

О.І. Шлюсар¹, М.Є. Блажеєвський²

Спектрофотометричне визначення прометазину у вигляді S-оксиду, отриманого за допомогою калій пероксомоносульфату

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: прометазину гідрохлорид, спектрофотометрія, калій монопероксосульфат (калій кароат) як реагент.

Ключевые слова: прометазина гидрохлорид, спектрофотометрия, монопероксосульфат калия (кароат калия) как реагент.

Key words: promethazine hydrochloride, spectrophotometric analysis, potassium peroxomonosulfate as reagent.

Запропоновано вибіркові методики спектрофотометричного визначення прометазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій і сиропі у вигляді S-оксиду, отриманого за допомогою калій пероксомоносульфату.

Предложены избирательные методики спектрофотометрического определения прометазина гидрохлорида в растворе для инъекций и сиропе в виде S-оксида, полученного с помощью пероксомоносульфата калия.

A selective methods for spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride in the injection solution and oral solution in the form of its S-oxide, obtained by potassium peroxomonosulfate was proposed.

Прометазину гідрохлорид (син. дипразин) – один з найактивніших сучасних антигістамінних препаратів. Його застосовують для лікування алергічних захворювань (кропив'янка, сінна лихоманка, сироваткова хвороба тощо) у дозах по 25–30 мг двічі-тричі на день, у хірургічній практиці – для потенціювання наркозу та гіпотермії. Рекомендують також при повітряній і морській хворобах, при хорей та енцефаліті тощо. Прометазину гідрохлорид входить до складу комбінованих лікарських препаратів, зокрема, сиропів від кашлю разом з кодеїном на іншими інгредієнтами [1].

Вміст основної речовини у субстанції рекомендують визначити методами неводної ацидиметрії або алкаліметрії – у водно-етанольному розчині потенціометрично, у розчинах для ін'єкцій, пігулках і драже – методом прямої УФ-спектрофотометрії (СФМ) [2]. У спеціалізованій літературі описано також високочутливі методики кількісного визначення похідних фентіазину методами високоефективної тонкошарової та рідинної хроматографії (ВЕРХ) [3–6], СФМ у вигляді окислених похідних [7–10], методом капілярного зонного електрофорезу з амперометричним детектуванням під час аналізу сиропу від кашлю [11], екстракційної фотометрії із застосуванням органічних розчинників [12,13], електрохімії (полярографії, потенціометрії) [14–18], флуориметрії [19], потоково-ін'єкційним з спектроелектроаналітичним [20] і хемілюмінесцентним детектуванням [21] і кінетичним [22–24] методами аналізу, газової хроматографії у поєднанні з мас-спектрометрією після здійснення твердофазової екстракції [25].

Якщо порівняти простоту, доступність, швидкість і економічні витрати, очевидно, що спектрофотометрія є найпопулярнішим методом. Заслужують уваги розроблені спектрофотометричні методики, що ґрунтуються на використанні окисно-відновних реакцій [26]. Однак більшість з них потребує тривалого

нагрівання і/або витримування для розвитку забарвлення. Ряд інших методів передбачає використання сульфатної кислоти високої концентрації. Майже усі спектрофотометричні методики, засновані на утворенні забарвленого катіон-радикалу, залежать від концентрації кислоти або окисника, а їх забарвлені форми нестійкі, забарвлення зберігається протягом 20–30 хв [26].

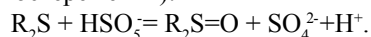
Перспективним вважаємо аналіз похідних фентіазину у вигляді відповідних достатньо стійких S-оксидів, що легко отримуються в слабкокислому середовищі за допомогою пероксикислот. Так, кількісне визначення прометазину гідрохлориду в розчині для вживання *per os* за Фармакопеею Великобританії рекомендується виконувати після його попереднього окислення до відповідного S-оксиду виготовленим *in situ* розчином пероцтової кислоти [2]. Цей метод запропонував Девідсон [27]. Утворення S-оксидів використано для здійснення високочутливого флуориметричного детектування похідних фентіазинів після їх попереднього розділення методом рідинної хроматографії [28]. Однак використовується як окисник пероцтова кислота – це малотривка сполука, а наявність гідроген пероксиду у її розчинах ускладнює аналіз (вимагає попереднього ізолювання шляхом екстрагування дипразину з досліджуваної лікарської форми) [2].

Мета роботи

Розробити вибіркові методики спектрофотометричного визначення прометазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій і сиропі.

Запропоновано простий високочутливий, достатньо вибірковий і точний, а також економічно вигідний спосіб здійснення кількісного визначення прометазину в лікарських формах (пігулках, розчинах для ін'єкцій, сиропі), що ґрунтується на попередньому окисненні препарату у слабкокислому середовищі за допомогою кислоти Каро (у вигляді стійкої потрійної солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) у відповідний S-оксид з

наступним спектрофотометричним визначенням його за характерною смугою в УФ ділянці спектра (при 337 нм, молярний коефіцієнт світлопоглинання $\epsilon = 5290$) [29]. Утворення сульфоксиду у досліджуваній реакції відбувається за рахунок електрофільної атаки β -атому кисню пероксидного угруповання пероксокислоти на атом сульфуру згідно рівняння протягом хвилини (час спостереження):



Розроблений новий метод окисно-відновної спектрофотометрії особливо придатний для аналізу складних комбінованих лікарських форм, що містять прометазину гідрохлорид.

Матеріали і методи дослідження

Як РСЗ прометазину гідрохлориду використовували субстанцію прометазину гідрохлориду, що відповідає вимогам ДФУ.

Аналізували *Пінольфен 2,5%* розчин для ін'єкцій по 2 мл (1 мл містить 25 мг прометазину гідрохлориду, вода для ін'єкцій) виробництва Фармацевтичного заводу ЕГІС А.Т. Будапешт Угорщина. Серії № 300640203 (48,88 мг до 2 мл, титриметрично за методикою Фармакопей Великобританії) та серії № 125041201 (48,82 мг до 2 мл).

DIPHERGAN[®] 5 мг/5мл сироп 150 мл. 5 мл сиропу містить 4,78 мг прометазину гідрохлориду (згідно з вимогами специфікації QSP-0252-00A-01). Виробник – Підприємство фармацевтичне Jelfa SA (Єлья Гура, Польща), № серії 021010.

Приготування розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) прометазину гідрохлориду, 0,25 мг/мл. Наважку субстанції прометазину гідрохлориду з точним вмістом основної речовини 0,25 г прометазину гідрохлориду розчиняють у 500 мл дистильованої води в мірній колбі на 1 л і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C, ретельно перемішують.

Побудова градуовального графіка. У мірні колби на 100 мл послідовно вносять 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 12,0; 15,0 мл розчину РСЗ прометазину гідрохлориду, у кожен додають по 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. Послідовно отримані розчини переносять у кварцову кювету на 1 см і вимірюють світлопоглинання при 336 нм на спектрофотометрі СФ-46, використовуючи як компенсаційний розчин воду. За даними значень оптичної густини (А) та кінцевих концентрацій випробуваних розчинів будують градуовальний графік залежності А від молярної концентрації (с, моль/л).

Результати та їх обговорення

На рис. 1 наведено електронні спектри світлопоглинання прометазину гідрохлориду та продукту його окислення калій кароату при рН 5. Як видно зі спектру, продукт окислення характеризується смугою поглинання з максимумом при 336–337 нм, що, згідно даних

спеціалізованої літератури, належить відповідному S-оксиду прометазину.

Градуовальний графік наведено на рис. 2. Залежність оптичної густини розчинів прометазину гідрохлориду (А) від концентрації в інтервалі від $7,78 \cdot 10^{-5}$ до $1,169 \cdot 10^{-4}$ моль/л описується рівнянням: $A = 5290 \cdot c$ (коефіцієнт кореляції $r = 0,999$). Лінійний характер градуовальної залежності дає підставу для здійснення аналізу методом стандарту.

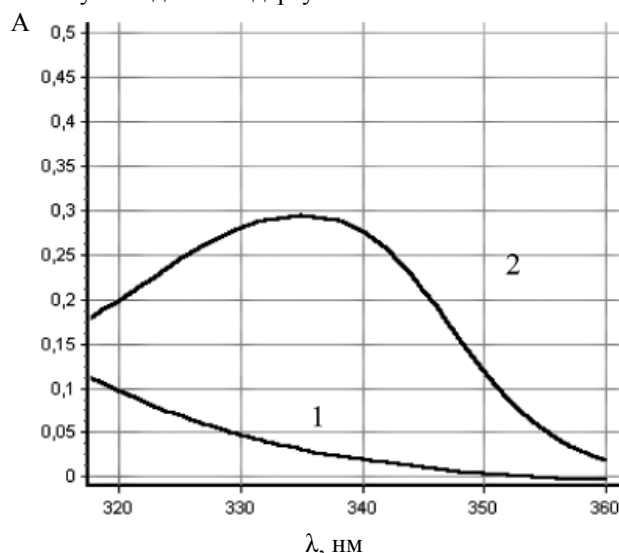


Рис. 1. Електронні спектри прометазину та продукту його S-окислення: 1 – прометазин, 2 – S-оксид прометазину; $c = 6,23 \cdot 10^{-5}$ моль/л; рН 5,0.

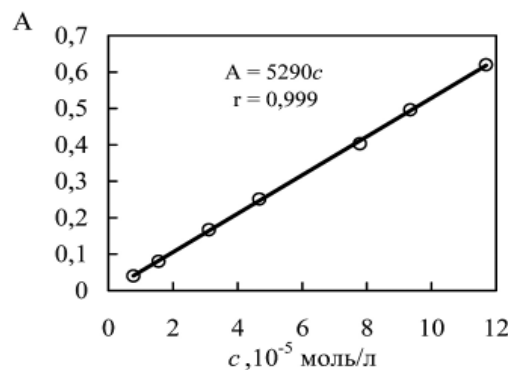


Рис. 2. Градуовальний графік спектрофотометричного визначення прометазину гідрохлориду у вигляді S-оксиду, отриманого за реакцією з ПМСК; 0,05 моль/л H_2SO_4 .

Методика кількісного визначення прометазину гідрохлориду у розчині для ін'єкцій. 1,0 мл випробуваного 2,5% розчину для ін'єкцій прометазину переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C, ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 10,0 мл отриманого розчину, переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Розчин переносять у кварцову кювету на 1 см і вимірюють світлопоглинання

при 336 нм на спектрофотометрі СФ-46, використовуючи як компенсаційний розчин воду. Вміст прометазину знаходять методом стандарту. Для цього за допомогою піпетки відбирають 10,0 мл розчину РСЗ (0,25 мг/мл) у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Розчин переносять у кварцову кювету на 1 см і вимірюють світлопоглинання при 336 нм на спектрофотометрі СФ-46 проти води.

Вміст прометазину гідрохлориду (дипразину) в розчині для ін'єкцій X, у мг до 2 мл, розраховують за формулою:

$$X = \frac{C_{cm} \cdot A \cdot 100}{A_{cm}}$$

де C_{cm} – вміст прометазину гідрохлориду в розчині РСЗ, мг/мл;

2 – перерахунок на об'єм розчину для ін'єкцій у одній ампулі (2,0 мл);

100 – коефіцієнт розбавлення;

A – оптична густина у досліді з розчином випробуваного препарату.

Результати аналізу двох серій розчину для ін'єкцій Піпольфен 2,5% наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення прометазину у розчинах для ін'єкцій Піпольфен 2,5 % по 2 мл

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/2 мл	
1,0 мл (48,82 мг до 2 мл) розчину прометазину гідрохлориду для ін'єкцій, Фарм. завод ЕГІС А.Т., Угорщина	48,78	$\bar{x} = 49,02$ $S = 1,014$ $S_{\bar{x}} = 0,453$ $\Delta \bar{x} = 1,260$ $RSD = 2,07 \%$ $\varepsilon = 2,57 \%$ $\delta^* = 0,41 \%$
	47,56	
	49,99	
	49,98	
	48,78	
1,0 мл (48,88 мг до 2 мл) розчину прометазину гідрохлориду для ін'єкцій, Фарм. завод ЕГІС А.Т., Угорщина	48,17	$\bar{x} = 48,78$ $S = 0,961$ $S_{\bar{x}} = 0,430$ $\Delta \bar{x} = 1,260$ $RSD = 1,97 \%$ $\varepsilon = 2,45 \%$ $\delta^* = -0,21 \%$
	48,78	
	49,39	
	49,99	
	47,56	

Примітка: розрахунок здійснено за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтного методу (Фармакопеї Великобританії 2009).

Методика кількісного визначення прометазину гідрохлориду у сиропі DIPHERGAN® 5 мг/5мл. Близько 10 г випробуваного сиропу прометазину гідрохлориду (точна наважка) переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять об'єм до позначки дистильованою водою при 20°C і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відбирають 25,0 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л роз-

чину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Розчин переносять у кварцову кювету на 1 см і вимірюють світлопоглинання при 337 нм на спектрофотометрі СФ-46, як компенсаційний використовуючи розчин, виготовлений аналогічно, лише без калій кароату: за допомогою піпетки відбирають 25,0 мл отриманого розчину сиропу і переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки.

Вміст прометазину визначають методом стандарту. Для цього за допомогою піпетки відбирають 25,0 мл розчину РСЗ препарату (0,10 мг/мл) переносять у мірну колбу на 100 мл, 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Розчин переносять у кварцову кювету на 1 см і вимірюють світлопоглинання при 337 нм на спектрофотометрі СФ-46, як компенсаційний використовуючи розчин, виготовлений, як раніше, лише без додавання калій кароату: за допомогою піпетки відбирають 25,0 мл розчину РСЗ препарату (0,10 мг/мл) переносять у мірну колбу на 100 мл, 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки.

Вміст прометазину гідрохлориду у сиропі X, у мг до 5 мл, розраховують за формулою:

$$X = \frac{a \cdot A_x \cdot d \cdot 5,0 \cdot 100}{A_{cm} \cdot m_n \cdot 25} \text{ (у 5 мл сиропу),}$$

де a – вміст прометазину гідрохлориду в 25,0 мл розчину РСЗ (2,50 мг), мг;

d – щільність сиропу (із сертифікату якості), г/мл;

A_x – оптична густина розчину у робочому досліді;

A_{cm} – оптична густина у досліді з розчином РСЗ препарату;

25 – аликвотний об'єм розчину сиропу, взятий для аналізу, мл;

100 – об'єм мірної колби;

m_n – наважка сиропу, взята для аналізу, г;

5,00 – перерахунок на об'єм сиропу 5 мл.

Результати аналізу сиропу наведено в таблиці 2.

Методика кількісного визначення прометазину гідрохлориду у сиропі DIPHERGAN® 5 мг/5 мл. Близько 5,0 мл сиропу (точна наважка) розчиняють у 25 мл дистильованої води і 5 мл 5% розчину натрій гідроксиду. У ділильній лійці двічі екстрагують вміст водного розчину двома порціями по 25 мл хлороформу, збовтуючи кожен раз не менше 1 хв. Екстракти об'єднують і відганяють хлороформ при 30°C при зниженому тиску 2 кПа, а відтак розчиняють залишок у 30,0 мл 0,5 моль/л розчині сульфатної кислоти, переносять у мірну колбу на 50 мл і доводять об'єм до позначки тим же розчином сульфатної кислоти при 20°C.

Таблиця 2
Результати кількісного визначення прометазину у сиропі DIPHERGAN® 5 мг/5мл, Jelfa SA (Єльня Гура, Польща) (P=0,95)

Взято для аналізу препарату	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/5 мл	мг/5 мл
9,9985 г сиропу прометазину гідрохлориду	4,85	$\bar{x} = 4,78$ $S = 0,1635$
DIPHERGAN® 5 мг/5мл, Jelfa SA	4,98	$S_{\bar{x}} = 0,073$ $\Delta x = 0,203$
(Єльня Гура, Польща)	4,84	$RSD = 3,42\%$ $\varepsilon = 4,25\%$ $\delta^* = 0\%$

Примітка: розраховано за даними референтного методу Фармакопеї Великобританії.

За допомогою піпетки відбирають 25,0 мл отриманого розчину, переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Розчин переносять у кварцову кювету на 1 см і вимірюють світлопоглинання при 337 нм на спектрофотометрі СФ-46, як компенсаційний використовуючи розчин, виготовлений аналогічно, лише без додавання розчину калій кароату.

Вміст прометазину знаходять методом добавок. Для цього за допомогою піпетки відбирають 25,0 мл отриманого розчину препарату, переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 4,0 мл розчину РСЗ (0,25 мг/мл), 10,0 мл 0,5 моль/л розчину сульфатної кислоти, 0,5 мл $1,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л розчину калій кароату, ретельно збовтують і доводять об'єм розчину до позначки. Розчин переносять у кварцову кювету на 1 см і вимірюють світлопоглинання при 337 нм на спектрофотометрі СФ-46, як компенсаційний використовуючи розчин, виготовлений аналогічно, лише без додавання калій кароату.

Вміст прометазину гідрохлориду в сиропі X, у мг до 5 мл, розраховують за формулою:

$$X = \frac{a \cdot d \cdot A_x \cdot 5,00 \cdot 50}{(A_{x+a} - A_x) \cdot m_H \cdot 25} \text{ (у 5 мл сиропу),}$$

де *a* – добавка прометазину гідрохлориду (1,0 мг), мг;
d – щільність сиропу (із сертифікату якості), г/мл;
A_x – оптична густина розчину у робочому досліді;

Література

1. *Машковський М.Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 15-е изд. Перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
2. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Strasbourg: European department for the Quality of Medicines, 2005. – 2781 p.
3. *Глухова О.І.* Аналіз дипразина методом осадкової тонкошарової хроматографії / О.І. Глухова, В.І. Ткач, Н.І. Карандеева, О.З. Бразалук, О.В. Братусь // Фармац. журн. – 1999. – №4. – С. 71–74.

A_{x+a} – оптична густина розчину у досліді з добавкою;

25 – аліквотний об'єм розчину сиропу, взятий для аналізу, мл;

100 – об'єм мірної колби;

m_H – наважка сиропу, взята для аналізу, г;

5,00 – перерахунок на об'єм сиропу 5 мл.

Результати аналізу сиропу наведено в таблиці 3.

Таблиця 3
Результати кількісного визначення прометазину у сиропі DIPHERGAN® 5 мг/5 мл, Jelfa SA (Єльня Гура, Польща) (P=0,95)

Взято препарату для аналізу	Знайдений вміст	Метрологічні характеристики
	мг/5 мл	мг/5 мл
9,9985 г сиропу прометазину гідрохлориду	4,90	$\bar{x} = 4,78$ $S = 0,143$
DIPHERGAN® 5 мг/5 мл, Jelfa SA (Єльня Гура, Польща)	4,70	$S_{\bar{x}} = 0,054$ $\Delta x = 0,132$
	4,81	$RSD = 3,5\%$ $\varepsilon = 2,77\%$ $\delta^* = 0,0\%$
	4,55	
	4,98	
	4,70	
	4,82	

Примітка: розраховано за даними референтного методу Фармакопеї Великобританії.

Як видно, під час аналізу сиропу на вміст прометазину гідрохлориду за новоопрацьованою методикою з використанням як аналітичного реагента калій гідрогенпероксомоносульфату розмах варіювання ($R = X^{\max} - X^{\min}$) становить (4,91 – 4,65 мг)/5 мл, а відносне стандартне відхилення середнього не перевищує 3,5% при правильності $\delta = 0,0\%$. Методика здійснення аналізу сиропу без попереднього ізолювання препарату шляхом екстракції дозволяє отримувати точніші результати, за простотою та швидкістю виконання переважає референтний фармакопейний метод

Висновки

Опрацьовано нові спектрофотометричні методики та показано можливість кількісного визначення прометазину гідрохлориду в розчинах для ін'єкцій і сиропі після окислення його до S-оксиду прометазину за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.

Методики характеризуються високою селективністю та задовільною точністю:

$RSD = 3,50 - 1,97\%$ ($\delta = 0 \dots -0,21\%$).

4. *Xu Chong-fan.* Визначення вмісту двох компонентів у м'яких гранулах Chuanfukang методом ВЕРХ / Xu Chong-fan, Tang Su-hao, Qiao Yan-ling, Sun Hai-tao, Ma Xiao-fei, Zhao Zhilan // Shenyang yaoke daxue xuebao = J. Shenyang Pharm. Univ. – 2004. – V. 21, №5. – С. 364–366.
5. *Song Q.* Quantitation of promethazine and metabolites in urine samples using on-line solid-phase extraction and coltcolumn-switching / Q. Song, L. Putcha // J Chromatgr. B. – 2001. – V. 763, № 1–2. – P. 19–20.
6. *Einosuke Tanaka* Simple and simultaneous determination

- for 12 phenothiazines in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography / Einosuke Tanaka, Takako Nakamura, Masaru Terada, Tatsuo Shinozuka, Chikako Hashimoto, Katsuyoshi Kurihara and Katsuya Honda // *Journal of Chromatography*. – 2007. – В. V. 854, №1–2. – P. 116–120.
7. Блажеєвський М.С. Спектрофотометричне визначення 10-алкілпохідних фенотіазину в лікарських формах з використанням пероксикислотного окиснення / М.С. Блажеєвський // *Фармац. журнал*. – 2003. – №1. – С. 64–73.
 8. Tehseen A. Determination of five phenothiazines in pure and pharmaceutical preparations using vanadium pentoxide as a chromogenic reagent / A. Tehseen, A. Jamil, A. Ahmad, L. Latif // *Anal. Lett.* – 2003. – V. 36, №14. – P. 2961–2974.
 9. Muhammad J.S. A new spectrophotometric method for the determination of promethazine - HCl from pure and pharmaceutical preparations / S. M. Jawwad, A. Jamil // *Talanta*. – 2005. – V. 67, №5. – P. 869–872.
 10. Wójciak-Kosiora M. Determination of phenothiazine derivatives by high performance thin-layer chromatography combined with densitometry / M. Wójciak-Kosiora, A. Skalska, A. Matysik // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2006. – Vol. 41, №1. – P. 286–289.
 11. Zhou Tian-shu Studies of active ingredients in cough syrup by capillary zone electrophoresis with amperometric detection / Tian-shu Zhou, Ai-fang Wang, Fang Wu, Guo-yue Shi, Yu-zhi Fang // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2003. – V. 19, №4. – P. 386–389.
 12. Basavaiaha K. Extractive spectrophotometric determination of some phenothiazine derivatives in pharmaceutical preparations / K. Basavaiaha, G. Krishnamurthy // *Talanta* – 1998. – V. 46, №4. – P. 665–670.
 13. Shi W. Ion-pair complex-based solvent extraction combined with chemiluminescence determination of chlorpromazine hydrochloride with luminol in reverse micelles / W. Shi, J. Yang, Y. Huang // *J. Pharm. and Biomed. Analysis*. – 2004. – Vol. 36, №1. – P. 197–203.
 14. Блажеєвський М.С. Непряма полярографічне визначення похідних фенотіазину у вигляді S-оксидів, одержаних за посередництвом пероксикарбонових кислот / М.С. Блажеєвський // *Журн. орган. та фармац. хімії*. – 2005. – Т. 3, Вип. 2 (10). – С. 61–65.
 15. Belal F. Differential-Pulse Polarographic Determination of Some N-Substituted Phenothiazine Derivatives in Dosage Forms and Urine Through Treatment with Nitrous Acid / F. Belal, S.M. El-Ashry, I.M. Shehata, M.A. El-Sherbery, D.T. El-Sherbery // *Microchimica Acta*. – 2000. – V. 135, №3/4. – P. 147–154.
 16. Кулапина Е.Г. Применение ионоселективных электродов для определения лекарственных препаратов (Обзор) / Е.Г. Кулапина, О.В. Барина // *Химико-фармац. журнал*. – 1997. – Т. 31, №12. – С. 40–45.
 17. Харитонов С.В. Ионметрический метод определения дипразина в водных растворах / С.В. Харитонов, И.П. Горелов // *Химико-фармац. журнал*. – 2000. – Т. 34, №11. – С. 54–56.
 18. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотвміщуючі органічні речовини: Монографія / В.І. Ткач. – Дніпропетровськ: Вид-во ДДУ, 1995. – 196 с.
 19. Yang G.J. Trace measurement of phenothiazine drugs in tablets by micellar-enhanced fluorophotometric method / G.J. Yang, X.L. Qu, M. Shen, Q.S. Qu, C.Y. Wang, A.P. Zhu, X.Y. Hu // *Fluoresc.* – 2007. – V. 17, №2. – P. 119–126.
 20. Daniel Daniela. Flow injection spectroelectroanalytical method for the determination of promethazine hydrochloride in pharmaceutical preparations / Daniel Daniela, Gutz Ivano Gebhardt Rolf // *Anal. chim. acta*. – 2003. – V. 494, №1–2. – P. 215–224.
 21. Sultan Salah M. Chemiluminescence assay of promethazine hydrochloride using acidic permanganate employing flow injection mode operated with syringe and peristaltic pumps / Salah M. Sultan, Yousif A. M. Hassan, Abdalla M. Abulkibash // *Talanta*. – 2003. – V. 59, №6. – C. 1073–1080.
 22. Mohamed A. A. Catalytic determination of some phenothiazines / A.A. Mohamed // *Qualifying thesis. Ain Shams University*. – Cairo, Egypt, 1995.
 23. Гайдук О.В. Новая каталитическая реакция для определения производных фенотиазина / О.В. Гайдук, Р.П. Панталер, А.Б. Бланк // *Ж. аналит. химии*. – 2004. – Т. 59, №7. – С. 768–772.
 24. Ni Yong-nian Дифференциальное кинетическое спектрофотометрическое определение хлорпромазина гидрохлорида и прометазину гидрохлорида хемометрическим методом / Ni Yong-nian, Qi Zheng-bao // *Guangpuxue yu guangpu fenxi = Spectrosc. and Spectral Anal.* – 2006. – V. 26, №7. – С. 1364–1367.
 25. Hasegawa C. Simultaneous determination of ten antihistamine drugs in human plasma using pipette tip solid-phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry / C. Hasegawa, T. Kumazawa, X.-P. Lee, M. Fujishiro, A. Kuriki, A. Marumo, H. Seno, K. Sato // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 2006. – V. 20, №4. – P. 537–543.
 26. Puzanowska-Tarasiewicz H. Efficient oxidizing agents for determination of 2,10-disubstituted phenothiazines / H. Puzanowska-Tarasiewicz, L. Kuźmicka, J. Karpińska, K. Mielech-Lukasiewicz // *Anal. Sci.* – 2005. – Vol. 21, №10. – P. 1149–1153.
 27. Davidson A.G. The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method / A.G. Davidson // *J. Pharm. Pharmacol.* 1976. – Vol. 28, №11. – P. 795–800.
 28. Diehl G. Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines / G. Diehl, U. Karst // *J. Chromatogr.* – 2000. A. – Vol. 890, №2. – P. 281–267.

Відомості про авторів:

Шлюсар О.І., здобувач, асистент каф. фармації БДМУ.

Блажеєвський М.С., д. хім. н., професор каф. фізичної та колоїдної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Шлюсар Оксана Іванівна. 58000, м. Чернівці, вул. Ентузіастів, 8, кв. 87.

Тел.: (050) 940 76 16.

E-mail: oksanka_cv@ukr.net