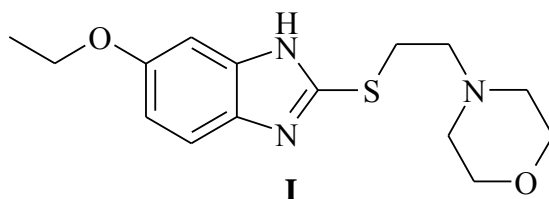


# ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АФІ ФАБОМОТИЗОЛ

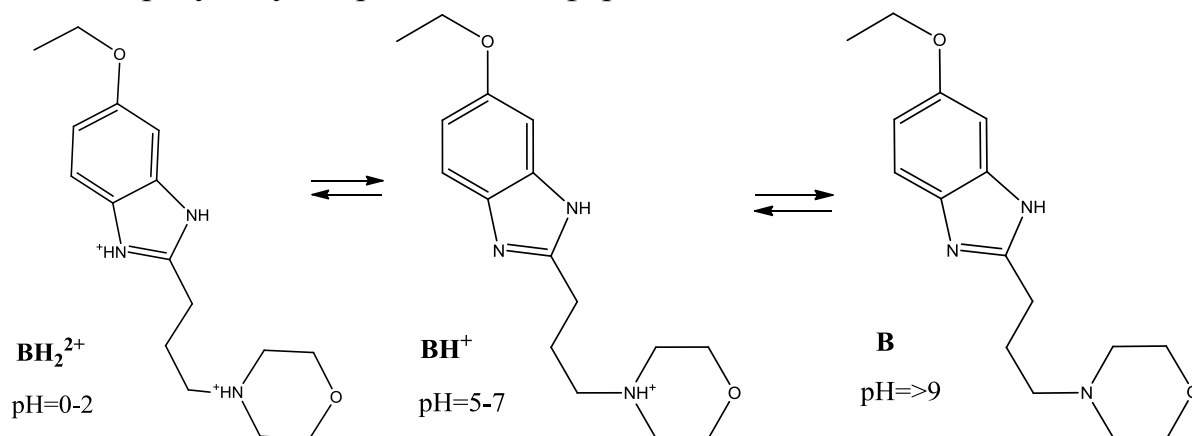
Валентірова Є. Ю., Кірієнко А. В., Ведута В. В.,  
Федько Н. Ф., Александрова О. І.

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,  
м. Одеса, Україна

АФІ анксиолітичного препарату Фабомотизол (**I**) – це порошкоподібна речовина з дрібнокристалічною структурою, з окремими кристалами у формі голчастих призм розміром від 20 до 50 мкм, які сильно агломеровані.



В рамках дослідження описані фізико-хімічні властивості АФІ Фабомотизолу, такі як розчинність, константи іонізації протолітичних форм та ліпофільність. Також проведено аналіз кристалів та описані коливальні спектри сполуки [1]. Теоретично проаналізовано реакційну здатність АФІ Фабомотизолу, вивчено можливість його гідролізу та окислення. За допомогою методу потенціометричного титрування визначено протолітичні константи іонізації АФІ Фабомотизолу у водно-метанольному розчині при 22°C:  $pK_1 = 4.62 \pm 0.01$  та  $pK_2 = 6.77 \pm 0.11$ . Встановлено, що при рН розчину від 0 до 2 вся речовина існує у повністю протонованій формі  $BH_2^{2+}$ ; в інтервалі рН від 5 до 7 – у формі  $BH^+$ ; при рН > 9 переважно перебуває у депротонованій формі **B**.



Проведено дослідження щодо хімічної стабільності субстанції в різних розчинах. Показано, що Фабомотизол є досить стабільним під час термічної обробки у розчинах ДМФА, ацетонітрилу, етилового спирту, 0,1М гідроксиду натрію, 0,1М кислоти хлористоводневої, сульфату заліза (II) та сульфату міді(II)

(до 10% продуктів деградації). Однак, виявлено, що Фабомотизол є нестійким у розчині перекису водню (від 20% до 30% продуктів деградації). Показано, що у твердому вигляді Фабомотизол піддається фотохімічній деструкції під впливом УФ-випромінювання (в діапазоні довжин хвиль від 205 нм до 315 нм) та питомої потужності потоку 200 Вт·ч/м<sup>2</sup> впродовж 20 годин), утворюючи 5-етокси-1*H*-бензімідазол-2-тіол у кількості близько 0,5%. Також виявлено, що при термічному впливі на порошок субстанції при 120°C протягом 1,5 годин Фабомотизол піддається термохімічній деструкції, утворюючи продукти розкладання у сумарній кількості близько 3,6%. Проведене дослідження стабільності субстанції показало, що Фабомотизол залишається стійким при температурі 90°C протягом 24 годин. Однак накопичення продуктів деградації спостерігається з помітною швидкістю при температурах 100°C та вище. Основними продуктами розкладання субстанції при термічному впливі є 5-етокси-1*H*-бензімідазол-2-тіол та 4-етенілморфолін. Енергія активації термічної деградації субстанції Фабомотизол, оцінена за рівнянням Арреніуса, становить 187±10 кДж/моль.

Також виявлено, що субстанція АФІ Фабомотизол є досить гігроскопічною. Так, при експозиції зразка у відкритому вигляді при відносній вологості у приміщенні 55% (23°C) спостерігається інтенсивне поглинання парів води до 6.1% у перші 5 годин, а згодом вміст води у зразку збільшується до 6.5% впродовж наступних 22 годин. Під час експозиції зразка АФІ Фабомотизолу у закритій камері при відносній вологості 85% (23°C) спостерігається інтенсивне поглинання парів води до 10% впродовж перших 3 годин, а у наступні 17 годин вміст води у зразку збільшується до 13,5%. Характер сигналів на термограмах ДСК зразків Фабомотизолу з різним вмістом води дозволяє припустити, що вода в субстанції Фабомотизол зв'язується з речовиною в гідратованій формі, при цьому можливе утворення як моногідрату (теоретичний вміст H<sub>2</sub>O 4,52%), так і дигідрату (теоретичний вміст H<sub>2</sub>O 8,65%).

### Література

1. Fabomotizole hydrochloride, in: Martindale: The Complete Drug Reference, 38th Edition, Pharmaceutical Press, London 2014. S. 1073
2. P.O.Bochkov, A.A.Litvin, G.B.Kolyvanov, A.O.Viglinskaya, V.P.Zherdev, E.V.Blynskaya, K.V. Alekseev Pharmacokinetic evaluation of afobazole pharmaceutical composition with modified release, Eksp. Klin. Farmakol. 2015;78(3):27–9.