

615.014.074 (013.3)

K33

МИНИСТЕРСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ СССР  
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ХИМИИ И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

---

На правах рукописи

КЕЙТЛИН Илья Михайлович

УДК 615.014.074:547.567.5:543.8

РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО РЕАКЦИИ  
С ПРОИЗВОДНЫМИ НАСТОХИНОНИМИНА

15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Харьков - 1990

Работа выполнена на кафедре аналитической химии Запорожского  
медицинского института.

Научный руководитель - доктор фармацевтических наук,  
профессор В.В.Петренко

Официальные оппоненты: кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
И.П.Ковалев,  
доктор фармацевтических наук,  
профессор А.Н.Гайдукевич.

Ведущая организация - Государственный научно-исследователь-  
ский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств  
МЗ СССР.

Защита диссертации состоится "2" июня 1990 г.  
в 15 часов на заседании специализированного совета  
Д.098.06.01 Всесоюзного научно-исследовательского института  
химии и технологии лекарственных средств (310085, Харьков-85,  
ул.Астрономическая, 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ВНИИХТЛС.

взослан "29" мая 1990 года.

098.06.01

2

615.014.014/043.31  
133

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Постоянное увеличение ассортимента лекарственных средств различного химического строения и состава требует расширения научных исследований в области разработки новых, а также совершенствования существующих методов фармацевтического анализа.

Критический обзор данной литературы показал, что существующий ассортимент органических реагентов не всегда может быть использован в количественном спектрофотометрическом анализе лекарственных средств. В этой связи поиск избирательных реагентов на отдельные функциональные аналитические группировки в молекулах лекарственных средств и создание на этой основе простых в выполнении способов количественного определения является актуальной проблемой практической фармапии.

Настоящее исследование посвящено решению одной из задач этой проблемы - разработке способов количественного определения лекарственных средств из классов солей слабых кислот и алифатических аминов с использованием чувствительных хинониминарных цветореагентов и спектрофотометрии в видимой области.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Запорожского медицинского института Министерства здравоохранения УССР и является фрагментом комплексной темы "Изучить условия применения карбонилсодержащих цветореагентов и их производных, разработать способы качественного и количественного анализа лекарственных средств", утвержденной ГКНТ СССР (регистрационный номер ОI 87 002979I, шифр темы ВН IO.06. 0020.87).

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является создание чувствительных, простых в выполнении, инструментальных способов количественного определения лекарственных средств из

ДНТ-045733

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ  
ЭКЗЕМПЛЯР

ЗАПОРОВЬКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
БИБЛИОТЕКА

2

классов солей слабых кислот и алифатических аминов.

Для реализации поставленной цели были решены следующие основные задачи:

- установлены оптимальные условия количественного образования продуктов взаимодействия 2-производных *N*-*p*-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина с лекарственными средствами из классов солей слабых кислот и алифатических аминов;
- рассчитаны аналитические показатели чувствительности реакций;
- изучены химический состав и строение образующихся в реакциях продуктов для дальнейшего прогнозирования анализа лекарственных веществ аналогичного строения.

Научная новизна работы. Приведено экспериментальное обоснование применения 2-производных *N*-*p*-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина для качественного и количественного определения лекарственных средств из классов солей слабых кислот и алифатических аминов.

Впервые установлены оптимальные условия реакций взаимодействия 2-производных *N*-*p*-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина с 22 лекарственными средствами из классов солей слабых кислот и алифатических аминов. Рассчитаны аналитические показатели чувствительности реакций 20 лекарственных веществ с *N*-*p*-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинониминном, 3 лекарственных веществ с *N*-*p*-толуолсульфонил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-нафтохинониминном, 3 лекарственных веществ с *N*-*p*-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикето-4'-этоксипропил-3')-нафтохинониминном, 3 лекарственных веществ с *N*-*p*-толуолсульфонил-2-(1',3'-дикето-1',3'-диметоксипропил-2')-нафтохинониминном, 3 лекарственных веществ с *N*-*p*-толуолсульфонил-2-(5',5'-диметил-1',3'-дикетопропил-2')-нафтохинониминном.

В результате выполненных исследований предложены новые, высокочувствительные, простые в выполнении способы количественного определения для 22 индивидуальных лекарственных средств и 62 наи-

менованій лекарственных форм по реакции с указанными 2-производными  $\beta$ -п-толуолсульфонил-Г, 4-нафтохинонимина в сочетании со спектрофотометрией в видимой области, что имеет важное научно-практическое значение.

Способы определения лекарственных средств защищены 6 авторскими свидетельствами СССР.

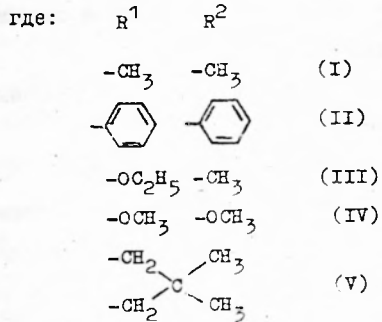
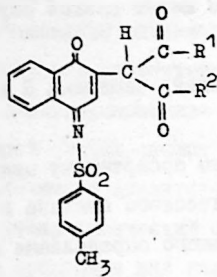
Практическое значение работы. Расширен ассортимент цветореагентов для количественного спектрофотометрического анализа и разработаны способы качественного и количественного определения 22 лекарственных средств из классов солей слабых кислот и алифатических аминов как в индивидуальном виде, так и в лекарственных формах заводского и экстенпорального изготовления.

Минздравом УССР для контрольно-аналитических служб НПО "Фармация" изданы "Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках", которые внедрены в практическую работу контрольно-аналитических лабораторий НПО "Фармация" Киевского горисполкома и Кировоградского облисполкома.

Результаты исследований нашли применение в учебном процессе при изложении курса фармацевтической химии на кафедрах фармацевтических факультетов Львовского, Рязанского, Курского, Запорожского медицинских институтов и Харьковского фармацевтического института.

Объекты исследований и методы анализа. Объектами исследований были избраны лекарственные средства: натрия гидрокарбонат, лития карбонат, натрия тетраборат, натрия тиосульфат, трилон Б, натрия бензоат, кофеин-бензоат натрия, натрия цитрат, натрия гидроцитрат, сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий, этазол-натрий, сферофизина бензоат, трисамин, этаминал-натрий, барбитал, барбитал-натрий, гексенал, тиопентал-натрий, калия малат, оксапилилин натриевая соль, темисал, для которых разработаны способы количественного определения на ос-

новые реакции окрашивания с 2-производными N-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина:



Установление состава продуктов реакций проводили методами непрерывных изменений, молярных отношений, отношения наклонов, прямой линии Асмуса.

Выделение продуктов реакции и доказательство их индивидуальности проводили методами препаративного синтеза и тонкослойной хроматографии.

Строение выделенных продуктов установлено методами УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на научно-практических конференциях "Химические проблемы отраслей народного хозяйства Тюменского региона и пути их решения" (Тюмень, 1989 г.); "Прогрессивные методы диагностики процессов, материалов, электролитов и чистоты окружающей среды" (Куйбышев, 1989 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 работ, в том числе получено 6 авторских свидетельств СССР.

Основные положения, которые выносятся на защиту. Разработанные новые способ качественного и количественного определения 22 лекарственных средств из классов солей слабых кислот и алифатических аминов как в индивидуальном виде, так и в виде 62 наимено-

ваний сложных лекарственных форм на основе использования цветореагентов из группы хинониминов и спектрофотометрии в видимой области; изученные условия и механизм реакций пяти новых цветореагентов - 2-производных м-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина с исследуемыми лекарственными веществами; полученные результаты, указывающие на целесообразность и перспективность широкого применения вышеназванных цветореагентов в практике фармацевтического анализа.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 150 стр. машинописного текста, содержит 27 таблиц, 16 рисунков. Состоит из введения, четырех глав, выводов и приложения. Библиографический указатель включает 182 литературных источника, из них 88 на иностранных языках.

Изложению собственных исследований предшествует обзор литературы, посвященной применению производных хинонимина в анализе, кроме того, критически рассмотрены известные спектрофотометрические методы и описанные в нормативно-технической документации методы определения исследуемых лекарственных средств.

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Предварительными исследованиями установлено, что 2-производные м-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина взаимодействуют с образованием окрашенных продуктов с лекарственными средствами из классов солей слабых кислот и алифатических аминов.

В этой связи объектами исследований были избраны лекарственные средства, приведенные выше, которые отвечают требованиям ГФ X или другой нормативно-технической документации (НТД).

Известно, что на химическую реакцию влияют многие факторы, изучение которых позволяет выбрать оптимальные условия спектрофотометрического анализа. Поэтому для установления наиболее благоприятных условий образования окрашенных соединений изучалось влия-

ние на величину светопоглощения природы растворителя, температуры, последовательности прибавления реактивов, избытка реагента, времени и рН реакционной смеси.

Установлено, что максимальное значение оптической плотности образующегося продукта реакции наблюдается при взаимодействии 3-х - 8 - кратного избытка 0,02-0,4% раствора реагента в среде ацетона (квалификация о.с.ч.) при комнатной температуре. Наблюдаемая величина оптической плотности остается практически постоянной в течение 2 часов. Количество реагента оказывает существенное влияние на выход окрашенного продукта и определяется индивидуальными свойствами лекарственных веществ. Оптимальные условия проведения реакции с изучаемыми реагентами приведены в табл. I.

Таблица I

Оптимальные условия реакции цветореагентов с  
лекарственными веществами

Реагент, лекарственное вещество	Концентрация раствора лекарственного вещества, моль	Концентрация и объем раствора реагента, мл	Интервал времени для измерения оптической плотности, мин от начала реакции
I	2	3	4
N - п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-5')-нафтохинонимин -			
Натрия гидрокарбонат	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,02%-3,0	8-120
Лития карбонат	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,2%-4,0	8-120
Натрия тетраборат	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,02%-4,0	6-120
Натрия тиосульфат	$5,2 \cdot 10^{-4}$	0,02%-5,0	5-120
Трилон Б	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,4%-4,0	10-100
Натрия бензоат	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,04%-4,0	8-120
Кофеин-бензоат натрия	$3,5 \cdot 10^{-4}$	0,04%-4,0	8-120
Натрия цитрат	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,05%-4,0	10-120
Натрия гидроцитрат	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,05%-5,0	10-120
Сульфацил-натрий	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,02%-5,0	5-100
Норсульфазол-натрий	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,02%-5,0	5-100
Этазол-натрий	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,02%-5,0	5-100



Продолжение табл. I

I	2	3	4
Оферофизина бензоат	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,05%-5,0	5-90
Трисамин	$3,0 \cdot 10^{-3}$	0,2%-5,0	5-90
Этаминал-натрий	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,03%-4,0	5-100
Барбамил	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,03%-5,0	5-100
Барбитал-натрий	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,03%-5,0	5-100
Тиопентал-натрий	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,04%-5,0	5-100
Гексенал	$1,0 \cdot 10^{-3}$	0,03%-4,0	5-120
Калия малат	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,05%-4,0	10-100

N-п-толуолсульфонил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-нафтохинонимин

Оксациллина натриевая соль	$1,0 \cdot 10^{-6}$	0,4%-8,0	3-60
-------------------------------	---------------------	----------	------

N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикето-4'-этоксимбутил-5')-нафтохинонимин

Темисал	$1,0 \cdot 10^{-6}$	0,12%-5,0	3-90
---------	---------------------	-----------	------

Анализ данных табл. I показывает, что концентрация растворов реагентов колеблется в пределах от 0,02% до 0,4%, а вводимый объем от 3 до 8 мл; время стабильности оптической плотности - от 3 до 120 мин. Для лекарственных веществ близкой химической структуры оптимальные условия реакции примерно одинаковы. Реакция протекает достаточно быстро, оптическая плотность достигает максимума на 3-10 минуте и не меняет своего значения в течение 60-120 мин.

Чувствительность изучаемых реакций была охарактеризована значениями молярного коэффициента поглощения ( $\epsilon$ ), удельного поглощения ( $a$ ), коэффициента Сендела ( $w_s$ ) и величиной предела обнаружения ( $C_{мин}$ ). Числовые значения этих величин представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показывает, что реакция с 2-производными N-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина является чувствительной для лекарственных средств из классов солей слабых кислот и алифатических аминов. Предел обнаружения лекарственных средств составляет 0,21-4,05 мкг/мл.

Таблица 2

Аналитические показатели чувствительности реакций  
реагент - лекарственное вещество

Реагент, лекарственное вещество	$\xi \cdot 10^4$	$a \cdot 10^{-2}$	$w_s \cdot 10^{-2}$	С мин, мкг/мл
<b>И -п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимин -</b>				
Натрия гидрокарбонат	0,91	10,8	0,92	0,46
Лития карбонат	1,79	24,2	0,41	0,21
Натрия тетраборат	1,83	4,79	2,09	1,04
Натрия тиосульфат	0,90	3,61	2,77	1,40
Трилон Б	0,90	2,42	4,14	2,07
Натрия бензоат	0,80	5,55	1,90	0,90
Кофеин-бензоат натрия	1,33	3,95	2,53	1,27
Натрия цитрат	1,79	5,00	2,00	1,00
Натрия гидроцитрат	0,90	3,40	2,94	1,47
Сульфацил-натрий	0,97	3,79	2,54	1,43
Норсульфазол-натрий	0,93	2,40	4,17	1,88
Этазол-натрий	0,75	2,46	4,07	2,15
Сферофизина бензоат	0,87	1,97	5,07	2,54
Трисамин	0,54	4,47	2,24	1,12
Этаминал-натрий	0,88	3,52	2,94	1,42
Барбамил	0,85	3,42	2,92	1,46
Барбитал-натрий	0,89	4,33	2,31	1,16
Тиопентал-натрий	1,39	3,75	2,57	1,33
Гексенал	0,91	3,51	2,85	1,42
Калия малат	1,08	5,14	1,95	0,97
<b>И -п-толуолсульфонил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-нафтохинонимин -</b>				
Оксациллина натрия соль	0,55	1,24	8,10	4,05
<b>И -п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикето-4'-этоксипропил-3')-нафтохинонимин -</b>				
Темисал	0,90	2,48	4,02	2,01

Лекарственные вещества, имеющие сходное строение (сульфаниламиды, барбитураты) имеют близкие величины предела обнаружения (для барбитуратов от 1,16 до 1,46 мкг/мл). Величины предела обнаружения лекарственных веществ, имеющих в своем составе алифатическую аминогруппу (трисамин, сферофизин бензоат) колеблются от 1,12 до 2,54 мкг/мл.

Для изучения реакции N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимина с натрия гидрокарбонатом, натрия бензоатом, натрия тетраборатом, калия малатом методами непрерывных изменений, молярных отношений, отношения наклонов и прямой линии Асмуса был установлен состав образующихся продуктов (табл.3).

Таблица 3

Состав продуктов реакций

Реагент - лекарственное вещество	Метод определения состава			
	Непрерыв- ных изме- нений	Молярных отношений	Отношения наклонов	Прямой линии
N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимин -				
Натрия гидрокарбонат	1:1	1:1	1:1	1:1
Натрия бензоат	1:1	1:1	1:1	1:1
Натрия тетраборат	2:1	2:1	2:1	2:1
Калия малат	2:1	2:1	2:1	2:1

Анализ данных табл.3 показывает, что реагент взаимодействует с солями одноосновных кислот в соотношении 1:1, а с солями двухосновных кислот 2:1 с образованием продукта реакции с максимумом поглощения в области 620 нм.

Для установления строения вышеуказанных продуктов реакций в оптимальных условиях были поставлены препаративные синтезы.

Хроматографическое исследование продуктов реакций показало их индивидуальность и идентичность. Величина  $R_{F}$  не зависит от природы лекарственного вещества.

Таблица 4  
Хроматографическое исследование продуктов реакции

Продукт реакции	Значения Rf · 100 в системах			
	Диоксан	Диоксан- вода (3:1)	Хлороформ- диоксан (4:1)	Пропанол-2 - диоксан (8:1)

№-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3')-нафтохинонимин с:

Натрия гидрокарбонатом	86-88	92-95	60-63	75-80
Натрия бензоатом	85-88	91-93	58-62	76-80
Натрия тетраборатом	86-88	92-95	60-63	76-80
Калия малатом	84-87	93-96	61-64	77-81

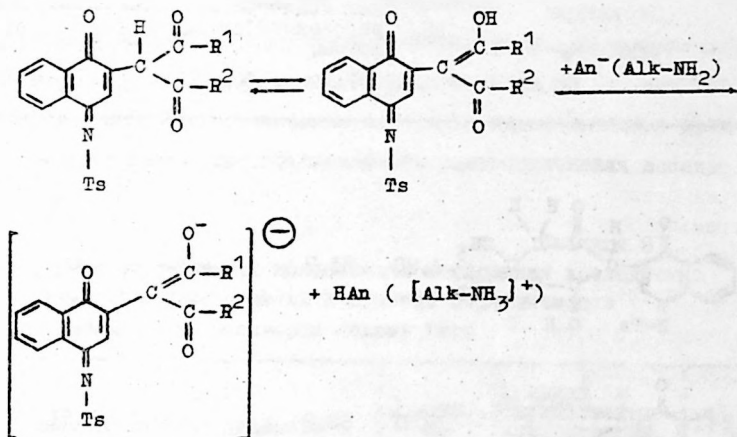
Для исследуемых реагентов и выделенных продуктов их реакции на примере с натрия гидрокарбонатом, натрия бензоатом, натрия тетраборатом, калия малатом были измерены УФ-, ИК-, ПМР-спектры, определен элементный состав.

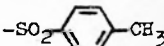
УФ-спектры измерялись в кислой и щелочной средах, а также в растворителях с различной величиной диэлектрической проницаемости. Данные УФ-спектроскопии показывают идентичность спектров реагентов и продуктов их реакции как в кислой, так и в щелочной среде, с чем свидетельствует положение основных максимумов поглощения: 221-223, 261 нм - в кислой среде; 222-224, 310, 620-624 нм - в щелочной среде.

ИК-спектры исследуемых соединений показали сохранение основных характеристических частот в молекуле изучаемых реагентов и продуктов реакции.

Однако пик метинового протона, наблюдавшийся в ПМР-спектре реагента, исчезает в спектре продукта реакции, что может свидетельствовать о кето-енольной таутомерии реагентов в их реакциях с лекарственными веществами из классов солей слабых кислот и алдифатических аминов, приводящей к образованию окрашенного енолят-иона самого реагента.

Таким образом, реакцию 2-производных *N*-*p*-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонсимина с лекарственными веществами можно представить схемой:



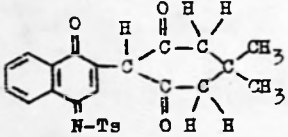
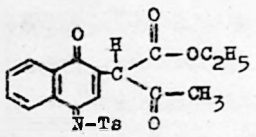
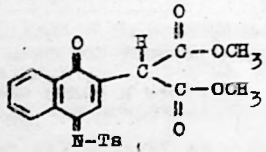
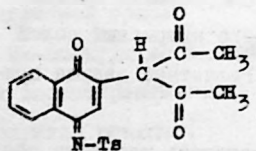
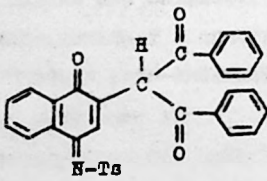
где: Ts - радикал 

Как следует из приведенной схемы, изучаемая реакция основана на протонодонорных свойствах реагентов по отношению к солям слабых кислот и алифатическим аминам.

Исходя из этого, мы сочли целесообразным определить зависимость значений предела обнаружения на примере натриевых солей сульфаниламидов от величин  $pK_a$  реагентов. Расчетные данные приведены в табл.5.

Из данных табл.5 следует: чем выше кислотность реагента, тем более чувствительным он является.

Таблица 5  
Зависимость величины предела обнаружения  
от значений  $pK_a$  исследуемых реагентов

Структура реагента	$pK_a$	Содержа- ние иони- зированной формы,	Смесь (мкг/мл)		
			сульфе- тил- натрий	нор- суль- фазол- натрий	эта- зол- натрий
	4,80	81,7	1,27	1,45	1,78
	5,31	63,9	1,28	1,61	1,84
	5,44	53,5	1,41	1,86	2,15
	5,65	42,6	1,43	1,88	2,15
	6,02	29,2	1,98	2,40	2,86

Результаты проведенных исследований легли в основу создания способов количественного определения исследуемых лекарственных веществ как в индивидуальном виде, так и в лекарственных формах заводского и экстенпорального изготовления.

Первоначально были определены величины удельных показателей поглощения для изучаемых лекарственных веществ по их реакциям с цветореагентами и установлены интервалы концентраций, в пределах которых соблюдается подчиняемость светопоглощения закону Бера (табл.6).

Таблица 6  
Значения удельных показателей поглощения исследуемых лекарственных веществ и границы подчиняемости концентрации растворов закону Бера

Реагент, лекарственное вещество	$\lambda$ макс., нм	Границы определяемых концентраций, мг/100 мл	$E_{1\%}^{1\text{см}}$
1	2	3	4
<b>М-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетовимил-3')-нафтохинонимин -</b>			
Натрия гидрокарбонат	620	0,25-0,34	980,5
Лития карбонат	620	0,29-0,37	2250
Натрия тетраборат	620	0,76-1,07	482,4
Натрия тиосульфат	620	0,70-0,80	317,1
Трилон Б	620	1,13-1,49	212,8
Натрия бензоат	620	0,29-0,43	638,9
Кофеин-бензоат натрия	620	0,72-0,96	348,4
Натрия цитрат	620	0,29-0,72	490,3
Натрия гидроцитрат	620	0,63-1,16	315,7
Сульфацил-натрий	620	0,82-1,22	354,1
Норсульфазол-натрий	620	1,13-1,54	222,0
Этазол-натрий	620	1,22-1,47	202,1
Сферофизина бензоат	620	2,13-2,84	175,3
Трисамин	620	0,58-0,87	510,1
Этаминал-натрий	620	0,60-1,00	346,7
Барабамил	620	0,60-1,39	345,3
Барбитал-натрий	620	1,48-1,65	428,8

Продолжение табл.6

I	2	3	4
Тиопентал-натрий	620	1,78-2,07	385,6
Гексенал	620	0,85-1,03	342,9
Калия малат	620	1,05-1,26	412,4
<b>М-п-толуолсульфонил-2-(1',3'-дифенил-1',3'-дикетопропил-2')-нафтохинонминн -</b>			
Оксациллина натриевая соль	594	4,80-5,30	48,90
<b>М-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикето-4'-этоксипропил-3')-нафтохинон-имин -</b>			
Темисал	610	0,40I-0,8II	182,0

Разработанные способы количественного определения заключались в обработке в мерной колбе вместимостью 25 мл навески водного раствора анализируемого вещества, взятой в пределах подчиняемости закону Бера (табл.6) соответствующими ацетоновыми растворами цветореагентов в оптимальных условиях реакции (табл.1) с последующим доведением объема до метки ацетоном. Параллельно проводили опыт со стандартным раствором исследуемого вещества и контрольный опыт. Оптическую плотность окрашенных растворов измеряли на фоне контроля при аналитических длинах волн с помощью спектрофотометра СФ-26 в кварцевых кюветках с толщиной слоя 1 см.

В табл.7 приведены результаты количественного определения лекарственных веществ в субстанции. Статистическая обработка проведена согласно требований ГФ XI издания.

Для изучения возможности использования разработанных методик в ИТД при исследовании качества изучаемых лекарственных веществ, было проведено количественное определение изучаемых лекарственных средств методами, описанными ИТД. Проведена сравнительная метрологическая оценка двух методов анализа по критериям правильности и воспроизводимости согласно требований ГФ XI издания.



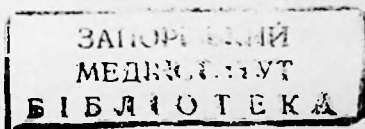
Таблица 7

Результаты спектрофотометрического определения лекарственных веществ в субстанции

Лекарственное вещество	Метрологические характеристики				
	$\bar{X}$	$s^2$	$s$	$s_{\bar{X}}$	$\pm \Delta \bar{X}$
Натрия гидрокарбонат	100,35	0,176	0,419	0,176	0,440
Лития карбонат	100,85	0,386	0,621	0,254	0,652
Натрия тетраборат	100,96	0,892	0,944	0,385	0,991
Натрия тиосульфат	100,35	1,88	1,37	0,559	1,44
Натрия бензоат	100,57	1,37	1,17	0,478	1,22
Кофеин-бензоат натрия	39,00	0,518	0,720	0,294	0,755
Натрия пикрат	100,36	0,499	0,706	0,288	0,741
Натрия гидропикрат	100,32	1,04	1,02	0,416	1,07
Сульфацил-натрий	100,11	0,473	0,688	0,281	0,722
Норсульфазол-натрий	100,53	0,990	0,995	0,406	1,04
Этазол-натрий	100,66	0,794	0,891	0,364	0,935
Трилон Б	99,71	1,35	1,16	0,474	1,21
Этаминал-натрий	100,51	0,774	0,880	0,359	1,01
Барбитал	100,62	0,542	0,736	0,301	0,773
Барбитал-натрий	99,92	0,955	0,976	0,399	1,02
Тиопентал-натрий	85,12	0,803	0,896	0,366	0,940
Гексенал	99,80	0,144	0,379	0,155	1,40
Сферофизина бензоат	100,09	0,628	0,793	0,324	0,832
Трисамин	100,12	0,146	0,382	0,156	0,400
Калия малат	100,29	0,106	0,325	0,133	0,343
Оксациллина натриевая соль	98,80	5,23	2,29	0,935	2,40
Темисал	99,90	0,304	0,551	0,225	0,578

Сопоставительный анализ результатов количественного определения методами, принятыми НТД и предлагаемым спектрофотометрическим показывает, что:

результаты количественного определения предлагаемым спектрофотометрическим методом и методами, принятыми НТД, являются правильными, то есть не отягощены систематической ошибкой. Вычисленные значения критерия Стьюдента не превышают стандартной табличной величины (2,57);



граничные значения доверительного интервала среднего результата для предлагаемого спектрофотометрического метода не превышают 2,4 единиц, а для методов, принятых НТД - 2,46 единиц, что указывает на достаточную стабильность методов;

вычисленные значения критерия Фишера позволяют сделать заключение о том, что предложенные методики не уступают по воспроизводимости методикам, принятым НТД.

Кроме того, разработанные способы отличаются от методов, описанных в НТД, простотой выполнения, высокой чувствительностью и экономичностью.

Разработанные способы количественного определения индивидуальных лекарственных средств были использованы при анализе лекарственных форм заводского и экстенпорального изготовления, содержащих исследуемые ингредиенты. Количественному определению не мешают наполнители, стабилизаторы и другие ингредиенты: натрия хлорид, ментол, сахар, сульфадимезин, висмута нитрат основной, глюкоза, фенобарбитал, фенацетин, никотинамид, гексамидин, амальгин, глицерин, кислота никотиновая, папаверина гидрохлорид, левомипетин, фурацилин, новокаин, димедрол, антипирин, кофеин, теобромин, экстракты, настойки и некоторые другие ингредиенты, что позволяет определять исследуемые лекарственные вещества без разделения компонентов.

Разработанные способы количественного определения просты в выполнении, экономичны и позволяют вести определение по фармакологически активной части молекулы лекарственного средства.

В общей сложности разработаны способы количественного определения для 22 лекарственных средств в субстанции и 62 наименованиях сложных лекарственных форм заводского и экстенпорального изготовления.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Впервые использованы в практике фармацевтического анализа как аналитические реагенты 2-производные N-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина.

2. Экспериментально установлено, что 2-производные N-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина являются высокочувствительными реагентами на лекарственные вещества из классов солей слабых кислот и алифатических аминов.

3. Изучены условия фотометрических реакций 2-производных N-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина с лекарственными веществами из классов солей слабых кислот и алифатических аминов. Установлено, что оптимальными условиями являются: растворитель для лекарственных веществ - вода, для реагентов - ацетон, температура 18-20°C.

4. Определены аналитические показатели чувствительности (удельное поглощение, коэффициент Сендела, предел обнаружения) реакций 2-производных N-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина с 22 лекарственными средствами: натрия гидрокарбонатом, лития карбонатом, натрия тетраборатом, натрия тиосульфатом, натрия бензоатом, кофеин-бензоатом натрия, натрия цитратом, натрия гидроцитратом, сульфацилом-натрия, норсульфазолом-натрия, этазолом-натрия, трилоном Б, этаминалом-натрия, барбиталом, барбиталом-натрия, тиопенталом-натрия, гексеналом, сферофизина бензоатом, трисамином, калия малатом, оксацеллина натриевой солью, темисалом.

5. На основе изучения УФ-, ИК-, ПМР-спектров, данных элементного анализа реагентов и продуктов реакции 2-производных N-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина с лекарственными веществами, методов непрерывных изменений, отношения наклонов, молярных отношений, прямой линии установлено химическое строение образующихся соединений. Показано, что продуктом взаимодействия 2-производных

**N**-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина с лекарственными веществами является енольная форма реагента в виде енолят-иона.

6. Результаты экспериментальных исследований расширяют возможности дальнейшего научного прогнозирования использования новых хинониминных цветореагентов для создания новых способов количественного определения лекарственных веществ соответствующих классов.

7. Впервые разработаны высокочувствительные способы идентификация и количественного определения 22 индивидуальных лекарственных веществ и 62 наименований лекарственных форм по реакции с 2-производными **N**-п-толуолсульфонил-1,4-нафтохинонимина. Вновь предложенные способы защищены 6 авторскими свидетельствами СССР.

3. Разработанные способы количественного определения лекарственных средств из классов солей слабых кислот и алифатических аминов с использованием цветореагентов в сочетании со спектрофотометрией в видимой области, отличаются от способов, описанных в ИТД, простотой выполнения, избирательностью и точностью результатов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. А.с. 1456851 СССР, МКИ<sup>4</sup> G 01N 21/78. Способ определения темисала /С.Г.Соломонова, С.С.Артеменко, И.М.Кейтлян и др. (СССР). - 2 с. Оpubл. 07.02.89, Блл. №5. - 2 с.

2. А.с. 1506339 СССР, МКИ<sup>4</sup> G 01N 21/78. Способ определения карбоната лития /В.В.Петренко, И.М.Кейтлян, С.Г.Соломонова и др. (СССР). - 2 с. Оpubл. 07.09.89, Блл. №33. - 2 с.

3. А.с. 1509693 СССР, МКИ<sup>4</sup> G 01N 21/78. Способ количественного определения оксапилина-натрия /И.М.Кейтлян, С.С.Артеменко, В.В.Петренко, В.М.Ничволода (СССР). - 2 с. Оpubл. 23.09.89, Блл. №35. - 2 с.

4. А.с. по заявке 4443517/28-04 СССР, МКИ<sup>4</sup> G 01N 21/78. Способ определения гексенала /С.Г.Соломонова, В.В.Петренко, И.М.Кейтлян и др. (СССР). - 3 с.

5. А.с.по заявке 4456768/28-04 СССР,МКИ<sup>4</sup> G01 N21/78. Способ количественного определения норсульфазола-натрия /С.Г.Соломонов, В.В.Петренко,И.М.Кейтлин и др.(СССР).-3 с.

6. А.с.по заявке 4655895/31-04 МКИ<sup>5</sup> G01 N21/78. Способ количественного определения шитрата натрия /С.С.Артемченко, И.М.Кейтлин,В.В.Петренко и др.(СССР).-3 с.

7. Изучение продуктов фотометрических реакций органических веществ с цветореагентами /С.С.Артемченко,В.М.Садвский,И.М.Кейтлин и др.- В кн.: Прогрессивные методы диагностики процессов,материалов,электролитов и чистоты окружающей среды: Тез.докл.обл.межотраслевой науч.-технической конф. I-3 ноября 1989 г.-Куйбышев,1989.-С.34.

8. Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов лекарственных форм,изготавливаемых в аптеках /Т.В.Ковальчук,В.В.Петренко,И.М.Кейтлин и др.-Киев.-ГАПУ МЗ УССР,1989.-20 с.

9.Применение нафтохинонов для количественного определения лекарственных средств /С.С.Артемченко,С.А.Васюк,И.М.Кейтлин и др.- В кн.:Химические проблемы отраслей народного хозяйства Тамевского региона и пути их решения: Тез.докл.обл.конф. 12-13 мая 1989 г.-Тамень,1989.-С.105.

10. Спектрофотометрическое определение трилона Б /И.М.Кейтлин, В.В.Петренко,С.С.Артемченко,В.М.Ничволода //Фармация,1989.- Т.ХХУІІІ, № 4. - С.60.

11. Спектрофотометрическое определение кофеин-бензоата натрия реакцией с N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3)-нафтохинонимном /И.М.Кейтлин,В.В.Петренко,С.С.Артемченко, В.М.Ничволода //Фармация.-1989.-Т.ХХУІІІ,№ 6.-С.65-67.

12. Спектрофотометричне визначення натрію бензоату реакцією з N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3)-нафтохинонимом /І.М.Кейтлін,В.В.Петренко,С.С.Артемченко,В.М.Нічволода //фармац.журн. -1989.-№ 5.-С.70-72.

13. Спектрофотометричне визначення натрію тетраборату за реакцією з N-п-толуолсульфонил-2-(2',4'-дикетоамил-3)-нафтохинонимом /І.М.Кейтлін,В.В.Петренко,С.С.Артемченко,В.М.Нічволода //фармац.журн.-1989.-№ 6.-С.48-51.

*Кейтлин*