

ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ РОЗРОБКИ МКЯ НА ПЕРСПЕКТИВНІ АФІ СЕРЕД ПОХІДНИХ ХІНОЛІН-4-ОНІВ

Зубков В. О., Руцак Н. І. *, Кізь О. В., Яременко В. Д.

Національний Фармацевтичний Університет, м. Харків

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Асортимент лікарських засобів постійно оновлюється, що є важливим показником динамічно розвинутої сучасної фармацевтичної науки. На сьогоднішній день звертається особлива увага дослідників на сполуки з групи хіноліну, так як в світовій практиці є багато успішних прикладів створення лікарських препаратів на їх основі. Вагомою подією у створенні антибактеріальних препаратів було відкриття і масове впровадження в практичну охорону здоров'я антибіотиків фторхінолонового ряду.

На кафедрі медичної хімії проводяться систематичні дослідження з розширення структурного різноманіття серед похідних хінолін-4-онів. Однією з перспективних груп є похідні 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл) пропанових кислот. Дані сполуки можна розглядати як структурні аналоги фторхінолонів, і вони є перспективним класом, тому що показали широкий спектр антимікробної активності *in vitro*. Внаслідок чого ми зосередили свої зусилля для оцінки та розробки можливих методів стандартизації похідних 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл) пропанових кислот з врахуванням вимог ДФУ. Згідно з сучасними напрямками розвитку фармацевтичної науки, для аналізу лікарських препаратів гетероциклічної природи пріоритет вибору аналітичних прийомів зміщено у бік застосування фізико-хімічних методів аналізу. З метою підтвердження таких тенденцій, які існують в світових фармакопеях, а також для визначення доцільності включення в арсенал аналітичних досліджень 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанової кислоти хімічних реакцій ідентифікації даної субстанції, нами спочатку було проведено аналіз досвіду фармакопеї України, США і Європейського союзу, в яких є статті на фторхінолонові антибіотики.

Серед фізико-хімічних методів, які використовуються для аналізу фторхінолонових препаратів в процентному відношенні переважає у фармакопеях, рідинна хроматографія, яка представлена в розділах ідентифікація, супровідні домішки та кількісне визначення (Рис.1).

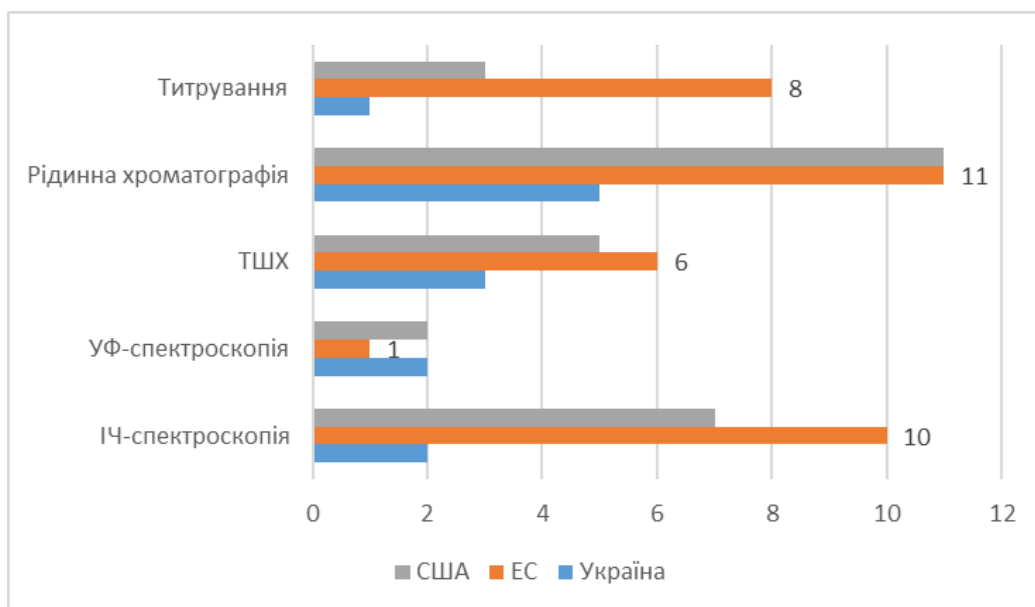


Рис. 1. Застосування методів аналізу для фторхінолонів у Фармакопеях України, Європейського Союзу та США

Однак, якщо враховувати структурні особливості хіноліновий-4-онів, а саме ймовірність прояву прототропної таутомерії і як наслідок можливість існування даного гетероциклу в 4-оксо або 4-гідрокси формах, то використання тільки перерахованого вище інструментарію є недостатнім при розробці методів контролю якості похідних 3-хінолін-4-он пропанових кислот. Для вирішення питання структурної ізомерії органічних речовин застосовуються рентгеноструктурний аналіз і ЯМР-спектроскопія. Виходячи з аналізу світових фармакопей ці методи є також і фармакопейними, хоча і не настільки поширені як інші фізико-хімічні методи аналізу (Рис.2).

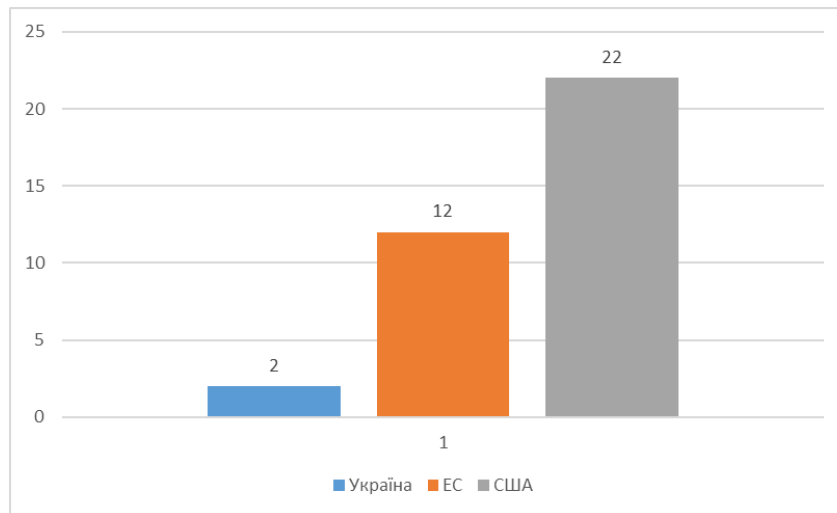


Рис. 2. Загальна кількість монографій у Фармакопеях України, Європейського Союзу і США з ЯМР-спектроскопією

У ракурсі розробок методик контролю якості, у тих випадках, коли речовина має стереоізомерию або потенційну таутомерию, з нашої точки зору більш раціональним і інформативним методом є ЯМР-спектроскопія, яка дозволяє отримувати відомості про будову речовин в розчинах. Для ідентифікації 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл) пропанового кислоти нами пропонується включити метод ^1H і ^{13}C ЯМР спектроскопій в перелік аналітичних процедур, які можуть бути використані для контролю якості даного класу хімічних сполук. Причому слід зазначити, що одномірні ^1H ЯМР спектроскопія не дозволяє досить чітко прояснити питання про належність досліджуваної речовини до 4-оксо або 4-гідрокси форми. Так як, хімічні зсуви протонів визначаються в основному діамагнітної складової константи екранування σ_d , а парамагнетичний внесок σ_p не суттєвий і коригується. На величину хімічного зсуву δ (^1H) дуже впливають заступники, магнітна анізотропія сусідніх груп, ефекти кільцевих струмів і електричного поля, водневі зв'язки і міжмолекулярна взаємодія з розчинником (Günther, H. (2013): *NMR spectroscopy. Basic principles, concepts and applications in chemistry*). В ^{13}C ЯМР-спектрі положення сигналів ядер Вуглецю зумовлено в основному парамагнітним внеском в константу екранування σ_p . У наслідок чого, внутрішньо- і міжмолекулярні ефекти (в м.ч.) близькі за величиною з аналогічними ефектами в ^1H ЯМР-спектрі, але в порівнянні з загальною величиною хімічного зсуву δ (^{13}C) дуже малі. За допомогою ^{13}C ЯМР спектроскопії та квантово-хімічних розрахунків у різних наближень ми встановили, що існує помітна різниця в хімічних зсувах атомів вуглецю в положенні C4 в 4-оксо таутомерної формі (174-177 м.ч.) і 4-гідрокси формі (160 м.ч.) Ці властивості можна використовувати в якості аналітичного критерію при розробці методів контролю якості для похідних 3-хінолін-4-он пропанових кислот у розділах ідентифікація та супровідні домішки.