

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РОБОТА
по теме: «РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
МЕТОПИМАЗИНА ПО ПОГЛОЩЕНИЮ ПРОДУКТА ОКИСЛЕНИЯ
ОКСОНОМ»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(5.0д)и-04
специальности: 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Мохаммед БУХЛАЛЬ

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

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

АННОТАЦИЯ

Работа посвящена разработке методик количественного определения Метопимазина методом непрямой спектрофотометрии в виде соответствующего сульфоксида, полученного с помощью калий кароата. Работа имеет общий объем 49 страниц, состоит из 3 глав, выводов, 2 таблицы, 8 рисунков, 29 источников литературы, приложений.

Ключевые слова: Метопимазин, спектрофотометрия, S-окислирование, оксон

ANNOTATION

The thesis is devoted to the development of methods for the quantitative determination of Metopimazine by indirect spectrophotometry in the form S-oxide using potassium caroate as oxidizing agent. The work has a total volume of 49 pages, contains 3 chapters, conclusions, 2 tables, 2 figures, 29 references, appendices.

Key words: Metopimazine, spectrophotometry, S-oxidation, oxone

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1	9
МЕТОПИМАЗИН: СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ.	
МЕТОДЫ АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1.1. Метопимазин. Общая характеристика	9
1.2. Метод синтеза.....	19
1.3. Методы количественного определения Метопимазина.....	29
Выводы к разделу 1	31
РАЗДЕЛ 2	32
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (Материалы и методы)	32
Выводы к разделу 2	35
РАЗДЕЛ 3	36
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ	
МЕТОПИМАЗИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ.....	36
3.1 Определение Метопимазина методом дифференциальной спектрофотометрии, основанное на поглощении его сульфоксида	36
Выводы к разделу 3	45
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	46
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	47
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	50
Приложение А	51
Приложение Б	54
Приложение В.....	55
Приложения Г	62

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Европейская фармакопея (ЕФ, англ. European Pharmacopoeia)	EurPh
Фармакопея Франции (Pharmacopée Française)	FrPh
Фармакопея Соединенных штатов Америки	USP
Активный фармацевтический ингредиент (лекарственное вещество, действующее вещество, субстанция (англ. API)	АФИ
Высокоэффективная жидкостная хроматография (англ. HPLC, High performance liquid chromatography)	ВЭЖХ
Государственная фармакопея Украины	ГФУ
Тонкослойная хроматография	ТСХ
Спектрофотометрия	СФМ
Инфракрасная область спектра	ИК
Ультрафиолетовая область спектра	УФ
Калий гидрогенпероксомоносульфат, KHSO_5	калий кароат
Metopimazine	MPZ
Кислота Каро	H_2SO_5

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Метопимазин (INN, USAN, BAN) — проверенное противорвотное лекарственное средство из группы производных фенотиазина, одобренное и продаваемое в течение многих лет в Европе, Канаде и Южной Америке для лечения острых состояний под торговыми марками Nortrip, Vogalen и Vogalene, не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не имеет центральных побочных эффектов.

Французская Фармакопея для определения Метопиазина в чистом виде предложила метод ацидиметрического титрования в неводной среде (Pharmacopée Française. X-ème ed. Paris: L'ADRAPHARM; 1985 (Metopimazinum 1-2)), в то время как MPZ в сиропе Vogalene® определяли с помощью дифференциального спектрофотометрического метода, основанного на измерении светопоглощения продукта, образующегося после добавления раствора перекиси водорода и ледяной уксусной кислоты; метод ВЭЖХ для анализа MPZ в плазме крови человека, денситометрический метод ТСХ для определения MPZ в чистом виде и в лекарственной форме в присутствии продукта его окислительного разложения – соответствующего сульфоксида (MX). Последний метод представляет собой спектроденситометрический метод, при котором MPZ отделяют от MX на пластинах с силикагелем с использованием смеси хлороформ-метанол.

В общем аналитические методики количественного определения Метопимазина не вполне совершенны: требуют много времени, использования относительно дорогих приборов, неустойчивых реагентов и токсичных растворителей, что нарушает основные принципы «зеленой химии».

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

Цель исследования. Разработка простого, достаточно точного и избирательного, а также экономически выгодного метода определения Метопимазина в субстанции, а также таблетках по 7,5 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата в виде устойчивой тройной калиевой соли $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (оксон).

Заданиями работы является химико-аналитическое изучение реакции S-оксидирования Метопимазина калий кароатом:

1. Оптимизация условий протекания реакции S-оксидирования Метопимазина калий кароатом с целью использования в химическом анализе.
3. Установление спектральных характеристик продукта окисления Метопимазина калий кароатом в 0,01 М растворе сульфатной кислоты.
3. Разработка методик количественного определения Метопимазина в субстанции, а также таблетках по 7,5 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом непрямой спектрофотометрии.

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

Предмет исследования. Изучение реакция S-окисления Метопимазина посредством калий кароата в водной среде; количественное определение содержания основного вещества в субстанции Метопимазина, а также таблетках по 7,5 мг с использованием в качестве окислителя – калий кароата методом дериватизационной спектрофотометрии.

Методы исследования. Метод дериватизационной УФ-спектрофотометрии.

Практическое значение полученных результатов. Предложенные методики количественного определения Метопимазина в субстанции, а также таблетках по 7,5 мг с использованием в качестве окислителя калий кароата методом дериватизационной УФ-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 растворителей и химических реагентов. По скорости выполнения и избирательности разработанные методики анализа более совершенны и экономически выгодны по сравнению с существующими.

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

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

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

Теоретически обоснована и экспериментально доказана возможность осуществления количественного определения Метопимазина в виде соответствующего сульфоксида, полученного по реакции с калий кароатом, методом УФ-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 «Актуальні проблеми науки, освіти та технологій» (Полтава, 23 липня 2022 р.). Полтава: ЦФЕНД, 2022. 67 с. (Blazheyevskiy Mykola, Kryskiw Oleg, **Bouhlal Mohammed**. Spectrophotometric determination of metopimazine using S-oxidation with caroate. Book of abstracts: International scientific-practical conference «Actual problems of science, education and technolog» Poltava, Ukraine 23.07.2022) P.44-45.

Материалы III Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института

«Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». – Ташкент : «Ибн-Сино», 2022. С. 182. (**Яременко В.Д.**, Блажеевский Н. Е., Мозговая Е.А., Мороз В. П., **Бухлаль Мохамед**. Метод синтеза Метопимазина. С. 182.).

Збірка тез доповідей Київської конференції з аналітичної хімії: Сучасні тенденції 2022. Наукове видання. – К.: Інтерсервіс. – 2022. –140 с. (Blazheyevskiy M.Ye., **Bouhlal M.**, Mozgova O.O. Stability indicating spectrophotometric method for determination of metopimazine in pharmaceutical formulation. С. 10-11.

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

РАЗДЕЛ 1

МЕТОПИМАЗИН: СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ. МЕТОДЫ АНАЛИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Метопимазин. Общая характеристика

Международное название: **МЕТОПИМАЗИН**

Регистрационный номер CAS: **14008-44-7**

Брутто-формула: **C₂₂H₂₇N₃O₃S₂**

1-[3-(2-methylsulfonylphenothiazin-10-yl)propyl]piperidine-4-carboxamide

Номенклатура ИЮПАК: 1-[3-(2-methylsulfonyl-10-phenothiazinyl)propyl]-4-piperidinecarboxamide

Классификация АТХ:

A Пищеварительный тракт и обмен веществ

A04 Противорвотные препараты

A04A ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A04AD Противорвотные препараты другие

A04AD05 **Метопимазин**

МЕТОПИМАЗИН - В ФАРМАКОПЕЯХ СЛЕДУЮЩИХ СТРАН:

Британская фармакопея metopimazine- BAN (British Approved Name)

Фармакопея Франции métopimazine- DCF (Dénominations Communes Françaises)

Государственная фармакопея Российской Федерации метопимазин

Фармакопея США metopimazine- USP (United States Pharmacopeia)

Международная фармакопея metopimazinum [1,2].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВО ФРАНЦИИ

Лекарственный препарат Vogalene относится к группе «Блокаторы дофаминовых рецепторов». По АТХ классификации данное лекарственное средство имеет код - A04AD05.

Формы выпуска и дозировка препарата

1. капс. желатин. - 15 mg
2. лиофилизат д/пригот. р-ра д/приема внутрь - 7,50 mg
3. р-р д/инъекц. - 10 mg
4. р-р д/приема внутрь - 0,1000 g
5. р-р д/приема внутрь - 0,4000 g
6. суппозитории ректальн. - 05 g [2].

Метопимазин (MPZ); химически представляет собой 1-[3-[2-(метилсульфонил)-10Н-фенотиазин-10-ил]пропил]-4-пиперидинкарбоксамид [3,4] (Рис. 1.1). Это фенотиазиновый антагонист допамина, который действует как противорвотное средство с общими свойствами, подобными свойствам хлорпромазина. Он используется при лечении тошноты и рвоты, в том числе связанных с химиотерапией рака [5-11];

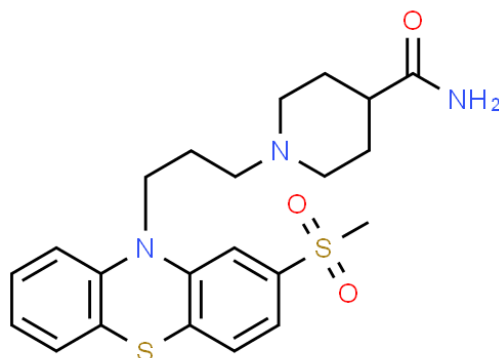


Рис. 1.1 Структурная формула Метопимазина

Физические и химические свойства

Формула $C_{22}H_{27}N_3O_3S_2$

Молярная масса $445.60 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Растворимость в воде 0.019 mg/mL

$pK_a=8.48$

UV – спектр: кислый водный раствор, λ_{\max} = 264 нм; A(1%, 1 см) = 922; 310 нм.

Цветовые тесты: Формальдегид-серная кислота — красный;

реактив Форреста – коричневый;

FPN реагент — оранжевый;

проба Манделина — зеленый;

серная кислота — красная [12,13].

Метопимазин (Вогален®) представляет собой антагонист дофаминовых D₂-рецепторов, который в течение многих лет используется во Франции для профилактики и лечения тошноты и рвоты. Руководящие принципы предполагают роль антагонистов дофаминовых рецепторов в профилактике тошноты и рвоты, вызванных отсроченной химиотерапией (CINV), после умеренно эметогенной химиотерапии и в качестве дополнительной терапии в рефрактерных случаях; недавние данные о сублингвальном применении метопимазина позволяют предположить, что он может играть роль в качестве альтернативы ондансетрону в профилактике отсроченной CINV у пациентов, получающих химиотерапию, не основанную на цисплатине, со средней или высокой эметогенностью. Представляли бы интерес исследования, сравнивающие метопимазин с другими препаратами, используемыми для профилактики отсроченной CINV. Данные также поддерживают использование метопимазина в качестве дополнительной терапии при лечении острой рвоты у пациентов, получающих умеренно эметогенную химиотерапию, которые невосприимчивы к начальной терапии или не могут принимать кортикостероиды. их потенциальное использование в спасательной терапии для пациентов с прорывными симптомами.

Фармакологические свойства

Метопимазин является производным фенотиазина с антидофаминергической активностью. Он имеет высокое сродство к дофаминовым D₂-рецепторам (а также к α_1 -адренорецепторам и гистаминовым H₁-рецепторам), но не имеет сродства к серотониновым 5-

HT₃-рецепторам. Он оказывает противорвотное действие через триггерную зону хеморецепторов. Хотя сам метопимазин может проникать через гематоэнцефалический барьер, его кислый метаболит, который является преобладающей циркулирующей формой препарата, проникает в очень ограниченной степени, а экстрапирамидные эффекты и эффекты на пролактин встречаются редко. Иногда метопимазин может вызывать ортостатическую гипотензию, что, вероятно, связано с его сродством к $\alpha 1$ -адренорецепторам.

Пиковые концентрации в сыворотке достигаются в течение 60 минут после перорального приема натошак (≈ 20 минут для подъязычных таблеток). Биодоступность метопимазина при пероральном приеме составляет 19–34%. Оральная абсорбция снижается при приеме пищи. Метопимазин быстро метаболизируется до своего активного кислого метаболита, который составляет примерно 78-89% циркулирующего препарата. Приблизительно 30% дозы выводится с мочой (в основном в виде кислоты), а период полувыведения исходного препарата составляет примерно 4,5 часа.

Терапевтическая эффективность

Применение метопимазина для профилактики острой или отсроченной CINV у взрослых оценивалось в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, некоторые из которых были проведены несколько лет назад, и в них использовались схемы лечения, отличающиеся от текущих рекомендаций. В самых ранних исследованиях (выполненных в 1970-х годах и использующих различные конечные точки для более поздних испытаний) общая (и, возможно, острая) эффективность перорального метопимазина в снижении тяжести CINV была выше, чем у плацебо у пациентов, получавших низко- и высокоэметогенные нестероидные противовоспалительные препараты. -химиотерапия на основе цисплатина и аналогична химиотерапии прохлорперазином у пациентов, получающих фторурацил.

Результаты исследований, проводившихся с 1997 г. (в каждом из

которых оценивались сходные конечные точки), показали, что добавление внутривенного введения метопимазина к ондансетрону в сочетании с метилпреднизолоном значительно повышало противорвотную эффективность в острой фазе по сравнению с сочетанием ондансетрона и метилпреднизолона у пациентов, получавших цисплатин и невосприимчивых к двойной терапии (87). % против 75% пациентов не испытывали острой рвоты); также, внутривенное введение метопимазина в комбинации с ондансетроном было значительно более эффективным, чем монотерапия ондансетроном, в предотвращении острой рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную (на основе цисплатина) химиотерапию. Пероральный метопимазин в сочетании с преднизолоном был значительно менее эффективен, чем внутривенный гранисетрон в острых случаях (сравнение всех категорий ответа), но более эффективен, чем гранисетрон (как с точки зрения общих категорий ответа, так и с точки зрения полного ответа) в профилактике отсроченной CINV у пациентов, получающих умеренно эметогенную химиотерапию.

На основании двух недавних исследований, специально разработанных для оценки эффективности предотвращения отсроченной рвоты, сублингвальное введение метопимазина было таким же эффективным, как и ондансетрон при монотерапии, и, по крайней мере, таким же эффективным, когда оба препарата применялись одновременно с метилпреднизолоном, у пациентов, получавших эметогены от умеренной до высокой (см. химиотерапия, как правило, не основанная на цисплатине). Процент пациентов, у которых не было отсроченной рвоты (и ≤ 1 эпизода тошноты) при лечении метопимазином или метопимазином в сочетании с метилпреднизолоном, составил 53% и 74% по сравнению с 50% и 58% для реципиентов ондансетрона или ондансетрона в сочетании с метилпреднизолоном. Дополнительные подтверждающие данные об эффективности метопимазина в комбинации с другими противорвотными средствами (в частности, ондансетроном) для предотвращения отсроченной тошноты и рвоты получены в исследованиях, которые не были специально

разработаны для изучения отсроченной рвоты.

Переносимость

Метопимазин обычно хорошо переносится. В исследованиях CINV общая частота нежелательных явлений при монотерапии метопимазинном была аналогична таковой при применении плацебо и ондансетрона; однако метопимазин вызывал значительно меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, чем ондансетрон.

Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось при сублингвальной монотерапии метопимазинном в крупном клиническом исследовании CINV, включали запор, диарею, боль в животе, головную боль и астению (а также алопецию и мукозит, которые, скорее всего, были связаны с химиотерапией, которую пациенты получили).

Согласно сводке периодических обновленных отчетов о безопасности, нежелательные явления, наиболее часто регистрируемые при применении метопимазина (все лекарственные формы; противораковые и неканцерогенные показания), включают сонливость, изжогу, сухость во рту, диарею, запор, головокружение, тахикардию, дизурию, головную боль и зуд. Применение метопимазина в высоких дозах может вызывать ортостатическую гипотензию. Экстрапирамидные симптомы, включая дискинезии, встречаются очень редко.

Капсулы: на капсулу метопимазин 15 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал пшеничный, кислота альгиновая, магния стеарат, кремнезем коллоидный, тальк. Оболочка капсулы: титана диоксид, желатин.

Вспомогательное вещество с известным эффектом: пшеничный крахмал (содержащий глютен). Каждая капсула содержит не более 0,42 мкг глютена.

Питьевой раствор : по град. 1 кг (0,33 мл) 0,33мг

на чайную ложку Метопимазин 5мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, цитрат натрия,

метабисульфит натрия (Е 223), сахарин натрия, сахароза, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, глицерин, этанол 96%, спиртовой раствор апельсина при 70°, вода очищенная.

Вспомогательные вещества с известным эффектом: спирт, метабисульфит натрия (Е 223), сахароза, метил- и пропилпарагидроксибензоат.

Раствор для инъекций: на ампулу метопимазин 10 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, цитрат натрия, хлорид натрия, концентрированная соляная кислота, вода для инъекций.

Суппозитории: на суппозиторий метопимазин 5 мг

вспомогательные вещества: твердые полусинтетические глицериды.

Каждая половинка суппозитория содержит 2,5 мг метопимазина.

Все формы:

Симптоматическое лечение тошноты и рвоты.

Раствор для инъекций:

Профилактика и лечение рвоты, вызванной химиотерапией рака.

Меры предосторожности при использовании:

Не рекомендуется принимать это лекарство с алкогольными напитками или лекарствами, содержащими алкоголь.

Предупреждение :

У лиц пожилого возраста в связи с их чувствительностью: риск седативного действия, артериальная гипотензия.

При почечной и/или печеночной недостаточности: риск возможной передозировки.

Раствор для инъекций:

В случае внутривенной инъекции возможна гипотензия, требующая снижения дозы, медленная инъекция, субъект находится в лежащем положении.

В/в введение не рекомендуется пожилым людям из-за их чувствительности (риск седативного эффекта, артериальная гипотензия) и

лицам с сердечно-сосудистыми аномалиями.

Вспомогательные вещества:

Диофилизат д/пригот. р-ра д/приема внутрь:

Аспартам:

Аспартам гидролизуется в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме внутрь. Одним из основных продуктов гидролиза является фенилаланин. Может быть опасен для людей с фенилкетонурией (ФКУ), редким генетическим заболеванием, характеризующимся накоплением фенилаланина, который не может быть выведен должным образом.

Натрий:

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на лиофилизат, т. е. практически не содержит натрия.

Капсула:

Пшеничный крахмал :

Этот лекарственный продукт содержит очень низкое содержание глютена (из пшеничного крахмала). Он считается «безглютеновым» и поэтому вряд ли вызовет проблемы с глютеновой болезнью. Одна капсула содержит не более 0,42 мкг глютена. Если у пациента аллергия на пшеницу, ему не следует принимать этот препарат.

Питьевой раствор:

Алкоголь (этанол): Этот лекарственный препарат содержит 49 мг спирта (этанола) на миллилитр раствора для приема внутрь.

Доза 6 чайных ложек этого лекарственного средства, введенная взрослому с массой тела 70 кг, может привести к воздействию 21 мг/кг этанола, что может вызвать повышение уровня алкоголя в крови примерно на 3,5 мг/100 мл.

Для сравнения, у взрослого человека, выпивающего бокал вина или 500 мл пива, уровень алкоголя в крови должен составлять около 50 мг/100 мл.

Одновременный прием лекарственных средств, содержащих, например,

пропиленгликоль или этанол, может привести к накоплению этанола и вызвать побочные эффекты, особенно у детей раннего возраста с низкой или незрелой метаболической способностью.

Метабисульфит натрия: В редких случаях может вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Сахароза: Пациентам с непереносимостью фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицитом сахаразы/изомальтазы (редкие наследственные заболевания) не следует принимать это лекарство.

Натрий: Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 кг градуировки или на чайную ложку, то есть практически не содержит натрия.

Метил- и пропилпарагидроксибензоат:

Может вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Раствор для инъекций:

Натрий: Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на ампулу, то есть практически не содержит натрия.

Это лекарство следует использовать с осторожностью во время беременности и кормления грудью в связи с отсутствием полезных клинических данных.

Обращает на себя внимание пациентов, особенно водителей транспортных средств и пользователей машин, риск возникновения сонливости.

В массивных дозах (в 5 раз превышающих терапевтическую дозу) метопимазин вызывает угнетение ЦНС (сонливость, коматозное состояние), гипотонию или артериальную гипотензию.

О смертельных случаях не сообщалось.

В случае острого отравления может быть назначено симптоматическое лечение наблюдаемых нарушений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Лиофилизат: продолжительность хранения: 3 года. Без особых

условий хранения.

Капсула: продолжительность хранения: 3 года. Без особых условий хранения.

Питьевой раствор: продолжительность хранения: 2 года. Хранить флакон во внешней картонной упаковке для защиты от света.

Раствор для инъекций: Срок годности до вскрытия: 3 года. Храните вдали от света.

После открытия: Продукт следует использовать немедленно.

Суппозитории: продолжительность хранения: 3 года. Хранить при температуре не выше 30°C.

ПРОЦЕДУРЫ ОБРАЩЕНИЯ/УТИЛИЗАЦИИ

Суппозиторий: разрезать делимый суппозиторий на две части, оставить делимый суппозиторий в термоформованной ячейке и отделить его от остальной части полоски. Слегка надавите на центр надрезанного суппозитория вдоль линии разреза. Делимый суппозиторий разрезают пополам. Откройте ячейку и извлеките полусуппозиторий. Другие формы: без особых требований.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противорвотное средство, относящееся к химическому классу фенотиазинов, метопимазин характеризуется избирательной антидофаминергической активностью (антиапоморфиновой активностью) из-за очень ограниченного прохождения через гематоэнцефалический барьер.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика - МЕТОПИМАЗИН - перорально

После перорального приема пик в плазме крови достигается через 30 минут. Значение этого пика как общей биодоступности пропорционально принятому количеству.

После всасывания метопимазин быстро метаболизируется в метопимазиновую кислоту, которая сама по себе обладает противорвотной

активностью.

Период полувыведения продукта составляет порядка 4 ч 30 мин.

30% введенной дозы выводится с 24-часовой мочой, в основном в виде кислого метаболита.

Плацентарный и материнский молочные пути не уточнены.

Поглощение

После всасывания метопимазин быстро метаболизируется в метопимазиную кислоту, которая сама по себе обладает противорвотной активностью.

Выведение

Период полувыведения продукта составляет около 4 часов 30 минут.

Биотрансформация

30% введенной дозы выводится с 24-часовой мочой в основном в виде кислого метаболита.

Плацентарный и материнский молочные пути не уточнены.

Очень ограниченное прохождение через гематоэнцефалический барьер.

Дозировка - МЕТОПИМАЗИН - перорально

лиофилизат

Дозировка должна быть адаптирована в соответствии с графиком и интенсивностью нарушений.

Прекратите лечение, как только симптомы исчезнут.

У взрослых и детей продолжительность лечения без консультации врача не должна превышать 2 дней.

1.2. Метод синтеза

В 1959 году Джейкоб и др. сообщили о первом синтезе и процессе производства Метопимазина [14] Схема процесса получения Метопимазина (6) представлена на Рис. 1.2.

Синтез начинается с защиты 2-(метилсульфанил)-10Н-фенотиазина (1)

с последующим селективным окислением метилсульфида и снятием защиты с **2**, что дает соединение **3**. Последующая реакция **3** с 1-бром-3-хлорпропаном приводит к промежуточному продукту **4**, который при конденсации с 4-пиперидинкарбоксамидом (**5**) дает Метопимазин (**6**).

Главными недостатками этого способа производства являются:

- трудности при работе с сильным основанием (NaNH_2) в крупномасштабном процессе;
- образование побочных продуктов из-за высокой основности NaNH_2 ;
- осложнения при удалении метахлорбензойной кислоты (побочный продукт, образующийся на стадии окисления).

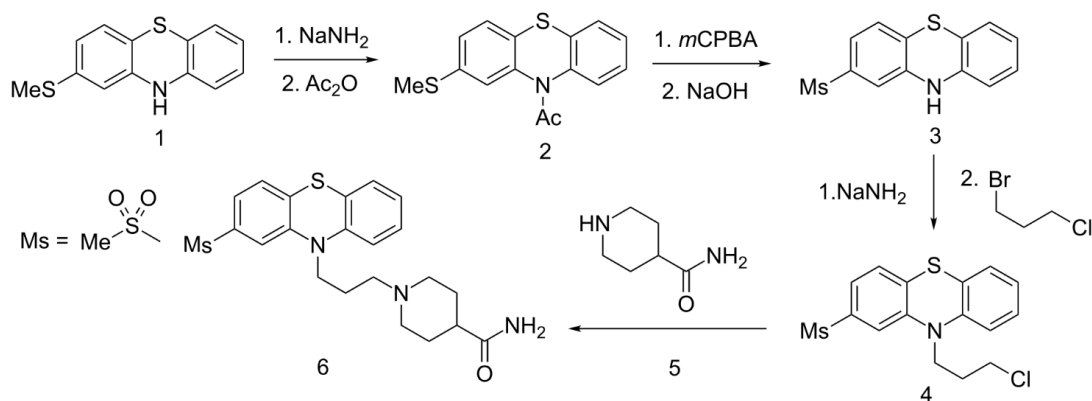


Рис. 1.2 Схема синтеза Метопимазина по Джейкобу

Позже был разработан более эффективный, практичный и коммерчески жизнеспособный производственный процесс с чистотой $\geq 99,7\%$ и общим выходом 31% (состоит из четырех химических реакций и одной перекристаллизации) для активного фармацевтического ингредиента, называемого метопимaziном (1). Разработка двух однореакторных методов *in situ* в настоящем синтетическом пути помогла улучшить общий выход 1 (31%) по сравнению с более ранними отчетами ($<15\%$). Впервые представлены данные о характеристиках АФИ (1), интермедиатов, а также возможных примесей. Ключевые технологические вопросы и задачи были

эффективно и успешно решены [15].

Синтез целевого продукта Метопимазина (1) начинается с защиты соединения 2 с помощью хлористого ацетила, что обеспечивает получение соединения 3. Затем окисление соединения 3 с помощью оксона приводит к промежуточному соединению 4а с последующим селективным *in situ* восстановлением его с использованием Zn-молочной кислоты обеспечивает получение соединения 4 в одном реакторе. Снятие защиты и последующее *in situ* N-алкилирование соединения 4 в присутствии порошкообразных КОН с использованием дигалогенпропана в одном реакторе, обеспечивающем соединение 5.

Наконец, конденсация соединения 5 с 4-пиперидин-карбоксамидом в присутствии K_2CO_3 обеспечивает получение окончательного продукта Метопимазина (1), как показано на Рис. 1.3.

Условия реакции:

- хлористый ацетил, толуол, 20–30 °C, 1 ч;
- 1) оксон, H_2O /ацетонитрил (соотношение 7:10) при 20–30 °C, 2 ч,
2) порошок Zn, молочная кислота, ацетонитрил, 60–70 °C, 3 ч;
- порошок КОН, 1-бром-3-хлорпропан, ацетон, 50-60 °C, 3 ч;
- 4-пиперидинкарбоксамид, K_2CO_3 , толуол–ДМФА (соотношение 8:2), 90–100 °C, 8 ч.

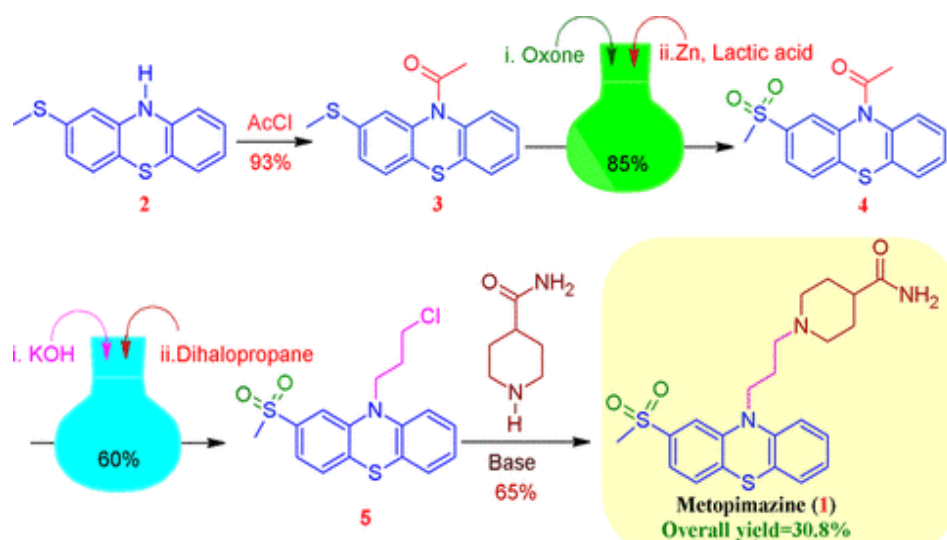


Рис. 1.3 Схема усовершенствованного процесса синтеза Метопимазина

Продукт синтеза 1-(3-[2-(метилсульфонил)-10Н-фенотиазин-10-ил]пропил)пиперидин-4-карбоксамида (1)-метопимазин: твердое вещество бледно-желтого цвета, выход. 65% (82 г), ДСК 189°C.

Основные преимущества метода синтеза: правильный синтетический маршрут, выборочная защита и снятие защиты, выбор подходящих реагентов, системы растворителей и оснований; хороший контроль примесей, связанных с технологическим процессом

(Общий выход = 30,8%)

Т.пл. 170–171.

Устойчивость

Данные об устойчивости фенотиазинов приведены в многих работах. Фенотиазины неустойчивы к действию света и кислорода. Особенно чувствителен к свету дипразин. *Скорость окисления зависит от числа атомов углерода между атомами азота в кольце и боковой цепи.* При окислении в качестве промежуточных продуктов образуются окрашенные радикалы; их устойчивость повышается в сильноокислой среде. Для стабилизации водных растворов применяются сульфит натрия, аскорбиновая кислота, ронгалит, цитрат натрия, малеиновая кислота и др.. Наибольшая устойчивость обычно достигается при рН от 4,5 до 5. Примеси тяжелых металлов способствуют образованию свободных радикалов [16]

Количественное определение

1. Неводное титрование [17]. Солянокислые соли производных фенотиазина нельзя титровать в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата ртути (II) хлорной кислотой с определением точки эквивалентности по изменению окраски, так как в процессе титрования вследствие окисления раствор обесцвечивается. Однако определение можно провести по приведенной ниже прописи в совершенно безводной среде и без добавления ртути (II).

Выполнение анализа. 250 мг гидрохлорида растворяют в 10—15 мл

уксусного ангидрида (или в смеси его с хлороформом, 1:1). К растворителю предварительно добавляют в присутствии кристаллического фиолетового не содержащий воды раствор хлорной кислоты до желтой окраски (около 3 капель). Затем титруют" безводным 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода зеленой окраски в желтую.

2. Оксидиметрическое титрование [18,19].

К раствору, содержащему 10—100 мг фенотиазина в 30 мл 2—3 н. соляной кислоты, приливают 5 мл 10%-ного раствора бромида калия и титруют 0,1 М раствором бромата калия до обесцвечивания появляющейся красной окраски.

1 мл 0,1 н. раствора бромата калия соответствует 0.5 ммоль фенотиазина.

В то время как титрование броматом калия позволяет надежно определить только аминазин, титрование, сульфатом церия (IV) в 0,1—1 М сульфатной кислоте при температуре ниже 20 °С пригодно и для определения других производных фенотиазина [16, 19].

Проба на фенотиазины. *Реакция с окислителями.* При обработке окислителями, например концентрированной серной кислотой, раствором хлорида железа (III), бромной водой и азотной кислотой, появляется красная окраска.

Реакция с хлорамином Т. К 1 мл 1%-ного раствора испытуемого вещества приливают 1 мл 10%-ного раствора хлорамина Т и хорошо перемешивают; появляется фиолетовая или красно-фиолетовая окраска, переходящая при добавлении 1 мл хлороформа в хлороформный слой.

Получение пикратов. Основание растворяют на холоду в небольшом количестве 0,2 М хлоридной кислоты; раствор при необходимости фильтруют и прибавляют избыток насыщенного на холоду раствора пикриновой кислоты. Раствор выдерживают на холоду при эпизодическом перемешивании до выделения осадка; последний отделяют центрифугированием, промывают небольшим количеством воды и сушат над фосфорным ангидридом. Пикрат можно перекристаллизовать из малого

объема горячего спирта или ацетона, добавляя к раствору по каплям воду.

Производные фенотиазина дают также осадки жёлтого цвета с иодом в иодиде калия, растворами гексацианоферрата (II) и (III) калия и реактивами Майера и Дрегендорфа. С, таннином осадки не образуются.

Разделение методом тонкослойной хроматографии. Для разделения производных фенотиазина пригодны системы циклогексан — ацетон — диэтиламин G:3:1) или метиловый спирт—метилаль — хлороформ A :2:3). Для обнаружения пятен хроматограмму опрыскивают *реактивом Фореста* (5 мл 5%-ного раствора хлорида железа (III), 50 мл 50%-ной нитратной кислоты и 45 мл 20%-ной хлорной кислоты) или смесью 40%-ного раствора формальдегида, воды и концентрированной серной кислоты (1 : 49 : 55) [16].

Качественные реакции на фенотиазиновое кольцо по Файглю

1. Каплю спиртового раствора фенотиазина смешивают с каплей 0,5%-ного спиртового раствора иода и каплей 1%-ного спиртового раствора диэтиламина.

Через 1 ч прибавляют немного сульфита натрия и погружают пробирку на 2 мин в кипящую воду; появляется синяя окраска. Предел чувствительности 0,5 мкг.

2. При добавлении к спиртовому раствору испытуемого вещества нескольких

миллиграммов хлорамина Т появляется сине-фиолетовая окраска. Предел чувствительности 0,6 мкг.

3. К нескольким каплям 10%-ного раствора хлорамина Т прибавляют каплю раствора испытуемого вещества в бензоле и нагревают на водяной бане до 60-70 °С. Бензольный слой окрашивается в синий цвет. Предел чувствительности 0,05 мкг.

4. Каплю раствора фенотиазина в эфире или бензоле наносят на фильтровальную бумагу и после испарения растворителя наносят каплю 10%-ного раствора хлорамина Т. Через 1—2 мин появляется пятно или кольцо фиолетового цвета. Предел чувствительности 0,03 мкг.

Общие качественные реакции

Открытие серы. Обнаружение серы по Лассеню (см. ниже)

Обнаружение серы в виде сульфата. В фарфоровом тигле смешивают 250 мг испытуемого вещества, 250 мг карбоната калия и 250 мг карбоната натрия и прокаливают в течение 10 мин. По охлаждении плав растворяют в 5 мл разбавленной азотной кислоты, фильтруют и прибавляют к фильтрату раствор нитрата бария. Выпадает белый осадок, нерастворимый в разбавленных кислотах.

Открытие азота по Лассеню

Проба Лассеня для обнаружения азота, серы и галогенов

Описанную ниже реакцию следует проводить в вытяжном шкафу. В пробирку из тугоплавкого стекла помещают 20—50 мг вещества и растирают вместе с кусочком натрия величиной с горошину. С поверхности кусочка натрия предварительно удаляют жидкость, под которой он хранился, и срезают края, чтобы поверхность была блестящей.

Пробирку нагревают вначале слабым пламенем, передвигая его от верхней к нижней части пробирки (в защитных очках!). Натрий постепенно расплавляется и вступает во взаимодействие с веществом. После реакции пробу сильно прокаливают еще несколько минут. Раскаленную пробирку погружают в, другую пробирку, в которую предварительно наливают 6 мл вода (осторожно — в защитных очках!). Наружную пробирку следует закрепить в стакане. При этом пробирка с пробой лопается, и происходит вспышка водорода, выделяющегося в результате взаимодействия с водой избыточного натрия. Для полного отделения угля смесь растирают в ступке и фильтруют. Фильтрат делят на три части и используют их для обнаружения азота (см. ниже), серы (см. ниже) и галогенов.

Образование берлинской лазури в растворе, полученном после разложения по способу Лассеня.

К одной части фильтрата, полученного после разложения исследуемого вещества по Лассеню, прибавляют 1—2 мл свежеприготовленного раствора

сульфата железа (II), 1 каплю раствора хлорида железа (III) и в течение 1 мин нагревают раствор до кипения. При этом раствор должен сохранять щелочную реакцию; в случае необходимости добавляют несколько капель раствора щелочи. После охлаждения подкисляют соляной кислотой. Если в исследуемом веществе, содержится азот, образуется синий осадок берлинской лазури. При малом содержании азота вместо осадка появляется зеленая окраска, и только через несколько часов могут выпадать хлопья. Для большей четкости определения целесообразно отфильтровать раствор. Синий налет на фильтре указывает на содержание в пробе азота. Желтая окраска раствора, свидетельствует об отсутствии азота.

Проба может дать ошибочный результат при исследовании веществ, легко теряющих азот (диазосоединений), или соединений с очень высоким содержанием серы, образующих главным образом родан. В этом случае нужно повторить опыт, увеличив количество натрия, или при анализе серосодержащих веществ провести определение.

2. *Образование полиметинового красителя в растворе*, полученном после разложения по способу Лассеня. Смешивают 1 мл фильтрата, содержащего цианид натрия, с 1 мл 1%-ного раствора хлорамина Т и подкисляют 1 М хлоридной кислотой. Пробирку закрывают, содержимое ее тщательно перемешивают в течение 1 мин и прибавляют 3 мл 3%-ного раствора димедона в 30% пиридине. Если в исследуемом веществе содержится азот, образуется фиолетовый полиметиновый краситель. Так можно обнаружить цианид-ионы даже в концентрации 0,02 мкг/мл.

3. *Образование роданида*. Смешивают 50 мг вещества с 250 мг карбоната калия и нагревают смесь в маленьком фарфоровом тигле. По охлаждении сплав растворяют в разбавленной сульфатной кислоте, фильтруют и обрабатывают раствором хлорида железа (II). Появление красной окраски указывает на присутствие азота. Эта проба иногда дает ошибочные результаты. Область ее

использования ограничена, в основном, так же, как и применение

пробы Лассеня.

Обнаружение серы

1. *Обнаружение в растворе, полученном после разложения по способу Лассеня, при действии нитропрусида натрия.* К второй части фильтрата, полученного по способу Лассеня, прибавляют несколько капель свежеприготовленного раствора нитропрусида натрия. Появляется фиолетовая окраска, обычно переходящая в кроваво-красную.

2. *Обнаружение в растворе, полученном после разложения по способу Лассеня, при помощи ацетата свинца.* При нагревании части фильтрата с 2 мл разбавленной соляной кислоты выделяется сероводород, обнаруживаемый по почернению бумаги, пропитанной раствором ацетата свинца.

3. *Обнаружение в виде сульфата.* При обработке органических веществ азотной кислотой, пероксидом водорода или перманганатом калия сера окисляется до сульфата, который легче всего обнаруживается при добавлении хлорида бария.

Обнаружение галогенов (хлора, брома, иода)

1. *Реакция с -нитратом серебра* в растворе, полученном после разложения по способу Лассеня. Третью часть фильтрата подкисляют разбавленной азотной кислотой и прибавляют раствор нитрата серебра. В присутствии галогена выделяется осадок галогенида серебра. Эта проба пригодна лишь для веществ, не содержащих азота и серы. Если же вещество содержит эти элементы, то после подкисления разбавленной азотной кислотой пробу кипятят 2—3 мин для удаления цианистого водорода и сероводорода (в вытяжном шкафу!) и к еще горячему раствору приливают раствор нитрата серебра. В присутствии галогена

тотчас выпадает осадок. При достаточно высоком содержании бром или иод можно обнаружить уже по окраске раствора при нагревании с азотной кислотой, появляющейся вследствие выделения этих галогенов в свободном состоянии.

2. *Раздельное обнаружение галогенов* в растворе, полученном после

разложения по способу Лассеня. Метод основан на окислении бромидов и иодидов перманганатом калия в азотнокислом растворе с образованием свободного брома и иода, что позволяет отличить их от хлоридов. К 0,5 мл фильтрата прибавляют по 5 капель 0,1 М раствора перманганата калия и 6 М нитратной кислоты, взбалтывают 1—2 мин, прибавляют 10 капель сероуглерода и перемешивают еще 2 мин. После разделения слоев добавляют при встряхивании 15—20 мг щавелевой кислоты. Красно-коричневая окраска нижнего слоя указывает на присутствие брома или иода. Если вещество содержит только иод, то нижний слой имеет фиолетовый или светло-красный цвет. Если же нижний слой остается бесцветным, то вещество не содержит ни брома, ни иода. В случае красно-коричневой окраски нижнего слоя к смеси добавляют 2 капли аллилового спирта и встряхивают. Обесцвечивание нижнего слоя свидетельствует о том, что вещество содержит только бром. Если же нижний слой станет фиолетовым или светло-красным, то вещество содержит и бром, и иод.

Для обнаружения хлорид-иона по возможности полнее отбирают пипеткой верхний водный слой в пробирку, прибавляют 1 мл 6 М нитратной кислоты и выдерживают при слабом кипении 2 мин.

По охлаждении добавляют несколько капель 0,1 М раствора нитрата серебра. Появление белого осадка указывает на присутствие хлора.

Проба Бейльштейна. Малое количество испытуемого вещества помещают на кусочек оксида меди, укрепленный в платиновой проволочке, или на скатанную в трубку медную сетку и нагревают в несветящейся зоне пламени газовой горелки. Окрашивание пламени в зеленой цвет указывает на присутствие галогена. Чистый зеленый цвет свойствен иоду, голубовато-зеленый — хлору или бром. Оксид меди или медную сетку надо предварительно прокалить до тех пор, пока пламя не перестанет окрашиваться в зеленый цвет. Можно также использовать для пробы Бейльштейна медную проволочку, загнутую на конце в петельку. Проба Бейльштейна не всегда дает правильный результат. Некоторые соединения,

содержащие одновременно азот и серу, но

не содержащие галогена, тоже могут вызывать подобную окраску пламени. Так же могут вести себя вещества, образующие при нагревании оксид карбона (II), например муравьиная кислота. Кроме того, положительную пробу Бейльштейна дает мочевины [16].

1.3. Методы количественного определения Метопимазина

Обзор имеющейся литературы показал, что известно несколько методов количественного определения MPZ, включая фармакопейный метод ацидиметрического титрования в неводной среде [20], метод ВЭЖХ для анализа MPZ в плазме крови человека в присутствии его кислотного метаболита [21], денситометрический метод ТСХ для определения MPZ в чистом виде и в лекарственной форме в присутствии продукта его окислительного разложения [22] и метод дифференциальной импульсной вольтамперометрии для определения MPZ и флоктафенина [23].

Для количественного определения метопимазина (MPZ) в фармацевтическом препарате в присутствии продукта его окислительного разложения (MX) применяются три новых различных простых, чувствительных, селективных и достаточно точных метода определения стабильности [22].

Первый способ представляет собой спектрофлуориметрический метод, в котором измеряют нативную флуоресценцию MPZ в присутствии MX при λ_{em} 505 нм при возбуждении с λ_{ex} 336 нм в диапазоне концентраций 0,1–2 мкг/мл со средним процентом восстановления $100,64 \pm 1,349$ %. Далее метод был применен для определения MPZ *in vitro* в сыворотке крови человека, средний процент извлечения ($n = 4$) составил $98,09 \pm 0,390$ %.

Второй метод представляет собой спектрофотометрический метод второй производной D_2 , который позволяет определять MPZ без мешающего влияния MX при 270,5 нм с использованием метанола в качестве растворителя с соблюдением закона Бера в диапазоне концентраций 1–16

мкг/мл со средним процентным извлечением $100,13 \pm 1,660$ %.

Последний метод представляет собой спектроденситометрический метод, при котором MPZ отделяют от MX на пластинах с силикагелем с использованием смеси хлороформ:метанол (6:4 по объему) в качестве подвижной фазы и УФ-детектирование разделенных полос при 265 нм в диапазоне концентраций 0,4. – 1,4 мкг/полоса со средним процентным извлечением $100,18 \pm 1,562$ %.

Селективность предложенных методов проверяли на лабораторно приготовленных смесях. Они были успешно применены для анализа фармацевтической композиции, содержащей MPZ, без помех со стороны других добавок к лекарственным формам. Достоверность предложенных процедур была дополнительно оценена путем применения метода стандартных добавок, где полученные процентные извлечения соответствовали значениям, полученным с помощью эталонного метода.

Разработан простой, быстрый и чувствительный вольтамперометрический метод определения флоктафенина (FFN) и метопимазина (MPZ). Хорошо выраженные катодные волны были получены для обоих препаратов в буфере Бриттона-Робинсона с pH 9,0 с использованием дифференциально-импульсного режима на электроде с висячей ртутной каплей (HMDE). Было обнаружено, что зависимость ток-концентрация является линейной в диапазонах 0,4-3,6 и 0,4-2,4 мкг/мл (-1) для FFN и MPZ, соответственно. Количественное определение обоих препаратов в их фармацевтических формах проводили предложенным вольтамперометрическим методом и сравнивали с данными спектрофотометрического анализа. Предложены механизмы электродных реакций для двух препаратов [23].

Посредством анализа стабильности смесей метопимазина (МТР) и продуктов его разложения путем обработки спектрофлуориметрических данных при длине волны возбуждения 268 нм и рабочем диапазоне излучения 420-520 нм сравнивали предложенные аналитические модели к

анализу фармацевтических таблеток. Продукты разложения включали продукт окислительного разложения (MX) и продукт разложения щелочным гидролизом. Статистическое сравнение результатов с такими, полученными заявленным спектрофлуориметрическим методом не показывает существенной разницы в отношении точности и прецизионности; что указывает на возможность доверия к предложенным моделям для рутинного анализа контроля качества фармацевтического продукта. [24].

Выводы к разделу 1

Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также метод получения и методы количественного определения Метопимазина. В *Приложении А* приведены наиболее распространенные методы качественного определения и стандартизации производных фенотиазина.

В общем аналитические методики количественного определения Метопимазина не вполне совершенны: требуют много времени, использования относительно дорогих приборов, неустойчивых реагентов и токсичных растворителей, что нарушает основные принципы «зеленой химии».

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

РАЗДЕЛ 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ (Материалы и методы)

Metopimazine

Противорвотное

$C_{22}H_{27}N_3O_3S_2=445.6$

CAS—14008-44-7

IUPAC Name 1-[3-[2-(Methylsulfonyl)-10H-phenothiazin-10-yl]propyl]-4-piperidinecarboxamide Synonyms Exp-999; RP-9965.

Идентификация;

Химические свойства: Белый кристаллический порошок.

Т.пл. 170–171. Растворим в хлороформе и разбавленной уксусной кислоте.

Log P (октанол/вода), 2,4.

Цветовые тесты: Формальдегид-серная кислота — красный;

реактив Форреста – коричневый;

FPN реагент — оранжевый;

проба Манделина — зеленый;

серная кислота — красная.

UV – спектр: кислый водный раствор, λ_{max} =264 нм; A(1%, 1 cm)=922; 310 нм. [12].

В аптеках Франции препарат Vogalene присутствует в различных формах выпуска и дозировках. Производители и владельцы регистрационного удостоверения также, как правило, отличаются. Ниже представлены все лекарственные препараты с названием - **Vogalene**, с указанием лекарственной формы дозировки и способа применения. Также часто немаловажно знать производителей каждого конкретного препарата. Поэтому под каждым нижеперечисленным препаратом присутствует информация о том, на какой фабрике и в какой стране проходили все этапы его производства.

Вогален:

Капсула 15 мг (непрозрачная, белая): коробка 20, в блистерах.

Раствор для приема внутрь 0,1%: Флакон 150 мл + шприц для перорального применения, градуированный в кг веса ребенка (от 2 до 15 кг).

Раствор для инъекций 10 мг/1 мл: Ампулы по 1 мл, 10 шт. в коробке.

Делимый суппозиторий 5 мг: Коробка 10, в блистерах.

Лиофилизат д/пригот. р-ра д/приема внутрь - 7,5 mg

Vogalene Lyoc 7,5 мг Метопимазин Тева x 16 *таблеток*

ВЛАДЕЛЬЦЫ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ:

TEVA SANTE (ФРАНЦИЯ) - Vogalib 7,5 mg SANS SUCRE- лиофилизат д/пригот. р-ра д/приема внутрь - 7,5 mg - - 2004-01-22 [2].

Действующее вещество: Метопимазин

Вспомогательные вещества:

ксантановая камедь, докузат натрия, декстран 70, маннит

Вспомогательные вещества с известным эффектом: NTE без пороговой дозы: аспартам

Презентация

VOGALENE LYOC 7,5 мг Лиофилизат оральный № В/16

PC: 3400933316259

SN 10081870059548

СОСТАВ

лиофилизат д/пригот. р-ра д/приема внутрь: микронизированный метопимазин 7,5 мг

Вспомогательные вещества: ксантановая камедь (Родигель 23), аспартам, докузат натрия, декстран 70, маннитол.

Вспомогательное вещество с известным эффектом: каждый лиофилизат содержит 5,0 мг аспартама.



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

Приготовление раствора KHSO_5 , 0,02 моль/л. Около 0,7 г Оксона ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) растворяли в 70 мл дважды дистиллированной воде в мерной колбе на 100 мл, доводили до метки водой при $+20^\circ\text{C}$ 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 H_2SO_4 и при интенсивном перемешивании 2 мл 5% раствора KI. Высвободившийся свободный йод тотчас же оттитровывали 0,01 моль/л раствором натрий тиосульфата. По результатах трех повторных опытов рассчитывали молярную концентрацию KHSO_5 по формуле:

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

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

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

Выводы к разделу 2

Описан состав лекарства в форме лиофилизата д/пригот. р-ра д/приема внутрь (№16) на основе Метопимазина. Описан фармакопейный метод количественного определения основного вещества в субстанции Метопимазин ацидиметрического титрования в неводной среде.

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

Приведены данные идентификации продукта окисления Метопимазина калий кароатом.

Приведены данные об используемых приборах при проведении исследований.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТОПИМАЗИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Французская Фармакопея для определения Метопимазина в чистом виде предложила метод ацидиметрического титрования в неводной среде с установлением конца титрования методом потенциометрии [20] в то время как MPZ в сиропе Vogalene® определяли с помощью разностного спектрофотометрического метода, основанного на измерении ΔA при 358 нм после добавления раствора перекиси водорода и ледяной уксусной кислоты, используя в качестве компенсационного раствора таковой неокисленного препарата равной концентрации [25, 26].

3.1 Определение Метопимазина методом дифференциальной спектрофотометрии, основанное на поглощении его сульфоксида

Жизненная важность этого препарата подтолкнула к разработке многих аналитических методов его определения. Помимо официальных методов, основанных на неводной титриметрии (ацидиметрии) и прямой УФ-спектрофотометрии, также применялись различные спектрофотометрические методы, основанные на реакциях окисления с образованием интенсивно окрашенных катион-радикалов [27]. Однако известно, что стабильность окраски катион-радикала зависит главным образом от используемого окислителя и кислотности среды. В случае сильного окислителя окраска радикала быстро исчезает из-за второй стадии реакции, приводящей к образованию бесцветного сульфоксида. Этот эффект может привести к снижению чувствительности анализа и воспроизводимости. Также некоторые из этих методов имеют некоторые недостатки, такие как высокая кислая среда, а другие не обладают достаточно высокой чувствительностью и требуют очень длительного времени нагревания [27].

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 соответствующего сульфоксида и измерение оптической плотности раствора 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 [25]. Однако, пероксиуксусная кислота является малоустойчивым соединением, а ее раствор представляет собой равновесную смесь перекиси водорода, уксусной кислоты и, собственно, пероксиуксусной кислоты в воде.

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

Нами установлено, что препарат можно определить дифференциальным спектрофотометрическим методом, основаным на поглощении сульфоксидного производного лекарства по отношению к поглощению раствора неиватизированного 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 [28]. Белое водорастворимое твердое вещество оксон теряет <1% своей окислительной способности в течение месяца. Стандартный электродный потенциал для калий пероксимоносульфата составляет +1,81 В с полуреакцией с образованием гидросульфата (pH = 0) [29].

Схема процесса окисления Метопимазина калий кароатом приведена на рис. 3.1. Ультрафиолетовый спектр поглощения Метопимазина сульфоксида представлен на рис. 3.2. Коэффициент экстинкции, определяемый как наклон графика зависимости поглощения от концентрации или молярный коэффициент поглощения ϵ (л моль⁻¹ см⁻¹) при $\lambda_{\text{max}} = 355$ нм для сульфоксида Метопимазина в 0,01 моль л⁻¹ растворе H₂SO₄ (наклон зависимости светопоглощения от концентрации сульфоксида Метопимазина) составляет $4,5 \times 10^3$ л моль⁻¹ см⁻¹ (Рис. 3.3).

Продукт, образованный реакцией Метопимазина с окисляющим реагентом в условиях анализа, был подтвержден как сульфоксид Метопимазина путем сравнения его спектра поглощения в ультрафиолетовой области с таковым для подлинного образца Метопимазина сульфоксида. λ_{max} (Метопимазин S-oxide) при 275нм, 305нм, 355нм.

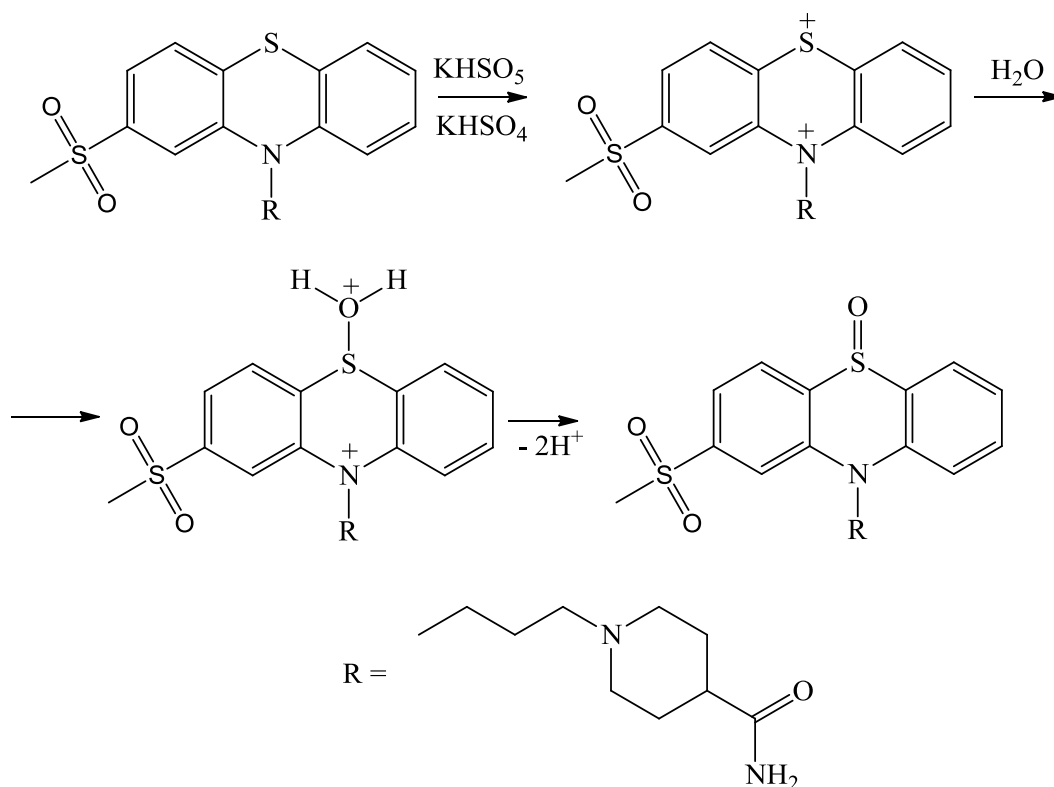


Рис. 3.1 Схема процесса окисления Метопимазина калий кароатом

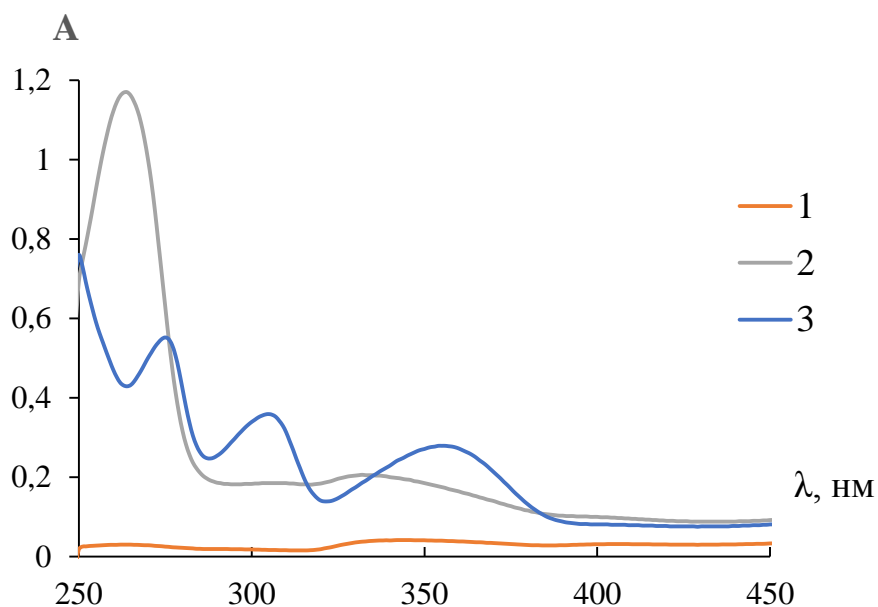


Рис. 3.2 Ультрафиолетовый спектр поглощения KHSO_5 (1), Метопимазина (2) и Метопимазина сульфоксида (3). $c(\text{MP}) = 40,4 \text{ } \mu\text{mol/L}$; $c(\text{KHSO}_5) = 0,12 \text{ mmol/L}$ (1), $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,01\text{M}$

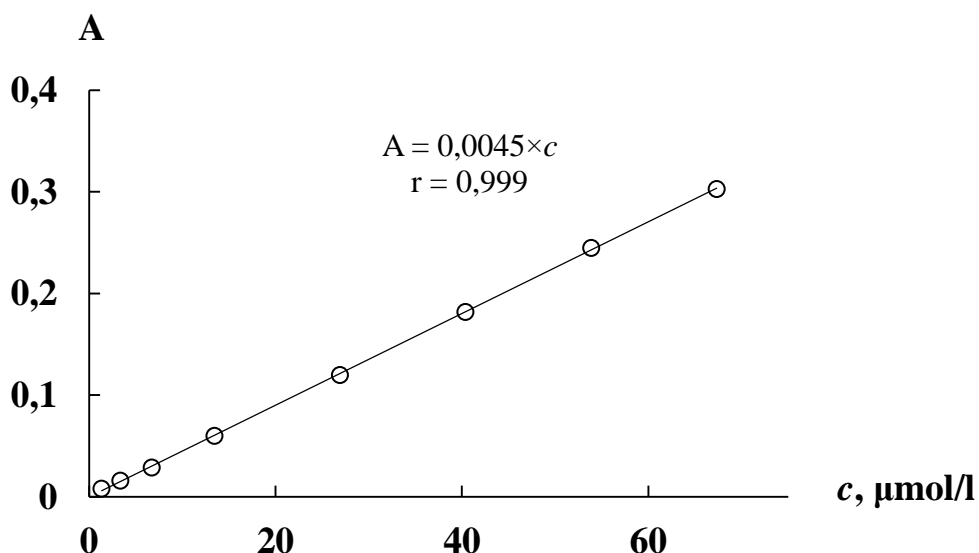


Рис. 3.3 Зависимость светопоглощения продукта окисления Метопимазина от концентрации Метопимазина. 0,01 моль/л⁻¹ раствор H_2SO_4

Методика построения градуировочного графика

Приготовление раствора РСО Метопимазина, 15,00 мг/100 мл.

Навеску порошка субстанции Метопимазина ($w=98.0$ % основного вещества) 0,01531 г вносили в мерную колбу на 100 мл, добавляли 70 мл 0,01М H_2SO_4 , взбалтывали 10 мин и доводили до метки 0,01 М раствором H_2SO_4 при $+20^\circ\text{C}$.

А. Аликвоты 0, 0,10, 0,25, 0,50, 1,00, 2,00, 3,00, 4,00, 5,00 мл полученного раствора вносили в мерную колбу на 25 мл, добавляли 2,5 мл 0,1 М H_2SO_4 , 1,5 мл 2 ммол/л KHSO_5 и доводили до метки дистиллированной водой. Регистрировали поглощение при 355 нм, используя как компенсационный раствор $1,2 \times 10^{-4}$ М KHSO_5 .

В. Аликвоты 0,10, 0,25, 0,50, 1,00, 2,00, 3,00, 4,00, 5,00 мл вносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до отметки 0,01М раствором H_2SO_4 . Регистрировали поглощение при 355 нм, используя как компенсационный раствор неокисленного препарата, приготовленный аналогично как выше описано, но в отсутствии KHSO_5 .

Градуировочный график для определения Метопимазина в растворе субстанции приведен на рис. 3.4.

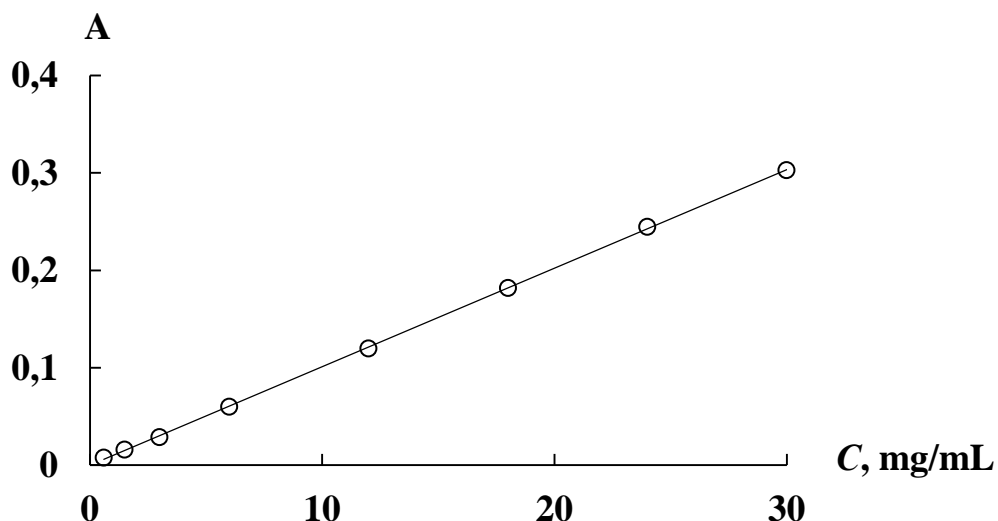


Рис. 3.4 Градуировочный график для определения Метопимазина в виде Метопимазина сульфоксида

Методика количественного определения основного вещества Метопимазина в субстанции методом спектрофотометрии в виде сульфоксида

Навеску порошка субстанции Метопимазина 0,01531 г вносили в мерную колбу на 100 мл, добавляли 70 мл 0,01М H_2SO_4 , взбалтывали 10 мин и доводили до метки 0,01 М раствором H_2SO_4 при $+20^\circ\text{C}$.

А. Аликвоту 5,00 мл полученного раствора вносили в мерную колбу на 25 мл, добавляли 2,5 мл 0,1 М H_2SO_4 , 1,5 мл 2 ммол/л KHSO_5 и доводили до метки дистиллированной водой. Регистрировали поглощение при 355 нм, используя как компенсационный раствор $1,2 \times 10^{-4}$ М KHSO_5 .

Концентрацию Метопимазина ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$) в растворе, в мкг/мл, находили по градуировочному графику (Рис. 3.4). Содержание основного вещества в субстанции Метопимазина, X, в %, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C(\text{MPZ}) \times 100 \times 20 \times 100\%}{m \times 1000}$$

C (MPZ) – концентрация раствора Метопимазина, найденная по градуировочному графику, мкг/мл;

100 – объем мерной колбы, мл;

m — масса навески порошка субстанции Метопимазина, г;

1000 — коэффициент пересчета мкг в г;

20 — коэффициент разбавления;

Методика количественного определения Метопимазина в таблетках Vogalene Lyoc 7,5mg

Навеску порошка растертых таблеток 1,38056 г (средняя масса табл. 0,69028 г), вносили в мерную колбу на 100 мл, добавляли 70 мл 0,01М H_2SO_4 , взбалтывали 10 мин и отфильтровывали.

В. Аликвоту 5,00 мл полученного раствора вносили в мерную колбу на 25 мл, добавляли 2,5 мл 0,1 М H_2SO_4 , 1,5 мл 2 ммол/л KHSO_5 и доводили до метки дистиллированной водой. Регистровали поглощение при 355 нм, используя как компенсационный раствор Метопимазина с концентрацией 30 мкг/мл, который получали следующим образом: аликвоту 5,00 мл полученного раствора вносили в мерную колбу на 25 мл, добавляли 2,5 мл 0,1 М H_2SO_4 и доводили до метки дистиллированной водой.

Аналогично выполняли анализ с использованием раствор РСО Метопимазина с концентрацией 15,0 мг/100 мл.

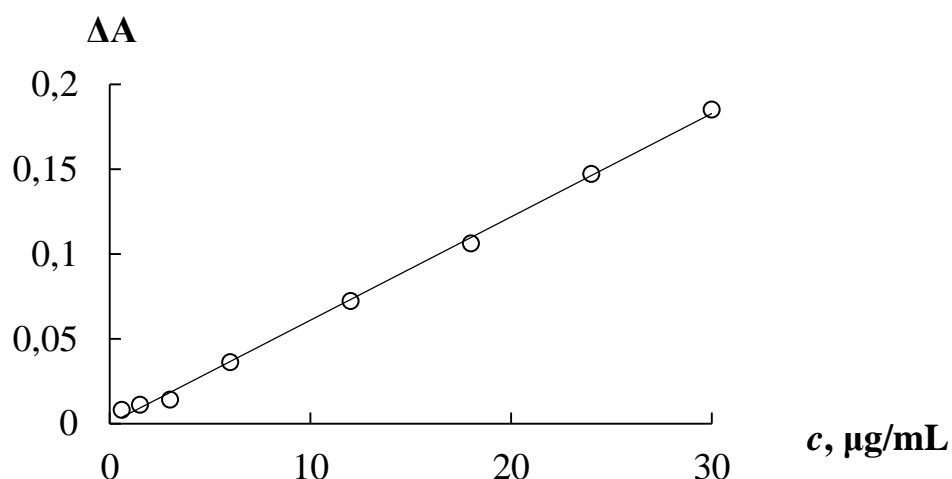


Рис. 3.5 Изменение значений разности поглощения (ΔA) при изменении концентрации Метопимазина. 0,01 моль l^{-1} раствор H_2SO_4

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

Соблюдение закона Бера (см. рис. 3.5) для Метопимазина показывают, что значения ΔA (измеренные при соответствующей длине волны максимальной разности поглощения) пропорциональны концентрации лекарственного средства в растворе в диапазоне концентраций 0-0,003% (m v⁻¹).

Обработка результатов

Содержание Метопимазина (C₂₂H₂₇N₃O₃S₂) 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 РСО Метопимазина;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

a_0 – навеска стандартного образца Метопимазина, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце Метопимазина, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество Метопимазина в одной таблетке, мг.

Специфичность

Ряд веществ, которые могут присутствовать в препаратах Метопимазина либо в виде продуктов разложения, либо в составе лекарственных препаратов как вспомогательных, исследовали в условиях анализа на разность оптической плотности около 355 нм. Следующие вещества дают нулевую разницу в абсорбции и, следовательно, не мешают анализу: метопимазина сульфоксид, а также ксантановая камедь (Родигель

23), аспартам, докузат натрия, декстран 70, маннитол (*вспомогательные вещества*).

Метод непрямого УФ-спектрофотометрического определения Метопимазина в виде сульфоксида оказался более надежным методом. Разработанный метод количественного определения позволяет определять Метопимазин в интервале концентраций 0,5-30 мкг/мл. Предел количественного определения, LOQ (10S), составляет 0,5 мкг/мл. Разработана новая спектрофотометрическая методика и продемонстрирована возможность количественного определения Метопимазина в субстанции и в таблетках Vogalene Lyoc 7,5mg. $RSD \leq 1,4 \%$; $(\bar{x}-\mu) 100 \%/ \mu < RSD$). μ - данные количественного определения, приведенные в Сертификате качества.

Табл. 3.1

**Результаты анализа таблеток Vogalene Lyoc 7,5 mg по
предлагаемой методике ($n = 5$; $P = 0,95$)**

Определяемое вещество/ - анализируемый препарат	Найдено ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), мг/табл.	RSD, %	Данные сертификата (μ *) мг на одну таблетку	$\frac{(\bar{x} - \mu)}{\mu} \cdot 100$ * (%)
Метопимазин/ – Vogalene Lyoc 7,5mg , 7,5 мг, No. 16;	7.45±0.10 (99.33±1.70 %)	1,38	7.50	– 0.67

* Данные официального метода по Fr Ph, μ

Таблица 3.2

**Результаты количественного определения содержания основного
вещества в субстанции API Метопимазина**

Масса навески субстанции Метопимазина, г	Найдено, содержание Метопимазина	Характеристики статистической обработки результатов P=0,95
	%	
0,01531 г	98,84	$\bar{x} = 98,05\%$ $(98.05 \pm 1.10) \% \text{ (отн.)}$ $S = 1,185$ $\Delta \bar{x} = 1,097$ $RSD = 1,21 \%$ $\delta^* = +0,05 \%$
	99,91	
	96,92	
	96,88	
	98,82	
	97,99	
	97,00	

*Расчет произведен по данным Сертификата анализа.

Согласно Сертификата анализа среднее значение содержания
в препарате Метопимазин составляло 98,0 %

Выводы к разделу 3

1. Впервые экспериментально разработан метод количественного определения Метопимазина с убедительными результатами при помощи дифференциальной спектрофотометрии, основанной на поглощении его сульфоксида;
2. Экспериментально установлен диапазон определяемой концентрации, соответствующей Закону Бугера-Ламберта-Бера;
3. Все результаты укладываются в математические расчеты.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Приведены физико-химические и фармакологические свойства, а также методы получения, качественного и количественного определения Метопимазина.
2. Сделан вывод, что процедурам прямой СФМ не хватает специфичности, на результаты могут влиять другие поглощающие ультрафиолетовое излучение вспомогательные вещества: красители и ароматизаторы или продукты окисления фенотиазиновых препаратов, которые представляют собой соответствующие сульфоксиды и сульфоны.
3. Рекомендованный метод дериватизационной спектрофотометрии с использованием пероксиуксусной кислоты в качестве дериватизирующего агента (окислителя) для анализа сиропа имеет серьезные недостатки: пероксиуксусная кислота является малоустойчивым соединением, а ее раствор, представляющий собой равновесную смесь перекиси водорода, уксусной кислоты и, собственно, пероксиуксусной кислоты в воде, имеет сильный раздражающий неприятный запах.
4. Установлено, что Метопимазин можно количественно определять в субстанции и таблетках по 7,5 мг непрямым спектрофотометрическим методом, основанном на светопоглощении сульфоксидного производного, полученного с помощью калий кароата.
5. Установлены спектральные характеристики продукта S-окисления Метопимазина с помощью KHSO_5 ; произведена идентификация продукта S-окисления Метопимазина с помощью метода УФ-спектрофотометрии.
6. Разработаны методики и показана возможность количественного определения Метопимазина в субстанции и таблетках по 7,5 мг методом не прямой спектрофотометрии с использованием в качестве окислителя калий кароата. $\text{RSD} \leq 1,4\%$.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. <https://en.wikipedia.org/wiki/Metopimazine>
2. Métopimazine <https://medzai.net/fr/substances/metopimazine-4674.php>
3. Elks J and Ganellin C. R., (ed) Dictionary of Drugs : Chemical Data Structures and Bibliographies. *Springer US Imprint*: Springer 1990. INSERT-MISSING-DATABASE-NAME
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4757-2087-7>. Accessed 20 Sept. 2022.
4. Budavari S. The Merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co., Inc.; 2006. p. 6149
5. Martindale KP. The complete drug reference In The extra pharmacopoeia. 34th ed., vol. 3. Royal Pharmaceutical Society; 2005. p. 1276.
6. Swiss Pharmaceutical Society (ed.). Index Nominum 2000: International Drug Directory. Taylor & Francis. 1415 p. ISBN 978-3-88763-075-1.
7. Morton I.K.; Hall Judith M. Concise Dictionary of Pharmacological Agents: Properties and Synonyms. *Springer Science & Business Media*. (6 December 2012), 342 p. ISBN 9789401144391. OCLC 1243535030.
8. Herrstedt J (September 1998). Chemotherapy-induced nausea and vomiting with special emphasis on metopimazine. *Danish Medical Bulletin*. 45 (4): 412–22. PMID 9777292.
9. Heckroth M, Luckett RT, Moser C, Parajuli D, Abell TL (April 2021). Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J Clin Gastroenterol*. 55 (4): 279–299. doi:10.1097/MCG.0000000000001485. PMC 7933092. PMID 33471485.
10. Bezin J., Noize P.. Antidopaminergic antiemetics and trauma-related hospitalization: A population-based self-controlled case series study. *Br J Clin Pharmacol*. (2021), 87 (3): 1303–1309. doi:10.1111/bcp.14510. ISSN 0306-5251. PMID 32737898. S2CID 220909387.
11. Croom, K.F., Keating, G.M. Metopimazine. *Am J Cancer* 5, 123–136

- (2006). <https://doi.org/10.2165/00024669-200605020-00006>
12. Clarke's isolation and identification of drugs. Second Edition. Edited by A. C. Moffatt. *Pharmaceutical Press*: London. 1986. 1699-1700 (1248 pp.)
 13. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 4th Edition Edited by A. C. Moffatt, M.D. Osselton. B. Widdop. *Pharmaceutical Press*: London. 2011. 1699-1700 (2609 pp.)
 14. Jacob, R. M.; Robert, J. G. German Patent No. DE1092476, 1959.
 15. Karicherla, V., Phani, K.. A Simple and Commercially Viable Process for Improved Yields of Metopimazine, a Dopamine D2-Receptor Antagonist. *Organic Process Research & Development*, (2017) 21 (5), 720–731. doi:10.1021/acs.oprd.7b00052
 16. Полюдек-Фабини Р. Органический анализ : пер. С. нем. / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. – Л. : Химия, 1981. – 624 с
 17. Jucker Fortschritte der Arzneimittelforschung / Progress in Drug Research / Progrès des recherches pharmaceutiques Том 5 з серії Progress in Drug Research Birkhäuser, 2013. 654 (Phenothiazine und Azaphenothiazine als Arzneimittel S. 269) ISBN 3034870477, 9783034870474
 18. Dusinsky, G. A new method for volumetric analysis of phenothiazine derivatives *Die Pharmazie* 13(8): 478-480 1958. ISSN/ISBN: 0031-7144. PMID: 13590920.
 19. Эшворт М. Р. Ф. Титриметрические методы анализа органических соединений методы прямого титрования, Перевод с английского Д. А. Крешкова Под редакцией и с дополнениями проф. А. П. Крешкова Издательство „Химия" Москва, 1968. 555 с.
 20. Pharmacopée Francaise. X-eme ed. Paris: L'ADRAPHARM; 1985 (Metopimazinum). 1837 p.
 21. Angelo H.R., Herrstedt J. High-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection for the simultaneous determination of metopimazine and its acid metabolite in serum. *J Chromatogr Biomed Appl* 1989;88:472-7 (J Chromatogr 496).

22. Metwally FH, Abdelkawy M. Development and validation of three stability indicating analytical methods for determination of metopimazine in pharmaceutical preparation. *Bull Fac Pharm Cairo Univ* 2006;44:1-15.
23. Gazy, A. A., Hassan, E. M.. Differential pulse cathodic voltammetric determination of floctafenine and metopimazine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, (2007) 43(4), 1535–1539. doi:10.1016
24. W. Darwish, Hany; A. Stability Indicating Spectrofluorimetric Analysis of Metopimazine by Signal Enhanced - Partial Least Squares Chemometric Models: A Comparative Study Authors Current Pharmaceutical Analysis, Volume 12, Number 3, 2016, pp. 234-243(10)
25. Davidson A. G. The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method *J. Pharmac. Pharmacol.* 1976. V.28, 11. 795-800 <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04059.x>
26. Personal communication with the QC laboratory of the Amriya Pharmaceutical Industries Co., Alexandria, Egypt.
27. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuzmicka L. Efficient Oxidizing Agents for Determination of 2,10-Disubstituted Phenothiazines *Anal. Sci.* 2005. 21(10). 1149-1153.
28. 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
29. Spiro M. The standard potential of the peroxosulphate/sulphate couple. *Electrochimica Acta.* 1979. 24 (3). 313-314. doi: 10.1016/0013-4686 (79) 85051-3.

ПРИЛОЖЕНИЯ



TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTINING
85 YILLIGIGA BAG'ISHLANGAN
"FARMATSEVTIKA SOHASINING BUGUNGI HOLATI:
MUAMMOLAR VA ISTIQBOLLAR"
MAVZUSIDAGI III XALQARO ILMIY-AMALIY ANJUMANI
MATERIALLARI

МАТЕРИАЛЫ III МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ,
ПОСВЯЩЁННОЙ 85-ЛЕТИЮ
ТАШКЕНТСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА
«СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ОТРАСЛИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

ABSTRACT BOOK OF THE 3RD INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE DEDICATED
TO THE 85TH ANNIVERSARY OF THE
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
"MODERN PHARMACEUTICS:
ACTUAL PROBLEMS AND PROSPECTS"



TOSHKENT - 2022

Продолжение приложения А

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

**THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTINING
85 YILLIGIGA BAG‘ISHLANGAN
“FARMATSEVTIKA SOHASINING BUGUNGI HOLATI:
MUAMMOLAR VA ISTIQBOLLAR”
MAVZUSIDAGI III XALQARO ILMIY-AMALIY ANJUMANI MATERIALLARI**

**МАТЕРИАЛЫ III МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ,
ПОСВЯЩЕННОЙ 85-ЛЕТИЮ
ТАШКЕНТСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА
«СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ:
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**

**ABSTRACT BOOK OF THE 3RD INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND
PRACTICAL CONFERENCE DEDICATED TO THE 85TH ANNIVERSARY OF THE
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
“MODERN PHARMACEUTICS: ACTUAL PROBLEMS AND PROSPECTS”**

**«IBN-SINO»
TOSHKENT – 2022**

✎ TAHRIR HAYATI ✎

Rais:

✎ Tibbiyot fanlari doktori K.S.Rizayev

A`zolari:

- ✎ N.S.Normaxamatov – kimyo fanlari doktori, katta ilmiy hodim
- ✎ M.T.Mullajonova – farmatsevtika fanlari nomzodi, dotsent

✎ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ✎

✎ Председатель:

Доктор медицинских наук Ризаев К.С.

Участники редколлегии:

- ✎ Доктор химических наук Нормакхаматов Н.С.
- ✎ Кандидат фармацевтических наук Муллажонова М.Т.

✎ EDITORIAL BOARD ✎

✎ Chairman:

Doctor of Medical Sciences Rizaev K.S.

Members of the editorial board:

- ✎ Doctor of Chemical Sciences Normakhamatov N.S.
- ✎ Candidate of Pharmaceutical Sciences Mullazhonova M.T.

Toshkent farmatsevtika instituti ilmiy Kengashining 2022 yil 02 noyabrdagi 3-sonli qarori bilan chop etishga tavsiya etilgan.

Рекомендовано к печати решением №3 Ученого совета Ташкентского фармацевтического института от 02 ноября 2022 года.

Recommended for publication by decision No.3 of the Scientific Council of the Tashkent Pharmaceutical Institute dated 02 november, 2022.

Приложение Б

МЕТОД СИНТЕЗА МЕТОПИМАЗИНА

Яременко В.Д., Блажеевский Н. Е., Мозговая Е.А., Мороз В. П., Бухлаль Мохамед
 Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, г. Харьков, Украина
 e-mail: elena.mozgovaya25@gmail.com

Метопимазин (INN, USAN, BAN) - проверенное противорвотное средство, одобренное и продаваемое в течение многих лет в Европе, Канаде и Южной Америке для лечения острых состояний под торговыми марками Nortrip, Vogalen. Не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не имеет центральных побочных эффектов и не связано с сердечно-сосудистыми побочными эффектами. По состоянию на август 2020 года метопимазин был перепрофилирован и дополнительно разрабатывается для использования в Соединенных Штатах для лечения гастропареза.

В 1959 году Джейкоб и др. сообщили о первом синтезе и процессе производства Метопимазина. Главными недостатками этого способа производства являются: трудности при работе с сильным основанием (NaNH_2) в крупномасштабном процессе; образование побочных продуктов из-за высокой основности NaNH_2 ; осложнения при удалении метаклорбензойной кислоты (побочный продукт, образующийся на стадии окисления).

Позже был разработан более эффективный, практичный и коммерчески жизнеспособный производственный процесс с чистотой $\geq 99,7\%$ и общим выходом 31% (состоит из четырех химических реакций и одной перекристаллизации) для активного фармацевтического ингредиента, называемого метопимазин. Разработка двух однореакторных методов *in situ* в настоящем синтетическом пути помогла улучшить общий выход 1 (31%) по сравнению с более ранними отчетами ($<15\%$). Впервые представлены данные о характеристиках АФИ (1), интермедиатов, а также возможных примесей. Ключевые технологические вопросы и задачи были эффективно и успешно решены.

Синтез целевого продукта Метопимазина (1) начинается с защиты соединения 2 с помощью хлористого ацетила, что обеспечивает получение соединения 3. Затем окисление соединения 3 с помощью оксона приводит к промежуточному соединению 4а с последующим селективным *in situ* восстановлением его с использованием Zn-молочной кислоты обеспечивает получение соединения 4 в одном реакторе. Снятие защиты и последующее *in situ* N-алкилирование соединения 4 в присутствии порошкообразных KOH с использованием дигалогенпропана в одном реакторе, обеспечивающем соединение 5. Наконец, конденсация соединения 5 с 4-пиперидин-карбоксамидом в присутствии K_2CO_3 обеспечивает получение окончательного продукта Метопимазина (1), как показано на Рис.

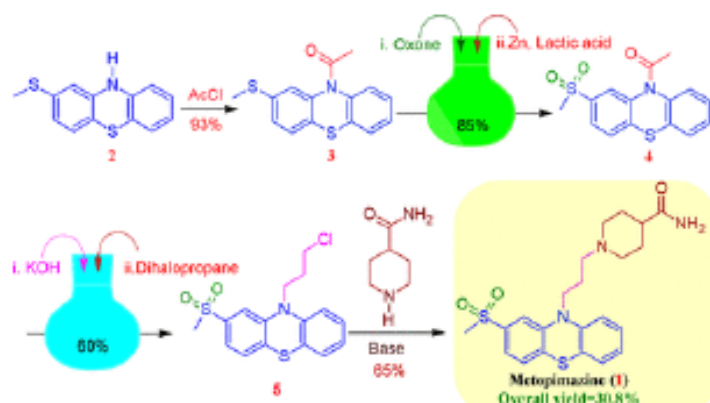


Рис. Схема усовершенствованного процесса синтеза Метопимазина

Продукт синтеза 1-(3-[2-(метилсульфонил)-10H-фенотиазин-10-ил]пропил)пиперидин-4-карбоксамид (1)-метопимазин: твердое вещество бледно-желтого цвета, выход. 65% (82 г), ДСК 189°C.

Основные преимущества метода синтеза: правильный синтетический маршрут, выборочная защита и снятие защиты, выбор подходящих реагентов, системы растворителей и оснований; хороший контроль примесей, связанных с технологическим процессом (общий выход = 30,8%).

Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Хімічний факультет, кафедра аналітичної хімії

**ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ
КИЇВСЬКОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ
СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ
2022**

**BOOK OF ABSTRACTS
KYIV CONFERENCE ON ANALYTICAL CHEMISTRY
MODERN TRENDS
2022**

26–28 жовтня 2022, Київ

Київ: Інтерсервіс 2022

УДК 543:005.745(082)
Т30



АКАДЕМІЯ НАУК
ВИЩОЇ ШКОЛИ УКРАЇНИ



Т30 **Збірка тез доповідей Київської конференції з аналітичної хімії: Сучасні тенденції 2022.** Наукове видання. – К.: Інтерсервіс. – 2022. – 140 с.

ISBN 978-966-999-298-7

Збірка містить матеріали Київської конференції з аналітичної хімії: Сучасні тенденції 2022. Розглянуто сучасні тенденції розвитку інструментальних методів аналізу, методів пробопідготовки, біохімічних методів, сенсорних і тест-систем, деякі аспекти застосування нано- та супрамолекулярних систем в аналітичній хімії, актуальні проблеми метрології, стандартизації та контролю якості, а також виклики, що постають перед аналітичною хімією в сучасних умовах.

Для науковців, викладачів, аспірантів, студентів.

ISBN 978-966-999-298-7

CONFERENCE COMMITTEE

The head: Doctor of Science, Assoc. Prof. **Oksana TANANAİKO**, Head of the Department of Analytical Chemistry of National Taras Shevchenko University of Kyiv

Scientific Committee:

Professor **Yulian Volovenko** (Ukraine)
Professor **Natalia KUTSEVOL** (Ukraine)
Professor **Yaroslav BAZEL** (Slovak Republic)
Professor **Alain WALCARIUS** (France)
Professor **Volodymyr ZAITSEV** (Brazil)
Senior Research Fellow **Oleg ZUI** (Ukraine)
Associate Professor **Serhii KULICHENKO** (Ukraine)
Associate Professor **Ruslan MARIYCHUK** (Slovak Republic)
Senior Research Fellow **Mykhailo MILYUKIN** (Ukraine)
Professor **Oleksandr NAZARENKO** (USA)
Senior Research Fellow **Halyna PSHYNKO** (Ukraine)
Professor **Vasyl SUKHAN** (Ukraine)
Professor **Michael GELINSKY** (Germany)
Dr. Chem. **Vladyslav LISNYAK** (Ukraine)

Organizing Committee

Department of Analytical Chemistry, Taras Shevchenko National University of Kyiv

Dr. **T. Keda**
Dr. **O. Trokhymenko**
Dr. **V. Verba**
Dr. **V. Doroschuk**
O. Zamotayev
Dr. **V. Klovak**
Dr. **S. Lelyushok**
Dr. **R. Linnik**
Dr. **N. Smyk**
Dr. **A. Trokhymenko**

STABILITY INDICATING SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DETERMINATION OF METOPIMAZINE IN PHARMACEUTICAL FORMULATION

M.Ye. Blazheyevskiy, M. Bouhlal, O.O. Mozgova

National University of Pharmacy,

61100, Kharkiv, Pushkinska str. 53; e-mail: elena.mozgovaya25@gmail.com

Metopimazine (MPZ) (1-[3-[2-(methylsulfonyl)-10H-phenothiazin-10-yl]propyl]-4-piperidinecarboxamide) [1] is a phenothiazine dopamine antagonist that acts as antiemetic with general properties similar to those of chlorpromazine. It is used in the management of nausea and vomiting.

A literature review has shown that there are methods for quantitative estimation of MPZ in the presence of its oxidative degradation products. An accurate, selective and sensitive stability-indicating high-performance thin layer chromatographic (HPTLC) method was developed for the MPZ determination in the presence of its degradation products, including the oxidative degradation product [2]. Three different simple, sensitive, selective and accurate stability indicating methods are adopted for the quantitative determination of Metopimazine (MPZ) in pharmaceutical preparation in the presence of its oxidative degradation product (MX): a spectrofluorimetric method which measures the native fluorescence of MPZ in the presence of MX at λ_{em} 505 nm upon excitation with λ_{ex} 336 nm applying in a finally processed equation over a concentration range 0.1 - 2 $\mu\text{g/ml}$; the second one is a second derivative D2 spectrophotometric method which allows determination of MPZ without the interference of MX at 270.5 nm using methanol as a solvent with obedience to Beer's law over a concentration range 1-16 $\mu\text{g/ml}$; the last method is a spectrodensitometric method, where MPZ is separated from MX on silica gel plates using chloroform: methanol (6: 4 v/v) as a mobile phase and UV detection of the separated bands at 265 nm over a concentration range of 0.4-1.4 $\mu\text{g/band}$ [3].

Any information about the simple and sensitive spectrophotometric method for determining MPZ in the presence of its oxidative degradation products was reported. Therefore, it was essential to develop a more straightforward and selective method for determining MPZ in the presence of its different oxidative degradation products.

An accurate, selective and sensitive stability-indicating indirect spectrophotometric method was developed for the determination of Metopimazine (MPZ) in the presence of its degradation products, including the oxidative degradation product (Metopimazine S-oxide).

The drug is determined by a difference spectrophotometric technique based upon the absorbance of its sulphoxide derivative relative to the absorbance of a solution of the underivatized drug. The sulphoxide derivative is formed rapidly and quantitatively at room temperature by adding the potassium caroate (potassium monoperoxysulfate) in the form of Oxone® (a triple compound $2\text{KHSO}_5\text{-KHSO}_4\text{-K}_2\text{SO}_4$). Oxone® has a longer shelf life than potassium peroxymonosulfate [4]. The difference absorbance of the solutions is proportional to the concentration of the phenothiazine drug in the preparation. It is specific for the intact drug in the presence of oxidative, colouring and flavouring agents, excipients and most co-formulated drugs. The UV spectroscopic

detection of the sulfoxide proved to be more robust and sensitive. The content of MPZ sulfoxide (MX) can be easily found in a blank test. The elaborated method allowed the determination of MPZ in the concentration range of 0.5–30 µg/mL.

The proposed method was applied for the analysis of MPZ in pure form and tablets of METOPIMAZINE oral lyophilizate 7.5 mg (VOGALENE LYOC) with an accuracy of mean percentage recovery of 99.80 ± 0.94 .

The selectivity of the proposed methods was checked using laboratory-prepared mixtures. They were successfully applied to the analysis of the pharmaceutical formulation containing MPZ with no interference from other dosage form additives.

The validity of the suggested procedures was further assessed by applying the standard addition technique, where the percentage recoveries obtained were following those given by the reference method.

Thus, the proposed method can be applied for routine analysis of MPZ pharmaceutical preparations.

1. Budavari S. The Merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co., Inc., 2006, p. 6149.
2. Naguib I.A., Abdelrahman M.M., Beni-Suef univ. j. basic appl. sci., 2014, 3(1), P. 52–62.
3. Metwally F.H., Abdelkawy M., Naguib I.A., Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ., 2006, 44, P. 1–15.
4. Crandall J.K., Shi Y.L., Burke C.P., Buckley B.R., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, NYC, USA: John Wiley & Sons, Ltd., 2001.

Продолжение приложения В

Київська Конференція з Аналітичної Хімії: Сучасні тенденції 2022

Авторський показник / Authors Index

Ablova U.	89	Hajiyeva S.	64
Aliev S.	42	Hashimova E.	89
Alieva K.	70	Herzog G.	98
Askerova Z.	67	Huseynova G.	40
Asmolov V.E.	14	Huseynov Q.	64
Avaliani M.A.	36	Iavich P.	65
Bahmanova F.N.	69	Imnadze N.	44
Balanenko A.D.	68	Jikidze V.	65
Bamovi N.V.	36	Kabatskaya P.I.	102
Bejanidze I.	52	Keda T.Ie.	99
Blazheyevskiy M.Ye.	10	Kereselidze M.	46
Bolkvadze N.	57	Kilasonia N.	50, 54
Bouhlal M.	10	Kilian D.	95
Chagelishvili V.A.	36	Kislova S.	100
Chikovani K.K.	36	Kobadze T.	44
Chiragov F.	38, 58, 69, 89	Kozenko V.I.	99
Danelia N.	50	Kriklya N.N.	102
Davitadze N.	52	Kuliev K.	40, 42, 67, 70
de Poulpiquet A.	97	Kurkhuli M.	46
Dubenska L.O.	18	Kyrpel T.	97
Dushna O.M.	18	Labyak O.V.	61
Edilshvili T.	44	Leontiev D.A.	14
Etienne M.	96	Lisnyak V. V.	127, 131
Eyyubova E.	38	Lochoshvili D.	50, 54
Gajdar J.	96	Lojou E.	97
Gasiunaite A.	95	Lomaia L.	43
Gegeshidze M.	54	Makeiev A.M.	99
Gegeshidze N.	46	Mamiseishvili M.	44
Gelinsky M.	95	Mammadov P.	48
Gelovani N.	35, 43, 54	Maqarramov A.	64
Ghughunishvili D.	43	Mardanova V.	58, 64
Giorgadze T.	57	Mariychuk R.	104, 127, 131
Giorgishvili E.	35	Mazurenko Ie.	97
Giudici-Ortoni M. T.	97	Milyukin M.V.	76
Goderdzishvili I.	43	Mozgova O.O.	10
Gryzodub O.I.	14	Myroniak M.O.	61
Gvelesiani I.	43	Nabieva J.A.	58

Продолжение приложения В

Наукове видання

Збірка тез доповідей
КИЇВСЬКОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ
СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ 2022

Макетування: Линник Р.П.

Тези пройшли рецензування членами наукового комітету конференції.
All abstracts were reviewed by members of the scientific committee of
the conference.

Підписано до друку 18.11.2022 р.
Формат 60х84/16. Друк офсетний
Гарнітура Arial. Умов. друк. арк.: 8.1
Наклад прим.: 300. Замовлення № 1811/22

Видавець: ТОВ «НВП «Інтерсервіс»
м. Київ, вул. Бориспільська, 9
Свідоцтво: серія ДК № 3534 від 24.07.2009 р.

Виготовлювач: СПД Андрієвська Л. В.
м. Київ, вул. Бориспільська, 9
Свідоцтво: серія В03 № 919546 від 19.09.2004 р.



**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**



Продолжение приложения Г

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

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

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.

Blazheyevskiy Mykola

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

Kryskiy Liubomyr

PhD, Pharm. D, Associate Professor,
Department of Pharmaceutical Chemistry,

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,

Bouhlal Mohammed

Student, National University of Pharmacy

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF METOPIMAZINE USING S-OXIDATION WITH CAROATE

Metopimazine (MPZ) is a phenothiazine derivative with dopamine D2-receptor antagonist propriety [1], which presents an antiemetic activity and is used to treat nausea and vomiting [2, 3]. The chemical structure of MPZ (1-(3-[2-(methylsulfonyl)-10H-phenothiazin-10-yl]propyl)-4-piperidinecarboxamide) is represented in Fig. 1 [4].

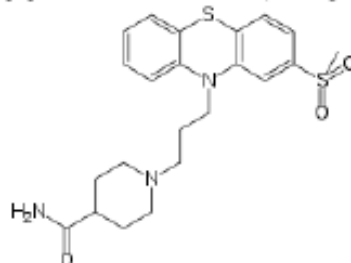


Fig. 1 Chemical structure of MPZ

It is marketed in Europe, Canada, and South America [5]. As of August 2020, metopimazine has been repurposed and is additionally under development for use in the United States for the treatment of gastroparesis [6]. Reviewing literature in hand; few methods have been reported for quantitative estimation of MPZ including pharmacopeial non aqueous titrimetric method (Pharmacopée Française, 1985), HPLC method for analysis of MPZ in human plasma in presence of its acid metabolite [7], TLC densitometric method for determination of MPZ in pure and dosage form in presence of its oxidative degradation product [8] and differential pulse voltammetric method for determination of MPZ and floctafenine [9]. Accurate, selective and sensitive thin layer chromatographic (HPTLC) method was developed and validated for determination of MPZ in presence of its oxidative degradation products [10].

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

A method is suggested for the rapid determination of MPZ in a pure and dosage form. The drug is determined by a difference spectrophotometric technique based upon the absorbance of the sulfoxide derivative of the drug relative to the absorbance of a solution of the underivatized drug. The sulfoxide derivative is formed rapidly and quantitatively at room temperature by the addition of the potassium caroate (potassium monoperoxysulfate in the form of «Oxone», which is a triple compound $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$. Oxone has a longer shelf life than potassium peroxymonosulfate [11]. The difference absorbance of the solutions is proportional to the concentration of the phenothiazine drug in the preparation and is specific for the intact drug in the presence of oxidative and 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 MPZ in the concentration range of 1-40 $\mu\text{g/mL}$. A new spectrophotometric technique was developed and the possibility of quantitative determination of MPZ in bulk drug and in tablets Vogalène® LYOC® 7.5 mg (TEVA) was demonstrated. $\text{RSD} \leq 1,7\%$ ($n=5$; $P=0.95$). $(\bar{X} - \mu) 100\% / \mu < \text{RSD}$), where μ is certificate data.

References

1. Martindale KP. The complete drug reference In The extra pharmacopoeia. 34th ed. vol. 3. Royal Pharmaceutical Society; 2005. p. 1276.
2. I.K. Morton; Judith M. Hall (6 December 2012). Concise Dictionary of Pharmacological Agents: Properties and Synonyms. Springer Science & Business Media. pp. 180—. ISBN 9789401144391. OCLC 1243535030
3. Herrstedt J (September 1998). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting with special emphasis on metopimazine". Danish Medical Bulletin. 45 (4): 412–22. PMID 9777292.
4. Budavari S. The Merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co., Inc.; 2006. p. 6149. Elks, ed. (14 November 2014). The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data Structures and Bibliographies. Springer. pp. 817.
5. Swiss Pharmaceutical Society (2000). Swiss Pharmaceutical Society (ed.). Index Nominum 2000: International Drug Directory. Taylor & Francis. pp. 683. ISBN 978-0-88763-075-1.
6. Heckroth M, Luckett RT, Moser C, Parajuli D, Abell TL (April 2021). "Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update". J Clin Gastroenterol. 55 (4): 279–299.
7. Angelo HR, Herrstedt J, Joergensen M. High-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection for the simultaneous determination of metopimazine and its acid metabolite in serum. J Chromatogr Biomed Appl 1989; 88:472e7 (Chromatogr 496)
8. Metwally FH, Abdelkawy M, Naguib IA. Development and validation of the stability indicating analytical methods for determination of metopimazine pharmaceutical preparation. Bull Fac Pharm Cairo Univ 2006; 44:1e15.
9. Gazy AA, Hassan EM, Abdel-Hay MH, Belal TS. Differential pulse cathodic voltammetric determination of floctafenine and metopimazine. J Pharm Biomed Anal 2007; 43:1535e9.
10. Naguib, I. A., & Abdelrahman, M. M. (2014). Stability indicating HPTLC method for determination of Metopimazine in pharmaceutical formulation and human plasma. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 3(1), 52–62.
11. Crandall, Jack K.; Shi, Yian; Burke, Christopher P.; Buckley, Benjamin R. (2001) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/047084289x.rp246.pub3.

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 медицинской химии

Степень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация

Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ

Заведующая кафедры

Лина ПЕРЕХОДА

(Имя ФАМИЛИЯ)

«22» августа 2022 года

ЗАДАНИЕ

НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мохаммеда БУХЛАЛЬ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка методики спектрофотометрического определения метопимазина по поглощению продукта окисления оксоном»

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

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

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

3. Исходные данные к квалификационной работе: литературные данные и фармакопейные статьи по субстанции Метопимазина, таблеткам «Vogalene Lyos» по 7,5 мг; методы идентификации указанной субстанции и методы количественного определения; исходные данные по калий кароату, оксону.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые нужно разработать): изучить спектрофотометрические характеристики Метопимазина сульфоксида, полученного с помощью KHSO_5 ; установить оптимальные условия количественного определения, разработать методики количественного определения Метопимазина в субстанции и таблетках «Vogalene Lyos» 7,5 мг методом дифференциальной спектрофотометрии с помощью Оксона, вполнить статистическую обработку результатов анализа.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 2, рисунков – 8, литературных источников - 29.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

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

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

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Свойства, применение и методы анализа метопимазина (литературный обзор)	сентябрь-октябрь 2022	выполнено
2	Приготовление растворов, методики анализа, обоснование выбора метода исследования	сентябрь-октябрь 2022	выполнено
3	Изучение спектральных характеристик продукта S-окисления, установление оптимальных условий количественного взаимодействия	ноябрь-декабрь 2022	выполнено
4	Разработка методики количественного определения метопимазина в таблетках «Vogalene Lyos» по 7,5 мг методом дифференциальной спектрофотометрии. Статистическая обработка результатов анализа	декабрь-январь 2023	выполнено
5	Оформление работы	февраль-апрель 2023	выполнено
6	Подача работы в ГЭК	апрель 2023	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Мохаммед БУХЛАЛЬ

Руководитель квалификационной работы _____ Виталий ЯРЕМЕНКО

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

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

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі медичної хімії			
Бухлаал Мохаммед	Розроблення методики спектрофотометричного визначення метопімазину за поглинанням продукту окиснення оксоном	доц. Яременко В.Д. Development of a method for the spectrophotometric determination of metopimazine based on the absorption of the oxidation product by oxon	проф. Колісник С.В.

Підстава: подання від кафедри, згода ректора

Ректор

Вірно, Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112626 від « 26 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бухлал Мохаммед, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розроблення методики спектрофотометричного визначення метопімазину за поглинанням продукту окиснення оксоном / Development of a method for the spectrophotometric determination of metopimazine based on the absorption of the oxidation product by oxon», 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

10%

25%

ОТЗЫВ

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

Мохаммеда БУХЛАЛЬ

на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения метопимазина по поглощению продукта окисления оксоном»

Актуальность темы. Метопимазин – проверенное противорвотное лекарственное средство из группы производных фенотиазина, одобренное и продаваемое во многих странах для лечения острых состояний под торговыми марками Nortrip и Vogalene. Французская Фармакопея для определения Метопиазина в субстанции рекомендует использовать метод ацидиметрического титрования в неводной среде, в то время как анализа сиропа Vogalene® применяют метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на измерении светопоглощения продукта, образующегося после добавления раствора перуксусной кислоты.

В общем аналитические методики количественного определения Метопимазина не вполне совершенны: требуют использование неустойчивых реагентов и токсичных растворителей, что нарушает основные принципы «зеленой химии».

Поэтому актуальной задачей является разработка новых более простых, достаточно избирательных и точных методик количественного определения Метопимазина в лекарственных препаратах методом дифференциальной (разностной) спектрофотометрии с использованием новых аналитических реагентов.

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

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

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

Научный руководитель
«05» квітня 2023 р.

Виталий ЯРЕМЕНКО

РЕЦЕНЗИЯ

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

Мохаммед БУХЛАЛЬ

на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения метопимазина по поглощению продукта окисления оксоном»

Актуальность темы. Метопимазин – известное противорвотное лекарственное средство из группы производных фенотиазина, одобренное и продаваемое во многих странах мира для лечения острых состояний. Французская Фармакопея для определения Метопиазина в субстанции предложила использовать метод ацидиметрии в неводной среде, в то время как анализа сиропа Vogalene® рекомендует применять метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на измерении светопоглощения продукта, образующегося после окисление его раствором перуксусной кислоты.

Обзор литературы показывает, что в общем аналитические методики количественного определения Метопимазина не вполне совершенны, требуют использования, получаемого *in situ*, неустойчивого окислителя – раствора перуксусной кислоты, а также токсичных растворителей.

Поэтому актуальной задачей является разработка новых достаточно избирательных и отвечающих требованиям принципу «зеленая химия» методик количественного определения Метопимазина в лекарственных препаратах методом непрямой спектрофотометрии с использованием новых аналитических реагентов.

Теоретический уровень работы. Достаточно высокий, на основании результатов исследования спектрофотометрических характеристик продукта S-оксидирования Метопимазина с использованием Оксона оптимизированы условия выполнения анализа.

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

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Предложенные методики количественного определения Метопимазина в субстанции API Метопимазина и таблетках «Vogalene Lyos» 7,5 мг методом дифференциальной спектрофотометрии с применением оксона как аналитического реагента могут быть использованы для разработки АНД на лекарственные препараты, а также в практике государственных лабораторий по контролю качества лекарственных средств и центральных заводских лабораторий фармацевтических предприятий.

Недостатки работы. Очень детально описаны фармакопейные методики анализа.

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

Рецензент _____

проф. Сергей КОЛЕСНИК

«10» апреля 2023 г.

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

ПРИСУТНІ:

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету підготовки іноземних громадян, Фм18(5.0д)ин-04 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Мохаммеда БУХЛАЛЬ на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения метопимазина по поглощению продукта окисления оксоном».

СЛУХАЛИ:

доповідь здобувача вищої освіти факультету підготовки іноземних громадян, Фм18(5.0д)ин-02 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Мохаммеда БУХЛАЛЬ на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения метопимазина по поглощению продукта окисления оксоном», керівник - доцент кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Віталій ЯРЕМЕНКО.

УХВАЛИЛИ:

рекомендувати кваліфікаційну роботу Мохаммеда БУХЛАЛЬ до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Мохаммед БУХЛАЛЬ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Разработка методики спектрофотометрического определения метопимазина по поглощению продукта окисления оксоном».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Віталій ЯРЕМЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена

в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, проф.

_____ / Олег ШПИЧАК