl is available in dosage forms mainly tablets and injections. Prothipendyl hydrochloride reacts with  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  and  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  forming the coloured oxidation products (cation radical) which exhibit maximum absorbance at  $\lambda = 372 \text{ nm}$  and  $374 \text{ nm}$ , respectively. The optimum conditions of the reaction have been established. It was found that Beer's law is obeyed in the concentration range  $3\text{--}95 \text{ }\mu\text{g/ml}$  and  $3\text{--}90 \text{ }\mu\text{g/ml}$  in  $\text{PTP-(NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  and  $\text{PTP-NH}_4\text{VO}_3$  system, respectively [5]. 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 and others don't have sufficiently high sensitivity and require a very long heating time. Number of the spectrophotometric methods for the determination of the cited drug is very limited, so the authors have taken the task to elaborate new and simple methods for the determination of prothipendyl hydrochloride. As a continuation of our previous studies in the field of phenothiazine drugs [7] the present work investigates application of reaction of monopersulfate with prothipendyl in order to establish conditions of quantitative analysis of the drug. Under the recognized properties the new spectrophotometric methods for determination of prothipendyl hydrochloride in pure form and its pharmaceutical preparations have been elaborated. The sulfoxide derivative is formed rapidly and quantitatively at room temperature by the addition of a solution potassium peroxymonosulfate. The difference absorbance of the solutions at  $\lambda_{\text{max}} = 340 \text{ nm}$  in  $0.1 \text{ mol L}^{-1}$  solution  $\text{H}_2\text{SO}_4$  is proportional to the concentration of the phenothiazine drug in the preparation and is specific for the intact drug in the presence of oxidative and photochemical decomposition products, colouring and flavouring agents, excipients and most co-formulated drugs. The UV spectroscopic detection of the sulfoxide proved to be a more robust and sensitive method. The elaborated method allowed the determination of Prothipendyl hydrochloride in the concentration range of  $0.25\text{--}40 \text{ }\mu\text{g/mL}$ . The LOQ (10S) is  $0.25 \text{ }\mu\text{g/mL}$ . A new spectrophotometric technique was developed and the possibility of quantitative determination of Prothipendyl hydrochloride in bulk drug and in tablets Dominal® 40 mg TEVA GmbH was demonstrated.  $\text{RSD} \leq 1.7 \%$ ;  $(\bar{X} - \mu) 100\% / \mu < \text{RSD}$ ;  $\mu$  is certificate data.

#### References

1. Leigh D., Pare C.M., Marks J. A Concise Encyclopaedia of Psychiatry. Springer Science & Business Media. 2012. 412 p. ISBN 978-94-011-5913-5.
2. Debailleul, G., Khalil, F. A., & Lheureux, P. HPLC Quantification of Zolpidem and Prothipendyl in a Voluntary Intoxication. *J. of An. Tox.*, 1991. 15(1), 35–37.
3. Oelschlager H, Polarographic analysis of psychotropic drugs. *Bioelectrochem Bioenerg.* 1983; 10:25-36.
4. Krämer M., Heese P., Banger M., Madea B., & Hess, C. Range of therapeutic prothipendyl and prothipendyl sulfoxide concentrations in clinical blood samples. *Drug Testing and Analysis.* 2017. 10(6), 1009–1016. doi:10.1002/dta.2319

5. Misiuk W, Kleszczewska E. Application of ammonium peroxodisulfate and metavanadate for spectrophotometric determination of prothipendyl hydrochloride. *Acta Pol Pharm.* 2001 Mar-Apr;58(2):87-92. PMID: 11501795.

6. Blazheyevskiy M. Ye., Dubenska L. O. An application of derivatization by the peroxidic acid oxidation for the determination of phenothiazine derivatives by indirect spectrophotometry method *Odesa National University Herald Chemistry.* 2019. 24 (4) (72), 28-44.

Збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції  
«Актуальні проблеми науки, освіти та технологій»

---

**НАУКОВЕ ВИДАННЯ**

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ НАУКИ,  
ОСВІТИ ТА ТЕХНОЛОГІЙ**

**Збірник тез доповідей Міжнародної  
науково-практичної конференції  
(23 липня 2022 р.)**

Українською та англійською мовами

Відповідальний за випуск: Загородний І. Д.

Технічний редактор: Нестеренко В. О.

Художній редактор: Михайленко К. В.

Коректор: Остаповець Н. М.

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

Підписано до друку 23.07.2022 р. Формат 60х90/16

Папір офсетний. Друк – ризографія. Умовн. друк. арк. 4,7

Гарнітура Times New Roman.

Наклад 500 примірників. Зам. № 17697

Надруковано у ФОП Сидоренко А. В.

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

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

**Всі права захищені.**

**Відповідальність за зміст матеріалів несуть автори.**

**Редакційна колегія може не поділяти думок авторів.**



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

**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан

Кафедра фармацевтической химии

Степень высшего образования: второй магистерский

Специальность: 226 Фармация, промышленная фармация

Образовательная программа; Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**

**Заведующая кафедры**

**фармацевтической химии**

---

**Виктория ГЕОРГИЯНЦ**

**«24» августа 2022 года**

**ЗАДАНИЕ  
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ**

**Рашида ФЕКРАУИ**

1. Тема квалификационной работы: «Разработка методики количественного определения протипендила с использованием калия кароата»  
руководитель квалификационной работы: к.фарм.н., доцент Ольга ГОРОХОВА  
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 Протипендила гидрохлорида, табл. по 10 мг; спектрофотометрия, калия кароат
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые нужно разработать): изучить спектрофотометрические характеристики *S-оксида* Протипендила, полученного с помощью  $\text{KHSO}_5$ ; установить оптимальные условия количественного определения, разработать методику количественного определения Протипендила гидрохлорида в таблетках покрытых оболочкой Доминал® 40 мг методом дифференциальной спектрофотометрии с помощью калия кароата.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): спектры поглощения *S-оксида*, схема процесса окисления Протипендила калия кароатом.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание получил
1.	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	05.09.2022	05.09.2022
2.	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	30.09.2022	30.09.2022
3.	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	04.11.2022	04.11.2022

7. Дата выдачи задания: «24» августа 2022 года

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Свойства, применение и методы анализа Протипендила гидрохлорида (лит. обзор)	Сентябрь - октябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
2.	Приготовление раствором, методики анализа, обоснование выбора метода исследования, приборы	Октябрь – ноябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
3.	Изучение спектральных характеристик продукта окисления, установление оптимальных условий количественного взаимодействия	Ноябрь – декабрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
4.	Разработка методик количественного определения Протипендила гидрохлорида в таблетках покрытых оболочкой Доминал® 40 мг методом дифференциальной спектрофотометрии	Январь - февраль 2023 г.	<b>выполнено</b>
5.	Оформление работы	Март – апрель 2023 г.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_Рашид ФЕКРАУИ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_Ольга ГОРОХОВА

**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 фармацевтичної хімії				
Фекрауї Рашид	Розробка методики кількісного визначення протипендилу з використанням калій кароату	Development of a method for quantitative determination of protypendil using potassium caroate	доц. Горохова О.В.	проф. Колесник С.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар





## **ВИСНОВОК**

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

№ 112379 від « 19 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Фекрауї Рашид, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка методики кількісного визначення протипендилу з використанням калій кароату / Development of a method for quantitative determination of protypendil 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**

**1%**

**24%**

**ОТЗЫВ**

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

**Рашида ФЕКРАУИ**

**на тему: «Разработка методики количественного определения протипендила с использованием калия кароата»**

**Актуальность темы.** Проверка доступных аналитических методов количественного определения Протипендила гидрохлорида в лекарственных препаратах показывает, что большинство из них либо громоздкие, либо отнимают много времени или предполагают использование дорогостоящего оборудования и токсичные реагенты. С другой стороны, спектрофотометрия - это простейший аналитический метод, широко используемые в лабораториях стандартизации лекарственных средств. Однако, почти все спектрофотометрические методики основанные на образовании окрашенных катион-радикалов, сильно зависят от концентрации кислоты или природы окислителя, а их окрашенные формы неустойчивы. Поэтому актуальной задачей является разработка новых простых, достаточно точных и быстрых методик количественного определения Протипендила 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 спектрофотометрических исследований, 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.** По структуре изложения материала, качества представленного обзора литературы, критического анализа известных методик, а также надлежащего оформления работы в соответствии с действующими правилами «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті» ПОЛ Ф2.2-32-025 від 26.08.2021 р., квалификационная работа может быть представлена к официальной защите.

Научный руководитель  
«04» апреля 2023 г.

Ольга ГОРОХОВА

**РЕЦЕНЗИЯ**

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

**Рашида ФЕКРАУИ**

на тему: «**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИПЕНДИЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЛИЙ  
КАРОАТА**»

**Актуальность темы.** Протипендил (торговое название Dominal) представляет собой анксиолитическое, противорвотное и антигистаминное средство из группы азафенотиазинов и используется для лечения тревоги и возбуждения при психотических синдромах. Благодаря своим ценным свойствам препарат является предметом ряда научных исследований. Обзор литературы показывает, что методы определения производных фенотиазина и азафенотиазина в основном включают хроматографические и спектрофотометрические. Однако, почти все спектрофотометрические методики, основанные на образовании окрашенных катион-радикалов, сильно зависят от концентрации кислоты или природы окислителя, а их окрашенные формы неустойчивы. Поэтому актуальной задачей является разработка оригинальных простых, достаточно точных и быстрых методик количественного определения Протипендила гидрохлорида в лекарственных препаратах методом непрямой спектрофотометрии с использованием новых аналитических реагентов.

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

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

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Предложенные методики количественного определения Протипендила гидрохлорида в таблетках покрытых оболочкой Доминал® 40 мг методом дифференциальной спектрофотометрии с применением  $\text{KHSO}_5$  как аналитического реагента могут быть использованы для разработки аналитической нормативной документации 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 дериватизационный реагент на Протипендила гидрохлорид предложен калий кароат, и имеет важное практическое значение.

**Рецензент**

проф. Сергей КОЛЕСНИК

«14» апреля 2023 г.

**ПРОТОКОЛ № 10**  
**засідання кафедри фармацевтичної хімії**  
**Національного фармацевтичного університету**  
**від 21 квітня 2023 р.**

**ПРИСУТНІ:**

Георгіянц В. А. зав.каф., проф., Власов С. В. проф., Сидоренко Л. В. проф., Бевз Н. Ю. доц., Абу Шарк А. І., доц., Гарна Н. В. доц., Грудько В. О. доц., Головченко О. С. доц., Горохова О. В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В. доц., Северіна Г. І. доц., Михайленко О. О. доц., Григорів Г.В. асист.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:** заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувача вищої освіти Рашида ФЕКРАУИ, студента факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Розробка методики кількісного визначення протипендилу з використанням калій кароату», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.хім.н. Ольга ГОРОХОВА.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Рашида ФЕКРАУИ до офіційного захисту в ЕК.

**Голова**

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф.

\_\_\_\_\_ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ  
(підпис)

**Секретар**

канд. фарм. наук, доц.

\_\_\_\_\_ Олена КОЛІСНИК

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

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

Направляється здобувач вищої освіти Рашид ФЕКРАУИ 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 протипендилу з використанням калій кароату».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

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

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Рашид ФЕКРАУИ За структурою викладення матеріалу, повнотою розкриття теми, якістю представленого огляду літератури, критичному аналізу відомих методик а також належним оформленням роботи у відповідності з діючими правилами «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті» ПОЛ Ф2.2-32-025 від 26.08.2021 р., кваліфікаційна робота може бути представлена до офіційного захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Ольга ГОРОХОВА

«04» квітня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

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

Завідувачка кафедри  
фармацевтичної хімії

\_\_\_\_\_

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 р.

Квалификационная работа защищена  
в Экзаменационной комиссии

«\_\_\_» июня 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,  
доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /