

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Національний фармацевтичний університет

# **ФАРМАЦІЯ УКРАЇНИ. ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ**

Матеріали  
VII Національного з'їзду фармацевтів України

(Харків, 15–17 вересня 2010 року)

У двох томах  
Том 1

Харків  
2010

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АЛКІЛЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ФЕНТІАЗИНУ МЕТОДОМ СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРІЇ У ВИГЛЯДІ S-ОКСИДІВ

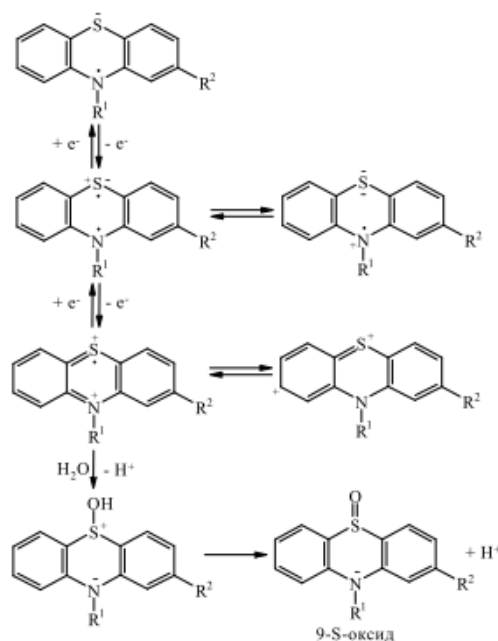
Блажеєвський М.С., Шлюсар О.І.\*, Александрова Д.І.\*\*

Національний фармацевтичний університет,

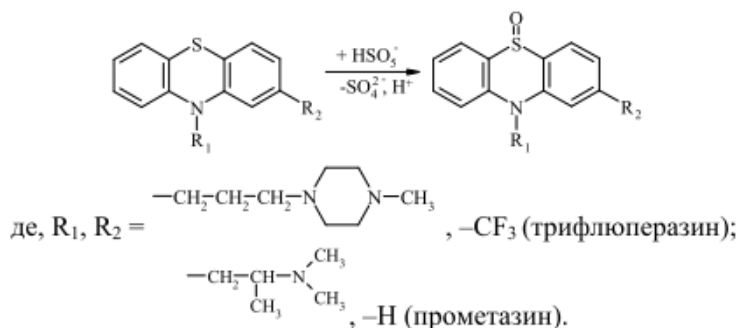
Буковинський державний медичний університет\*,

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України\*\*

N<sub>10</sub>-алкілзаміщені похідні фентіазину (добензтіазину) належать до антипсихотичних (нейролептичних), а також антигістамінних засобів і знаходять широке застосування для лікування шизофренії, психозів та інших паталогічних станів. За структурою замісника при N<sub>10</sub> нейролептики ряду фентіазину поділяють на такі, що містять аліфатичний радикал (аміназин, тизерцин та ін.), піперидиновий (сонапакс та ін.) та піперазиновий фрагменти (трифтазин (трифлюоперазин), етаперазин, фторфеназин та ін.). Фармакологічний ефект головним чином залежить від будови радикалу при N<sub>10</sub>: нейролептики (аміназин, трифтазин) містять три атома карбону у головному ланцюзі аліфатичного фрагмента, а виявляючий антигістамінну дію дипразин (прометазин) – два. Основним нормативним методом кількісного визначення індивідуальних препаратів є кислотно-основне титрування у неводному середовищі. Відомі також інші способи кількісного визначення: алкаліметрія за залишком зв'язаної хлоридної кислоти, екстракційна фотометрія (за взаємодією препаратів як слабких основ з кислотними індикаторами), а також інші фізико-хімічні методи такі як спектрофотометрія, ВЕРХ. Кількісне визначення препаратів в лікарських формах (драже, таблетках, розчинах для ін'єкцій) здійснюють за допомогою різноманітних фізико-хімічних методів (ВЕРХ, УФ-спектрофотометрії), а також церійметрично. Найбільш важливою властивістю препаратів цієї групи є надзвичайно легка здатність як *in vivo*, так *in vitro* окиснюватися. Розчини для ін'єкцій стабілізують додаванням антиоксидантів (суміш натрій сульфїту, натрій метабісульфїту, кислоти аскорбінової), що сильно ускладнює виконання аналізу їх методом прямої УФ-спектрофотометрії. Процеси окиснення складні, перебігають за схемою (рис.1). Висока біологічна активність похідних фентіазину, а також їх лабільність вимагає розробки достатньо чутливих та вибіркових методів їх аналізу у лікарських препаратах та біологічних об'єктах, наприклад методом флуориметрії. Однак наявні в літературі відомості стосовно флуоресцентних властивостей даної групи лікарських засобів вельми обмежені, а іноді суперечливі. Так, згідно Малахової та Сенова фентіазини володіють слабкою власною флуоресценцією, і для здійснення аналізу вимагається, щоб препарат був попередньо окиснений. В той же час інші автори вважають флуориметрію найбільш точним методом аналізу фентіазинів, особливо у присутності продуктів деструкції. Крім того, відомо, що на флуоресценцію (ФЛ) похідних фентіазину чинить вплив природа розчинника. Як об'єкти дослідження були вибрані трифлюоперазину гідрохлорид та прометазину гідрохлорид, а також їх відповідні S-оксиди. S-оксиди трифлюоперазину та прометазину одержували за попередньо опрацьованими нами методиками. Чистоту одержаних продуктів окиснення контролювали методом ВЕРХ. Спектри збудження та ФЛ реєстрували при 20°C на спектрофлуориметрі Cary Eclipse (Varian) із ксенонною жарівкою 150 W. Усі спектри коректували за стандартним зразком родаміну В. Калібровку та запис спектрів ФЛ здійснювали не менше 3-5 разів, усереднювали і віднімали середній спектр очищених розчинників. УФ/ВИД спектри світлопоглинання реєстрували за допомогою спектрофотометра UV 2401 PC фірми Shimadzu. Вивчали ФЛ властивості похідних фентіазину у метанолі, етанолі та воді.



Встановлено, що у порівняльних умовах ФЛ S-оксидів значно сильніша, ніж така відповідних нативних похідних фентіазину. Найвища інтенсивність ФЛ для обох досліджуваних похідних спостерігалась у водному розчині. На підставі одержаних результатів розроблені прості та чутливі методики спектрофлуориметричного визначення лікарських речовин трифлюперазину гідрохлориду та прометазину гідрохлориду у вигляді відповідних S-оксидів у водному середовищі. Методики засновані на утворенні інтенсивно флуоресціюючих продуктів S-окиснення при взаємодії похідних фентіазину з калій гідрогенпероксомоносульфатом (Оксоном<sup>®</sup>):



До водного розчину проби (1,00 мл) додавали 1,00 мл 0,005 моль/л розчину Оксону, доводили до 10,0 мл водою, витримували декілька хвилин і вимірювали інтенсивність ФЛ одержаного розчину. Лінійність градувальних графіків для трифлюперазину гідрохлориду та прометазину гідрохлориду зберігалась в інтервалі 0,05 – 5,0 мкг/мл ( $I_{\text{фл}}=192,31c+2,8$ ,  $r=0,999$ ) та 1–12 мкг/мл ( $I_{\text{фл}}=65,73c$ ,  $r=0,996$ ) відповідно. Оптимізовані положення максимуму збудження ( $\lambda_{\text{зб}}$ ) та максимуму емісії ( $\lambda_{\text{ем}}$ ) знаходилися при  $\lambda_{\text{зб}}=274$  нм/  $\lambda_{\text{ем}}=407$  нм та  $\lambda_{\text{зб}}=317$  нм/  $\lambda_{\text{ем}}=382$  нм для трифлюперазину і прометазину відповідно. Опрацьовані методики використані для визначення трифлюперазину гідрохлориду та прометазину гідрохлориду у лікарських препаратах та біологічних об'єктах.

Деякі питання застосування тесту розчинення для розробки та контролю якості лікарських засобів з пролонгованим вивільненням Асмолова Н.М., Поліщук О.В. Мінкова М.А.....	126
Розділення та ідентифікація протиепілептичних засобів Багуля О.В., Бондар В.С.....	128
Ідентифікація антидепресанту циталопраму за допомогою тонкошарової хроматографії, УФ-спектроскопії та хімічних реакцій Баюрка С.В., Бондар В.С., Болотов В.В., Карпушина С.А., Степаненко В.І.,Погосян О.Г.	129
Кисневе число як показник якості фітопрепаратів на основі жирних та ефірних олій Блажеєвський М.Є., Агафонов О.М.....	130
Кількісне визначення амоксициліну тригідрату в лікарських формах кінетичним методом Блажеєвський М.Є., Карпова С.П. ....	131
Кількісне визначення алкілзаміщених похідних фентіазину методом спектрофлуориметрії у вигляді S-оксидів Блажеєвський М.Є., Шлюсар О.І., Александрова Д.І. ....	133
Кольорові реакції і тонкошарова хроматографія кетотифену Болотов В.В., Ахмедов Е.Ю., Мирошніченко Ю.О. ....	135
Розробка методів ідентифікації клопідогрелю, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу Бондар В.С., Аносова Л.С.....	137
Кількісне визначення ніфедипіну методом хемілюмінесценції Бондаренко Н.Ю., Блажеєвський М.Є., Тимошик Ю.В.....	138
Порівняльні дослідження кількісного визначення низькомо-лекулярних гепаринів поляриметричним та біологічним методами Борщевська М.І., Шевіна В.Л., Омельченко І.О.....	139
Валідація методики ідентифікації стрептоциду розчинного в аптечній лікарській формі Бочкарьова А.Ю., Євтіфеева О.А., Георгіянц В.А. ....	140
Визначення констант стійкості мідних комплексів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот та їх зв'язок з біологічною дією Бризицький О.А., Свечнікова О.М., Ісаєв С.Г., Павлій О.О.....	141
Спектрофотометричне визначення цефуроксиму у порошку для приготування ін'єкційного розчину за реакцією з крезоловим червоним Бурлака Ю.В., Портна К.П., Тарханова О.О., Васюк С.О. ....	143
Практика впровадження короткотривалих циклів тематичного удосконалення в період між передатестаційними циклами Ветютнева Н.О.,Тодорова В.І., Пилипчик Л.Б., Марусенко Н.А., Скибюк А.В. ....	144
Методи дослідження тимолептиків Винокурова Т.С., Буряк В.П. ....	145
Розробка та валідація методики кількісного визначення супровідних домішок методом верх у субстанції фенсукцинала Губаревич І.Г., Нікішина Л.Є., Комарова Ю.А., Леонтєв Д.А., Циблієва Н.О., Гризодуб А.І. ....	146
Разработка газо-хроматографического метода обнаружения и определения кетамина в биологическом материале Гузенко Н.В., Петюнин Г.П. ....	147
Розробка методики хроматографічного визначення кетоконазолу Гусаров В.І., Половко Н.П., Губарь С.М., Коваленко С.М. ....	148