



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42338 (13) A

(51) 7 G01N21/75, 21/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ ФЕНОТІАЗИНУ

(21) 2001010326

(22) 15 01 2001

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Гайдук Ольга Василівна, Панталер Револьд
Петрович, Бланк Аврам Борисович(73) ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ НАУКОВО-
ТЕХНОЛОГІЧНОГО КОНЦЕРНУ "ІНСТИТУТ МО-
НОКРИСТАЛІВ" НАН УКРАЇНИ, UA

(57) Спосіб кількісного визначення похідних фено-
тазину, який вміщує обробку проби, що аналізу-
ється, кислотним агентом і розчином ванадату на-
трію та наступну реєстрацію зміни кольору фото-
метричним методом, який відрізняється тим, що
використовують розчин ванадату натрію з концен-
трацією 1×10^{-3} - $1,5 \times 10^{-3}$ моль/л і як кислотний агент
- розчин сульфосапіцилової кислоти з концен-
трацією 0,2-0,3 моль/л, який містить первинний аро-
матичний амін, наприклад п-фенетидину гідрохло-
рид, в концентрації 1×10^{-3} - 5×10^{-3} моль/л

Винахід, що, передбачається, має бути відне-
сений до розділу аналітичної хімії, а саме, до спо-
собів кількісного визначення похідних фенотазину
при різноманітних дослідженнях лікарських речо-
вин в таблетках, порошках чи розчинах

Похідні фенотазину займають центральне міс-
це серед психотропних засобів. Вони чинять ба-
гатогранний, переважно пригніблюючий вплив на
центрально нервову систему людини. Неконтро-
льоване споживання фенотазінів (ФТА) може
привести до серйозних психічних розладів. Це ви-
кликає необхідність розробки простих високочут-
ливих методів їх кількісного визначення

Відомі методи визначення похідних фенота-
зину, засновані на утворенні іонних асоціатів з ін-
дикаторами сульфогфталейнового ряду, такими як
бромкрезоловий зелений [Basavaiah K,
Krishnamurthy G Talanta, 1998, v 46, № 4,
p 665-670], бромкрезоловий пурпурний або бром-
феноловий синій [Жебентяев А И, Яранцева Н Д
Органич реактенты в аналитич химии Тезисы
докл 7 Всерос конфер, Саратов, 20-25 сент
1999 г, с 175]. Оскільки сульфогфталейнові барв-
ники взаємодіють з багатьма алкалоїдами й інши-
ми азотомісними лікарськими препаратами з
утворенням кольорових іонних асоціатів, методи з
їх застосуванням не є селективними і вимагають
попереднього відділення ФТА шляхом екстракції
легколеткими органічними розчинниками (напри-
клад, сухим хлороформом або бутиловим спирт-
ом), що ускладнює аналіз

Відомо, що похідні фенотазину легко окислю-
ються в кислому середовищі з утворенням інтен-
сивно забарвленого катіон-радикалу. Ця реакція
широко використовується для кількісного визна-

чення похідних фенотазину. Як окислювачі вико-
ристовуються металоіони вищого ступеня окис-
лення, наприклад, $Ce(4+)$ у сірчано-кислому сере-
довищі [Sultan S M, Walmsley A D Talanta, 1998,
v 46, № 5, p 897-906] або в хлорно-кислому сере-
довищі [Aly F A, Alarfaj N A, Alwarthen A A Anal
chim acta, 1996, v 358, № 3, p 255-262]. Застосо-
вуються також аніонні окислювачі, наприклад, йо-
дат-іон кислому середовищі [Indian J Pharm Sci,
1985, v 47, № 3, p 125-127]. Окислення ФТА про-
водять також хлорамином Т в сірчано-кислому се-
редовищі [Anal Lett, 1999, v 32, № 13,
p 2613-2623]

Методи, засновані на окисленні похідних фе-
нотазину до катіон-радикалу прості, достатньо се-
лективні, проте їх загальним недоліком є невисока
чутливість (5-25 мкг/мл), а також необхідність ви-
користання агресивних середовищ - концентрова-
них мінеральних кислот: соляної, сірчаної, хлорної
або фосфорної

Найбільш близьким до винаходу, що передба-
чається, є прийнятий нами за прототип спосіб ви-
значення одного з похідних фенотазину -
мепазину, за яким до проби лікарської речовини
додають сірчану кислоту до концентрації 1 моль/л
в кінцевому об'ємі, 0,02% (1×10^{-3} моль/л) розчин
ванадату натрію, розводять до 25 мл водою, пе-
ремішують 15 хв і вимірюють світлопоглинання
розчину, що аналізується, проти контрольного
розчину [Ramoppa P G, Rao N R R J Inst Chem
(India), 1988, v 60, № 1, p 147-148]. Недоліками
прототипу є використання агресивної сірчаної кис-
лоти та порівняно невисока чутливість методу -
1 мкг/мл, недостатня при проведенні хіміко-
токсикологічних та клінічних досліджень

Задача нинішнього винаходу - розробка способу кількісного визначення похідних фенотіазину в різних об'єктах, який би дозволив за рахунок використання нових реагентів значно збільшити чутливість визначення ФТА та підвищити рівень безпеки при проведенні аналізу

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що у способі кількісного визначення похідних фенотіазину, який вміщує обробку проби, що аналізується, кислотним агентом і розчином ванадату натрію та реєстрацію зміни кольору фотометричним методом, згідно з винаходом, використовують розчин ванадату натрію з концентрацією 1×10^{-3} - $1,5 \times 10^{-3}$ моль/л як кислотний агент - розчин сульфосалицилової кислоти з концентрацією 0,2-0,3 моль/л, який містить первинний ароматичний амін, наприклад, п-фенетидину гідрохлорид (ГХ), в концентрації 1×10^{-3} - 5×10^{-3} моль/л

Катіон-радикали, які утворюються при окисленні похідних фенотіазину ванадатом натрію, самі можуть бути окислювачами. У запропонованому методі вони взаємодіють з первинним ароматичним аміном з утворенням інтенсивно забарвлених продуктів реакції. Використання каталітичної активності катіон-радикалів дало можливість підвищити чутливість запропонованого способу в порівнянні з прототипом у 50 разів

Використання регулятором кислотності середовища непеткої органічної кислоти - сульфосалицилової кислоти замість сірчаної дозволило підвищити рівень безпеки способу

Приклад 1

Кількісне визначення похідних фенотіазину

У вимірювальну колбу місткістю 10 мл вміщують 1-5 мл (0,04-3,0 мкг ФТА) розчину, що аналізується, додають 1 мл розчину сульфосалицилової кислоти з концентрацією 0,2 моль/л, який містить 5×10^{-3} моль/л п-фенетидину гідрохлориду, і розводять водою до об'єму 8 мл. Потім прибавляють 1 мл розчину ванадату натрію з концентрацією 1×10^{-3} моль/л, швидко доводять водою до риски, перемішують та вимірюють світлопоглинання на фотоелектроколориметрі або спектрофотометрі протягом 5 хв, починаючи з першої хвилини після додавання ванадату натрію. По результатах вимірювань обчислюють швидкість реакції в контрольній та досліджуваній пробах і визначають вміст по-

хідних фенотіазину в розчині, що аналізується, за допомогою градуовального графіка, який будують в координатах квадрат швидкості каталітичної реакції - маса ФТА (мкг), або за допомогою рівняння, параметри якого розраховують за способом найменших квадратів

Дані, наведені у табл. 1, показують, що для кількісного визначення ФТА оптимальними є розчини з концентраціями

0,2-0,3 моль/л сульфосалицилової кислоти з 3×10^{-3} - 5×10^{-3} моль/л п-фенетидину гідрохлориду та

1×10^{-3} - $1,5 \times 10^{-3}$ моль/л ванадату натрію

Відхилення концентрацій від вказаних інтервалів призводить до зниження чутливості визначення ФТА при менших концентраціях - через недостатку реагентів, при більших - за рахунок перебігу некаталітичної реакції окислення ароматичного аміну ванадатом натрію у відсутності ФТА. При цьому зростає також швидкість каталітичної реакції, що призводить до збільшення похибки визначення фенотіазинів

Запропонований спосіб перевірено на п'яти похідних фенотіазину. Інтервал концентрацій, які визначаються, та метрологічні характеристики способу при довірчій вірогідності 0,95 для п'яти паралельних дослідів наведено у табл. 2

Спосіб є специфічним для всіх алкілпохідних фенотіазину. Перевірка селективності способу показала, що лікарські препарати з інших груп (анальгетики, вітаміни, серцеві глікозиди, судиннорозширюючі та снотворні засоби, сульфамідні препарати, транквілізатори) в обраних умовах дають негативну реакцію

Запропонований спосіб кількісного визначення фенотіазинів характеризується високою селективністю і підвищеним рівнем безпеки, завдяки застосуванню регулятором кислотності непеткої органічної кислоти. Він дозволяє швидко і надійно виявляти присутність ФТА в різноманітних лікарських формах. Підвищення чутливості способу кількісного визначення похідних фенотіазину в 50 разів у порівнянні з прототипом відкриває широкі можливості для контролю споживання психотропних засобів при хіміко-токсикологічних та клінічних дослідженнях

Таблиця 1

Концентрація реагентів, моль/л			C _{min} *, мкг/мл
сульфосалиці кислоти	п-фенетидину ГХ	ванадату натрію	
0,1	5×10^{-3}	1×10^{-3}	0,30
0,2	"	"	0,02
0,3	"	"	0,01
0,5	"	"	0,05
0,2	1×10^{-3}	$1,5 \times 10^{-3}$	0,04
"	3×10^{-3}	"	0,01
"	5×10^{-3}	"	0,02
"	1×10^{-2}	"	0,06
0,2	5×10^{-3}	5×10^{-4}	0,20
"	"	1×10^{-3}	0,02
"	"	$1,5 \times 10^{-3}$	0,02
"	"	2×10^{-3}	0,05

*C_{min} - мінімальна концентрація промазину, яка може бути визначена запропонованим способом в умовах, наведених у таблиці

Таблиця 2

ФТА	Уведено, мкг	Знайдено, мкг	Відносне стандартне відхилення
Промазин	0,04	0,05±0,01	0,16
	0,1	0,10±0,01	0,08
	0,2	0,19±0,01	0,04
	0,4	0,39±0,03	0,06
	1,0	1,01±0,09	0,07
	2,0	2,01±0,19	0,08
Тизерцин	0,05	0,05±0,01	0,16
	0,1	0,09±0,02	0,18
	0,3	0,30±0,08	0,21
	0,5	0,53±0,06	0,09
	1,0	0,98±0,08	0,06
Метеразин	0,1	0,11±0,03	0,20
	0,2	0,19±0,04	0,17
	0,5	0,50±0,06	0,10
	1,0	0,97±0,18	0,15
	3,0	3,03±0,37	0,10
Трифтазин	0,1	0,11±0,01	0,07
	0,2	0,21±0,03	0,11
	0,5	0,45±0,06	0,11
	1,0	1,00±0,08	0,09
	3,0	3,04±0,41	0,11
Дипразин	0,2	0,23±0,09	0,32
	0,5	0,41±0,08	0,16
	1,0	1,12±0,12	0,09
	2,0	1,92±0,14	0,06
	3,0	2,98±0,33	0,09

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-61-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002р. Формат 60х84 1/8
Обсяг _____ обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180
(044) 268-25-22
