

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА
Факультет хімії та фармації
Кафедра аналітичної та токсикологічної хімії

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти Магістр

**«Спектрофлуориметричне визначення алімемазину тартрату з
оксоном в лікарських препаратах»**

«Spectrofluorometric determination of alimemazine tartrate with oxone in pharmaceuticals»

Виконала: здобувачка денної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітня програма «Фармація»

Міненко Аліна Ярославівна

Керівник: к.х.н., доц. Денис СНИГУР

(підпис)

Рецензент: к.х.н., доц. Надія ФЕДЬКО

(підпис)

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
аналітичної та токсикологічної хімії
№ ____ від ____ 2025 р.

Захищено на засіданні ЕК №_____
протокол № ____ від ____ 2025 р.

Оцінка ____ / ____ / ____
(за національною шкалою / за шкалою ECTS / бали)

Завідувач кафедри

(підпис) к.х.н., доц. Тетяна ЩЕРБАКОВА

Голова ЕК

(підпис) дмед.н., проф. Олександр НЕФЬОДОВ

РЕФЕРАТ

Представлену кваліфікаційну роботу на здобуття ступеня вищої освіти «магістр» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» виконано на базі кафедри аналітичної та токсикологічної хімії Одеського національного університету імені І.І. Мечникова та присвячено розробці методики спектрофлуориметричного визначення алімемазину тартрату. Представлена кваліфікаційна робота є частиною досліджень, які виконуються в межах науково-дослідної теми кафедри № 323 «Розробка та удосконалення комбінованих методів контролю якості фармацевтичних препаратів, продуктів харчування та об'єктів навколишнього середовища» (№ держ. реєстрації 0122U00230).

Мета роботи: розробка нової простої та чутливої методики спектрофлуориметричного визначення алімемазину тартрату в фармацевтичних препаратах.

В результаті даної роботи розроблено методику спектрофлуориметричного визначення алімемазину тартрату в фармацевтичних препаратах.

Можлива область застосування: нові аналітичні методики контролю якості фармацевтичних препаратів.

Ключові слова: спектрофлуориметрія, спектрофотометрія, окисно-відновні реакції, алімемазин тартрат, фармацевтичний аналіз.

Кваліфікаційна робота складається з: 51 стор. машинописного тексту, 7 рисунків, 2 таблиць та 64 використаних джерел літератури.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Алімемазин. Загальна характеристика.....	7
1.2. Методи кількісного визначення алімемазину тартрату	11
1.3. Спектрофлуориметрія у фармацевтичному аналізі.....	17
 РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	 21
2.1. Застосовані реактиви та апаратура	21
2.2. Методики проведення експерименту	22
2.2.1. Методика стандартизації розчину оксону	22
2.2.2. Дослідження світлопоглинання розчинів алімемазину тартрату та продукту його окиснення.....	23
2.2.3. Дослідження умов збудження та реєстрації флуоресценції продукту окиснення алімемазину тартрату	23
2.2.4. Дослідження впливу кислотності середовища на інтенсивність флуоресценції продукту окиснення алімемазину тартрату	24
2.2.5. Дослідження впливу кількості Оксону на інтенсивність флуоресценції продукту окиснення алімемазину тартрату	24
2.2.6. Методика визначення вмісту алімемазину тартрату в фармацевтичних препаратах	24
2.2.7. Математична обробка результатів вимірювання	25

2.3.	Результати та їх обговорення.....	28
2.3.1.	<i>Спектральні характеристики продукту окиснення алімемазину тартрату Оксоном.....</i>	<i>28</i>
2.3.2.	<i>Оптимальні умови окисно-відновної взаємодії алімемазину тартрату з Оксоном.....</i>	<i>32</i>
2.3.3.	<i>Спектрофлуориметричне визначення алімемазину тартрату в фармацевтичних препаратах.....</i>	<i>36</i>
ВИСНОВКИ		44
ДЖЕРЕЛА ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ		45
ДОДАТКИ		

ВСТУП

В останні десятиліття намітилася тенденція до зростання поширеності психогенних захворювань, таких як неврози та інші захворювання зі слабо вираженими розладами психічної діяльності, виникнення, перебіг, компенсація і декомпенсація яких визначаються в основному психогенними факторами. Серед препаратів, що застосовуються для лікування таких захворювань, свою ефективність показав Алімемазину тартрат (АЛЗ). Вперше препарат був синтезований в 1958 році у Франції. Належить до аліфатичних похідних фенотіазину. За хімічною структурою він близький до прометазину і левомепромазину. Від прометазину відрізняється наявністю додаткової метиленової групи (CH_2) в бічному ланцюгу, а від левомепромазину - відсутністю групи OSN_3 в положенні 2 фенотіазинового ядра.

Алімемазин (*торгові назви Терален, Тераліджен*) - антипсихотичний препарат, який має антигістамінну, спазмолітичну, дофаміноблокуючу і помірну α -адренергічну блокуючу дію, також має протиблювотну, снодійну, седативну і протикашльову дію.

У фармакологічному відношенні він займає проміжне місце між прометазиним, який є антигістамінним засобом з седативною активністю, і нейролептичним препаратом хлорпромазином. Він більш активний за антигістамінною та седативною дією, ніж прометазин, і має властивості, характерні для хлорпромазину та інших фенотіазинових нейролептиків. У порівнянні з хлорпромазином має менш виражену адренергічну блокуючу дію; має слабку антихолінергічну активність.

Британська фармакопея для визначення АЛЗ в чистому вигляді рекомендує використовувати ацидиметрію в неводних середовищах з встановленням кінця титрування потенціометрично, в той час як вона рекомендує використовувати метод спектрофотометрії та отримання аналітичної форми з використанням реакції окиснення пероксиоцтовою

кислотою для аналізу перорального розчину (після попередньої екстракції основи), так і для таблеток Алімемазину тартрат.

В цілому аналітичні методи кількісного визначення АЛЗ не зовсім досконалі, вони вимагають використання нестабільного окислювача, одержуваного *in situ* - розчину пероксиоцтової кислоти, а також токсичних розчинників, що порушує основні принципи «зеленої хімії».

Тому актуальним завданням є розробка нових простих, достатньо точних та швидких методів кількісного визначення алімемазину тартрату в лікарських засобах з використанням нових аналітичних реагентів. Таким чином, **мета** даної роботи полягає у розробці простої, точної і селективної, а також економічно вигідної методики спектрофлуориметричного визначення алімемазину тартрату з використанням гідрогенпероксомоносульфату калію (оксону). Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання**:

1. Оптимізувати умови окиснення алімемазину тартрату оксоном (рН, кількість реагенту-окисника; час реакції);
2. Встановити оптимальні умови збудження та вимірювання люмінесценції продукту окиснення алімемазину тартрату;
3. Розробити методику спектрофлуориметричного визначення алімемазину тартрату, обчислити її аналітичні характеристики та апробувати при аналізі фармацевтичних препаратів.

ДЖЕРЕЛА ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Mohamed, A.-M.I., Abdelmageed, O.H., Salem, H., Nagy, D.M., Omar, M.A.* (2012). Spectrofluorimetric determination of certain biologically active phenothiazines in commercial dosage forms and human plasma // *Luminescence*, 28(3), 345–354.
2. *Laassis, B., Maafi, M., Aaron, J.-J., Mahedero, M.C.* (1997). Fluorimetric and Photochemically Induced Fluorimetric Determination of Ethopropazine, Levomepromazine, Thioproperazine and Trifluoperazine // *Analytical Letters*, 30(8), 1541–1554.
3. *Yakhno N.N., Parfenov V.A., Reyhart D.V., Belostotsky A.V., Arnautov V.S.* The safety and efficacy of alimemazine (Teraligen) in relieving anxiety in patients with alcohol addiction // *Journal of Neurology and Psychiatry* 2015;115(5):27–33.
4. *Vardanyan R, Hraby V.* Synthesis of essential drugs. Elsevier; 2006 Mar 10.
5. *US 10,987,365 B2.* Compositions and methods for the treatment of pain (including alimemazine). 2021
6. *Taurand, G.* (2000). Phenothiazine and Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Rhône – Poulenc Rorer CRVA, Vitry Sur Seine, France Vol. 26. P. 601-615. doi:10.1002/14356007.a19_387
7. *Charpentier, P.* (1947) Sur la constitution d'une diméthylamino-propyl-N-pheno-thiazine // *Comptes Rendus*. 225:306–308.
8. *Charpentier, P., Gailliot, P., Jacob, R., Gaudechon, J., Buisson, P.* (1952). Recherches sur les diméthylaminopropyl-N phénothiazines substituées // *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences*, 235(1), 59-60.
9. *Bernthsen A.* Zur Kenntniss des Methylenblau und verwandter Farbstoffe // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883. 16 (2) 2896-2904.
10. *Knoevenagel E.* (1914) Über die Katalytischen Wirkungen des Jods. // *J. Prakt. Chem.* 89. 1-50
11. *US 2009/0069308 A1.* Novel use of antihistamine agents (including

alimemazine) for viral-triggered inflammatory syndromes. 2009.

12. *British Pharmacopoeia* London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2009 Volume I and II. 10952 p.
13. *British Pharmacopoeia* London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume I P.99-100. (1440 p.)
14. *British Pharmacopoeia* London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume III P.131-132. (1440 p.)
15. *British Pharmacopoeia* London: The Stationery Office Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2022 Volume III P.132. (1532 p.)
16. *Clarke's isolation and identification of drugs*. Second Edition. Edited by A. C. Moffatt. Pharmaceutical Press: London. 1986. 1248 pp.
17. *Aravagiri M, Marder S.R., Yuwiler A., Midha K.K., Kula N.S., Baldessarini R.J.* // *Neuropsychopharmacology* 13 (1995) 235.
18. *Chetty M., Pillay V.L., Moodley S.V., Miller R.* *Eur. // Neuropsychopharmacol.* 6 (1996) 85
19. *Davidson A. G.* The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method // *J. Pharmac. Pharmacol.* 1976. 28. 795-800
20. *Davidson A. G.* The determination of sulphoxide in degraded phenothiazine formulations by difference spectrophotometry // *J. Pharm. Pharmac.*, 1978, 30, 410-414
21. *Diehl Georg, Karst Uwe* Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines // *Journal of Chromatography A* Volume 890, Issue 2, 25 August 2000, Pages 281-287
22. *Hu OY et al.* Relative bioavailability of trimeprazine tablets investigated in man using HPLC with electrochemical detection // *J Pharm Pharmacol*, 1986. v.38, p.172
23. *Kintz P et al.* Determination of trimeprazine-facilitated sedation in children by hair analysis // *J Anal Toxicol*, 2006. v.30, p.400

24. *Kumazawa T et al.* Quantitative determination of phenothiazine derivatives in human plasma using monolithic silica solid-phase extraction tips and gas chromatography-mass spectrometry // *J Chromatogr A*, 2011. v.1218, p.2521
25. *Shinmen N et al.* Simultaneous determination of some phenothiazine derivatives in human blood by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection // *J AOAC Int*, 2008. v.91, p.1354
26. *Agrawal K et al .* Drop-to-drop solvent microextraction coupled with gas chromatography/mass spectrometry for rapid determination of trimeprazine in urine and blood of rats: Application to pharmacokinetic studies // *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007, v.21, p.3352
27. *Singh B, Sharma S, Dubey N, Dwivedi A, Lokhandae RS.* Bioanalytical method development and validation of alimemazine in human plasma by LC-MS/MS and its application in bioequivalence studies // *J Pharm Bioall Sci* 2015;5:257-64.
28. *Kintz P, Berthault F, Tracqui A., Mangin P.* A Fatal Case of Alimemazine Poisoning Get access Arrow // *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 19, Issue 7, 1995, Pages 591–594,
29. *Ahmad I.W., Zaheer M. R, Gupta A, Iqbal J.* Photodegradation of trimeprazine triggered by self-photogenerated singlet molecular oxygen. // *Journal of Saudi Chemical Society* (2012)
30. *Kim, T.-J., Park, J.-S., & Shin, H.-S.* (1992). Identification of new urinary metabolites of trimeprazine in rats by gas chromatography—mass spectrometry // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 575(2), 295–300.
31. *Patrick G.L.* An Introduction to Medicinal Chemistry. — 6th ed. — Oxford: Oxford University Press, 2017. — 832 p.
32. *Крамаренко Н.В., Бондаренко Л.П.* Фармацевтична хімія: Лікарські речовини синтетичного походження. — Харків: НФаУ, 2017. — 520 с.

33. *Wojciak-Kosior M., Skalska A., Matysik A.* Determination of phenothiazine derivatives by high-performance thin-layer chromatography combined with densitometry // *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* - 2016. - Vol. 41. -P. 286-289.
34. *Wilson, I.D.* The state of the art in thin-layer chromatography-mass spectrometry: a critical appraisal. *J. Chromatogr.* - 1999. - Vol. 856. - P. 429-442.
35. *Фармакопейні методи аналізу [Електронний ресурс] : електрон. метод. посібник для студентів ф-ту хімії та фармації / уклад.: Д. В. Снігур, О. М. Гузенко, Т. М. Щербакова, О. М. Жуковецька.* Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. 102 с.
36. *Топоров С. В., Хома Р. Є., Чеботарьов О. М.* Фізико-хімічні методи дослідження речовин та матеріалів : метод. вказівки для самостійної роботи студентів факультету хімії та фармації спеціальності 102 Хімія. Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2022. 78 с.
37. *Топоров С. В., Хома Р. Є., Чеботарьов О. М.* Фізико-хімічні методи дослідження речовин та матеріалів : методичні вказівки для студентів 3 курсу першого (бакалаврського) рівня вищої освіти спеціальності 102 «Хімія». Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. 74 с.
38. *Юрченко О. І., Бугаєвський О. А., Дрозд А. В., Мельник В. В., Холін Ю. В.* Аналітична хімія. Загальні положення. Якісний та кількісний аналіз : навчальний посібник. Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2015. 344 с.
39. *Фізичні методи дослідження речовини. Розділ «Методи коливальної молекулярної спектроскопії» [Електронний ресурс] : електрон. метод. рек. для самост. роботи здобувачів 3 курсу ф-ту хімії та фармації першого (бакалавр.) рівня освіти, спец. 102 Хімія / уклад.: О. О. Стрельцова, А. Ф. Тимчук, О. В. Перлова, О. М. Пуріч.* Одеса : Одес. нац. ун-т імені І. І. Мечникова, 2024. 32 с.
40. *Тимчук А. Ф.* Мікрохвильова спектроскопія : метод. вказівки до практичних занять з дисципліни «Фізичні методи дослідження речовин» для студентів 3 курсу за спеціальністю 014 «Середня освіта (Хімія)», 102 «Хімія».

Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. 25 с.

41. *Lemke T.L., Williams D.A., Roche V.F., Zito S.W.* Foye's Principles of Medicinal Chemistry. — 8th ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. — 1500 p.
42. *Katzung B.G.* Basic and Clinical Pharmacology. — 15th ed. — New York: McGraw-Hill, 2021. — 1264 p.
43. *Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuzmicka L., Karpinska J., Mielech-Lukasiewicz K.* Efficient Oxidizing Agents for Determination of 2,10-Disubstituted Phenothiazines // *Anal. Sci.* 2015. 21(10). 1149-1153.
44. *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
45. *Spiro M.* The standard potential of the peroxosulphate/sulphate couple. // *Electrochimica Acta.* 1979. 24 (3). 313-314.
46. *Turner, L. K.* (1963). Sulphoxides of the Phenothiazine Drugs // *Journal of the Forensic Science Society*, 4(1), 39–49.
47. *Чеботарьов О.М., Снігур Д.В.* Метрологічні основи хімічного аналізу : підручник. – Одеса : «Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова», 2019. 229 с.
48. *Забезпечення якості ліків [Електронний ресурс] : електрон. метод. вказівки курсу «Стандартизація та сертифікація лікарських засобів» для студентів ф-ту хімії та фармації / уклад. : Д. В. Снігур, О. М. Гузенко, О. М. Рахлицька, Т. М. Щербакова.* Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. 47 с.
49. *Снігур Д. В., Гузенко О. М., Барбалат Д. О., Жуковецька О. М.* Основи стандартизації та сертифікації : методичні вказівки до лабораторних робіт студентам факультету хімії та фармації другого (магістерського) рівня освіти, спеціальності 102 «Хімія». Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2022. 23 с.
50. *Снігур Д. В., Гузенко О. М., Рахлицька О. М., Барбалат Д. О., Жуковецька О. М.* Сучасні аналітичні лабораторні практики : методичні

вказівки до самостійної роботи студентів II курсу факультету хімії та фармації спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2022. 22 с.

51. Снігур Д. В., Гузенко О. М., Рахлицька О. М., Щербакова Т. М., Жуковецька О. М. Стандартизація лікарських препаратів : методичні вказівки до практичних занять для студентів V курсу факультету хімії та фармації спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2022. 34 с.

52. Kashyap T., Honey K., Priyanka V., Mihir J. Novel RP-HPLC method for simultaneous determination of dapagliflozin and teneligliptin in tablet formulation and identification of degradation products by LC-MS/MS // *Future J. Pharm. Sci.* — 2024. - V.10. - P.154. - doi:10.1186/s43094-024-00734-x

53. Zuo C., Zhou J., Bian S. et al. Comparative study of trastuzumab modification analysis using mono/multi-epitope affinity technology with LC-QTOF-MS // *J. Pharm. Anal.* - 2024. - V.14, № 11. - P.101015. - doi:10.1016/j.jpha.2024.101015

54. Bodur S., Erarpat S., Günkara Ö.T., Bakırdere S. Accurate and sensitive determination of hydroxychloroquine sulfate used on COVID-19 patients in human urine, serum and saliva samples by GC-MS // *J. Pharm. Anal.* - 2021. - V.11, № 3. - P.278–283. - doi:10.1016/j.jpha.2021.01.006

55. Yuan Y., Chen H., Han Y., Qiao F., Yan H. Analysis of anticancer compound, indole-3-carbinol, in broccoli using a new ultrasound-assisted dispersive-filter extraction method based on PDES-GO nanocomposite // *J. Pharm. Anal.* - 2022. - V.12, № 2. - P.301–307. - doi:10.1016/j.jpha.2021.03.013

56. Patidar A., Kamble P. A comprehensive review on liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS): a hyphenated technique // *Asian J. Pharm. Res. Dev.* - 2025. - V.13, № 1. - P.95–103. - doi:10.22270/ajprd.v13i1.1509

57. Zhu P., Shen X., Wang X. et al. HPLC and LC–MS/MS-based quantitative characterization of related substances associated with sotalol hydrochloride // *Molecules.* - 2024. - V.29, № 3. - P.588. - doi:10.3390/molecules29030588

58. Chen L., Zhang Y., Zhang Y.-X. et al. Pretreatment and analysis techniques development of TKIs in biological samples for pharmacokinetic studies and therapeutic drug monitoring // *J. Pharm. Anal.* - 2024. - V.14, № 4. - P.100899. - doi:10.1016/j.jpha.2023.11.006
59. Sharma M.K., Sahu A.K., Shah R.P., Sengupta P. A systematic UHPLC-Q-TOF-MS/MS based analytical approach for characterization of flibanserine metabolites and establishment of biotransformation pathway // *J. Chromatogr. B.* - 2021. - V.1185. - P.123011. - doi:10.101/j.jchromb.2021.123011
60. Agarwal B., Patel S. Recent advancements in High-Performance Liquid Chromatography: a comparative approach // *J. Polym. Compos.* - 2024. - V.13 (01). - P.40–48.
61. Ganorkar S.B., Vander Heyden Y. Recent trends in pharmaceutical analysis to foster modern drug discovery by comparative in-silico profiling of drugs and related substances // *TrAC Trends Anal. Chem.* - 2022. - V.157. - P.116747. - doi:10.1016/j.trac.2022.116747
62. Xiang H., Xu P., Qiu H. et al. Two-dimensional chromatography in screening of bioactive components from natural products // *Phytochem. Anal.* - 2022. - V.33, № 8. - P.1161–1176. - doi:10.1002/pca.3168
63. Huang Y., Xu Q., Lu H., Li Z., Wu Y. A rapid and sensitive UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of four potential mutagenic impurities at trace levels in ripretinib drug substance // *RSC Adv.* - 2022. - V.12, № 39. - P.25617–25622. - doi:10.1039/D2RA04505B
64. Sahu S.S., Obeideen K., El-Sayed Y., Mohamed A.A. Occurrence, analysis and removal of pesticides, hormones, pharmaceuticals, and other contaminants in soil and water streams for the past two decades: a review // *Res. Chem. Intermed.* — 2022. - V.48, № 9. - P.3633–3683. - doi:10.1007/s11164-022-04778-7