

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АНАЦЬКА ЯНА ЮРІЇВНА

УДК 615.074:543.253:547.94

**РЕАКЦІЇ ТРЕТИННИХ АМІНІВ
З ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТНОЮ КИСЛОТОЮ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Харків – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фізичної та колоїдної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор

БЛАЖЕЄВСЬКИЙ Микола Євстахійович,

Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри фізичної та колоїдної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор

ГРИЗОДУБ Олександр Іванович

ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», в.о. директора, завідуючий відділом Державної Фармакопеї України

кандидат фармацевтичних наук

НАЗАРОВА Олена Сергіївна,

Державне підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП „ДНЦЛЗ”), завідувач лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів

Захист відбудеться «__» _____ 2013 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “__” _____ 2013 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор фармацевтичних наук, професор

В.А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом з'явилося багато нових титриметричних методів, які з тієї чи іншої причини ще не достатньо широко увійшли у аналітичну практику. Більшість запропонованих методів та титрантів привертають увагу своїми далеко ще не повністю розкритими можливостями. До таких титрантів, зокрема, належать пероксидні похідні кислот: кількісний перебіг реакцій у водному середовищі третинних амінів з дипероксидикарбоновими кислотами покладено в основу нового методу окисно-відновного титрування – пероксикислотометрії.

Реакція *N*-окиснення як основа аналітичного визначення третинних амінів (ТА) набула практичного значення завдяки працям вітчизняних дослідників (1990, Блажеєвський М.Є. зі співр.). Пероксидні похідні кислот як аналітичні реагенти продовжують привертати увагу дослідників. Подальший розвиток методу пероксикислотометрії передбачає застосування нових більш досконалих титрантів, які характеризувалися б більш високою окисаційною здатністю, стійкістю при зберіганні та застосуванні. До таких перспективних окисників класу пероксикислот, як убачається нами, належить калій гідрогенпероксомоносульфат, котрий уже зарекомендував себе як реагент в неорганічному аналізі. Особливою перевагою його перед органічними пероксикислотами є значно вища стійкість у водних розчинах та окисаційна здатність. Крім того, використання цього окисника дозволить перетворювати ТА у електрохімічно активні деривати, котрі можуть бути легко визначені методом вольтамперометрії.

Тому актуальними убачається кінетичне вивчення реакції *N*-окисації ТА, котрі належать до біологічно активних та лікарських речовин, за участю калій гідрогенпероксомоносульфату, а відтак застосування її в практиці фармацевтичного аналізу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Анацької Я.Ю. виконана на кафедрі фізичної та колоїдної хімії НФаУ і є складовою частиною держбюджетної теми “Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно-активних речовин, встановлення зв'язку “структура – дія”, створення нових лікарських препаратів” (номер державної реєстрації 198U007011).

Мета та задачі дослідження. З'ясування кінетичних закономірностей реакцій *N*-окисації лікарських препаратів, що містять третинний амінний Нітроген, за участю калій гідрогенпероксомоносульфату; встановлення оптимальних умов та опрацювання нових методик кількісного визначення лікарських препаратів за реакцією *N*-окисації.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі *задачі*:

1. Хіміко-аналітичне вивчення реакцій *N*-окиснення лікарських препаратів, які містять третинний амінний Нітроген, калій гідрогенпероксомоносульфатом у водному середовищі.

2. З'ясування кінетичних закономірностей (особливостей) перебігу реакцій *N*-окисації за участю калій гідрогенпероксомоносульфату у водному середовищі.

3. Розроблення методик кількісного визначення третинних амінів за реакцією *N*-окиснення калій гідрогенпероксомоносульфатом методом йодометричного

титрування залишку окисника.

4. Розроблення методик кількісного визначення третинних амінів за реакцією *N*-оксидзації у лужному середовищі методом спектрофотометрії за залишком окисника у вигляді трийодиду.

5. Опрацювання методик кількісного визначення третинних амінів методом вольтамперометрії у вигляді відповідних *N*-оксидів, одержаних за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.

6. Впровадження розроблених методик кількісного визначення третинних амінів у практику фармацевтичного аналізу.

Об'єкти дослідження. Хіміко-аналітичні властивості калій гідрогенпероксомоносульфату; нові аналітичні реакції пероксокислотного окиснення третинних амінів (лідокаїну, тримекаїну, трамадолу, кодеїну, атропіну, скополаміну, дифенгідраміну та мепівакаїну), можливості та переваги їх практичного застосування у фармацевтичному аналізі.

Предмет дослідження. Вивчення кінетичних закономірностей та механізму реакцій *N*-окиснення третинних амінів калій гідрогенпероксомоносульфатом у водному середовищі; кількісне визначення лікарських препаратів, які містять третинний аміній Нітроген, за реакцією *N*-оксидзації: методом оберненого йодометричного титрування та спектрофотометрії за залишком непрореагованого калій гідрогенпероксомоносульфату, непрямой вольтамперометрії у вигляді відповідного *N*-оксиду третинного аміну.

Методи дослідження. У дисертаційній роботі використаний комплекс взаємодоповнюючих фізико-хімічних методів дослідження, зокрема, хімічної кінетики, спектрофотометрія, вольтамперометрія (полярографія), методи йодометричного титрування та препаративної хімії.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у з'ясуванні кінетичних особливостей перебігу реакцій окиснення третинного Нітрогену лікарських препаратів калій гідрогенпероксомоносульфатом у водному середовищі.

Виведене узагальнене рівняння формального окисно-відновного потенціалу окред-системи пероксомоносульфат/сульфат та здійснена його теоретична інтерпретація.

Встановлено, що кінетика реакцій *N*-окиснення підпорядковується загальним закономірностям специфічного кислотно-основного каталізу, перебігає кількісно і стехіометрично за механізмом нуклеофільного заміщення β -атому Оксигену пероксидного угруповання іонів пероксомоносульфату. Виведене кінетичне рівняння реакції.

Показано, що кількісне окиснення третинного Нітрогену калій гідрогенпероксомоносульфатом досягається значно швидше, ніж за допомогою аліфатичних моно- та дипероксикарбонових кислот. Уперше у практиці кількісного фармацевтичного аналізу як аналітична реакція на алкалоїди запропонована реакція *N*-оксидзації, здійснювана на допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.

Теоретично обґрунтована та експериментально доведена можливість здійснення кількісного визначення третинних амінів за реакцією з калій гідрогенпероксомоносульфатом методом йодометричного титрування та спектрофотометрії за залишком непрореагованого калій

гідрогенпероксомоносульфату, а також методом непрямой вольтамперометрії у вигляді відповідних аміноксидів.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель (Пат. № 65526. МПК А61К 31/43 (2006.01). Спосіб кількісного визначення третинних амінів/ М.Є. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька. Заявл. 10.05.2011; Опубл. 10.12.2011, Бюл. № 23).

Практичне значення одержаних результатів. Опрацьовані методики кількісного визначення третинних амінів можуть бути використані для розроблення аналітичної нормативної документації на лікарські препарати, а також у практиці державних лабораторій з контролю якості лікарських препаратів та центральних заводських лабораторій фармацевтичних підприємств. Запропоновані методики виконання аналізу не вимагають застосування висококоштовних приладів, а також токсичних хімічних реагентів. За чутливістю, швидкістю виконання та селективністю опрацьовані методики аналізу є більш досконалішими та економічно вигідними, ніж існуючі.

Методика визначення кодеїну основи у проміжних продуктах виробництва таблеток Кодерпін ІС з використанням калій гідрогенпероксомоносульфату як аналітичного реагента впроваджена у практику роботи фармпідприємства ВАТ «ІнтерХім», Одеса, Україна.

Методики кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну, а також кодеїну фосфату, трамадолу та дифенгідраміну гідрохлориду в лікарських формах впроваджена в навчальний процес Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Усі наукові та практичні результати, які викладені у матеріалах дисертації, отримані автором самостійно або за його безпосередньою участю як координатора досліджень, здійснених за держбюджетною НДР. Була ініціатором тих досліджень, які були виконані у творчій співдружності з дослідниками з різних наукових установ та вищих навчальних закладів з використанням складного наукового обладнання та сучасних приладів, які відсутні у НФаУ.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові та практичні результати, які викладено у дисертації, були оприлюднені та обговорені на таких конференціях і семінарах: науково-практичній конференції, присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. П.О. Петюніна (Харків, 2009); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 2009); річній сесії Наукової ради з проблеми „Аналітична хімія” Національної академії наук України (Новий Світ, 2009); VII Нац. з'їзді фармацевтів України „Фармація України. Погляд у майбутнє” (Харків, 2010) (усна доповідь); річній сесії Наукової ради з проблеми „Аналітична хімія” НАН України (Гурзуф, 2010) (усна доповідь); науковій конференції, присв'яченій 100 річчю з дня народження проф. І.В. П'ятницького (Київ, 2010) (усна доповідь); 71 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю „Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011” (Запоріжжя, 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених, присвяч.

140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук. проф. М.О. Валяшка (Харків, 2011); міжнародній науково-практичній конференції в рамках проекту «Російсько-українські криміналістичні читання на Слобожанщині» (Белгород, 2011) (усна доповідь); Тринадцятій науковій конференції «Львівські хімічні читання - 2011» (Львів, 2011); I Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів (Луганськ, 2011); річній сесії Наукової ради з проблеми „Аналітична хімія” НАН України (Гурзуф, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях, 10 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій, отримано один деклараційний патент України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 128 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділи 2-6), висновків, списку використаних джерел – 104 найменування та додатків; ілюстрована 15 табл., 38 рис. Обсяг основного тексту – 107 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтована актуальність теми дисертаційної роботи, визначена мета та завдання дослідження, показана наукова новизна та практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі «Калій гідрогенпероксомоносульфат як окисник третинних амінів. Застосування реакцій *N*-оксидації у фармацевтичному аналізі»** проаналізовано відомості стосовно добування та властивостей калій гідрогенпероксомоносульфату, розглянуті кінетика і механізм самовільного розкладення кислоти Каро та реакції *N*-окиснення амінів пероксидними сполуками, зокрема, *N*-оксидації третинних амінів пероксомоносульфатом. Розглянуті відомості стосовно застосування гідрогенпероксомоносульфату як аналітичного реагента у хімічному аналізі.

Зроблено висновок, що перспективним напрямком здійснення подальших наукових досліджень є з'ясування кінетичних закономірностей та хіміко-аналітичних характеристик (стехіометрії та часу кількісної взаємодії) реакцій *N*-окиснення різноманітних лікарських препаратів, що містять третинний амінний Нітроген, за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату у водному середовищі з метою опрацювання нових більш досконалих аналітичних методик їх кількісного визначення методом оксидиметрії та вольтамперометрії у вигляді відповідних аміноксидів.

Особливий інтерес викликає вивчення залежності окисно-відновного потенціалу системи гідрогенпероксомоносульфат/сульфат від рН середовища та її теоретична інтерпретація, що сприятиме впровадженню цього реагента в практику хімічного та фармацевтичного аналізу.

У **другому розділі «Умови експерименту та методи досліджень»** наведені дані стосовно випробуваних об'єктів дослідження, робочих стандартних зразків та використаних реактивів, методики приготування та стандартизації вихідних і робочих розчинів; описане обладнання, яке було використане під час виконання

роботи, методи та умови здійснення експерименту.

Обґрунтований вибір нового аналітичного реагента на третинні аміни, а саме калій гідрогенпероксомоносульфат, KHSO_5 у вигляді потрібної калійної солі кислоти Каро ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$) – «Оксону[®]», що обумовлено його доступністю, задовільною розчинністю у воді, порівняно високою оксидаційною здатністю ($E^0=1,82$ В), а також достатньою стійкістю під час зберігання та застосування.

Об'єм титранта вимірювали за допомогою мікробюретки з точністю $\pm 0,01$ мл.

Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (ЛМО, СССР), використовуючи кварцову кювету на 1 см. Електронні спектри реєстрували в автоматичному режимі на модернізованому спектрофотометрі СФ-46 з використанням програмного забезпечення «Спектр» (ВО «Техномир», Житомир).

Обробку експериментальних даних проводили з використанням табличного процесора Excel програмного пакету Microsoft Office Professional 2003.

Вольтамперометричні вимірювання здійснювали за допомогою спеціалізованого полярографу ПЛС, використовуючи триелектродну систему у зміннострумовому варіанті з прямокутною формою поляризуючої напруги та режимі полярографування «Однокрапельний». Індикаторним електродом був стаціонарний ртутний електрод клапанного типу (РЕКТ); електрод порівняння – насичений калій хлоридом хлоридосрібний електрод типу ЭВЛ-1М4 (ЗИП Беларусь), допоміжний – платиновий електрод. Усі вимірювання здійснювали за кімнатної температури та відсутності кисню, який видаляли з випробуваних розчинів струменем азоту з масовою часткою кисню не більше 0,01%.

Зроблено висновок, що особливу увагу вимагає виготовлення розчинів робочих стандартних зразків (РСЗ), необхідних для виконання аналітичних визначень, а також дотримання рекомендованих умов здійснення експерименту.

У третьому розділі «Залежність окисно-відновного потенціалу системи пероксомоносульфат/сульфат від рН» виведене узагальнене електрохімічне рівняння взаємодії протонуваних частинок окисненої та відновленої форм окисно-відновної системи пероксомоносульфат/сульфат, яке дозволяє врахувати у явному вигляді вклад усіх частинок у процес рівноваги.

Показано, що залежність окисно-відновного потенціалу водних розчинів системи пероксомоносульфат/сульфат від рН середовища має вигляд:

$$E = E^0_{\text{H}_2\text{SO}_5/\text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_2\text{O}} - \frac{9}{2}(2 - p + q) \cdot \text{pH} + \frac{9}{2} \lg \frac{c_s(\text{H}_2\text{SO}_5)}{c_s(\text{H}_2\text{SO}_4)}, \text{ або}$$

$$E = E^0_{\text{SO}_5^{2-}/\text{SO}_4^{2-}, \text{H}_2\text{O}} - \frac{9}{2}(pK_{\text{H}_2\text{SO}_5}^a + pK_{\text{HSO}_5^-}^a - pK_{\text{H}_2\text{SO}_4}^a - pK_{\text{HSO}_4^-}^a) - \frac{9}{2}(2 - p + q) \cdot \text{pH} +$$

$\frac{9}{2} \lg \frac{c_s(\text{H}_2\text{SO}_5)}{c_s(\text{H}_2\text{SO}_4)}$, де p і q – функції утворення Б'єрруму, вони рівні:

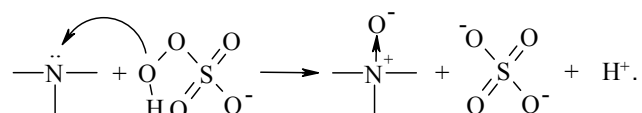
$$p = \sum_{i=1}^2 i \cdot \alpha_{\text{H}_2\text{SO}_5}, \quad q = \sum_{i=1}^2 i \cdot \alpha_{\text{H}_2\text{SO}_4}.$$

Зроблено висновок, що залежність окисно-відновного потенціалу E системи пероксомоносульфат/сульфат від рН обумовлена головним чином двома причинами: по-перше, при зміні рН розчину змінюється кислотно-основна форма реагуючих частинок внаслідок перебігу реакцій протонування; по-друге, змінюється активність

самих іонів гідрогену, які безпосередньо беруть участь в окисно-відновних реакціях на електроді. При підвищенні рН розчину окисно-відновний потенціал системи пероксомоносульфат/сульфат зменшується.

У четвертому розділі «Кінетика та механізм реакції *N*-окиснення третинних амінів калій гідрогенпероксомоносульфатом. Опрацювання методик кількісного визначення третинних амінів методом пероксокислотометрії» наведені результати вивчення кінетики та механізму реакцій *N*-окиснення третинних амінів калій гідрогенпероксомоносульфатом, а також опрацювання уніфікованих методик кількісного визначення лікарських препаратів, які містять третинний аміній Нітроген, за реакцією з калій гідрогенпероксомоносульфатом методом йодометричного титрування.

Встановлено, що кінетика реакцій *N*-окиснення третинних амінів підпорядковується загальним закономірностям специфічного кислотно-основного каталізу, перебігає кількісно і стехіометрично за механізмом нуклеофільного заміщення β -атому Оксигену пероксидного угруповання пероксомоносульфату: на 1 моль кожного препарату витрачається 1 моль KHSO_5 . Продуктом реакції є відповідний *N*-оксид. Схема аналітичної реакції *N*-оксидації має вигляд :



Виведене кінетичне рівняння реакції *N*-оксидації третинних амінів гідрогенпероксомоносульфатом та наведений вираз, за яким здійснювали обчислення ефективної константи швидкості, k_{ef} :

$$\begin{aligned} V &= k_1[R_3N][\text{HSO}_5^-] + k_2[R_3N][\text{SO}_5^{2-}] = \\ &= [R_3N]_0 \cdot [\text{HSO}_5^-] \frac{K_{R_3N^+H}^a}{K_{R_3N^+H}^a + [\text{H}^+]} \left(k_1 \frac{[\text{H}^+]}{K_{\text{HSO}_5^-}^a + [\text{H}^+]} + k_2 \frac{K_{\text{HSO}_5^-}^a}{K_{\text{HSO}_5^-}^a + [\text{H}^+]} \right) \\ k_{\text{ef}} &= k_1 \frac{K_{R_3N^+H}^a}{K_{R_3N^+H}^a + [\text{H}^+]} \left(\frac{[\text{H}^+]}{K_{\text{HSO}_5^-}^a + [\text{H}^+]} + \beta \frac{K_{\text{HSO}_5^-}^a}{K_{\text{HSO}_5^-}^a + [\text{H}^+]} \right) \\ & \quad k_2/k_1 = \beta. \end{aligned}$$

$K_{R_3NH^+}^a$ - константа (кислотності) іонізації амоніакової солі третинного аміну; $K_{\text{HSO}_5^-}^a$ - константа дисоціації гідрогенпероксомоносульфат-аніону. Числові значення величин ефективних констант швидкостей реакцій *N*-окиснення ТА моно- (k_1) та діаніоном (k_2) пероксомоносульфату, а також значення $\beta = k_1/k_2$, знайдені методом математичного моделювання, наведені в табл. 1.

У підрозділі 4.1 наведені опрацьовані методики кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду та тримекаїну у субстанціях та лікарських препаратах, які полягають в окисненні препаратів відомим надлишком калій гідрогенпероксомоносульфату у лужному середовищі залежно від природи (значень pK_a) ТА з подальшим визначенням непрореагованого залишку окисника методом йодометричного титрування.

Значення величин констант швидкостей реакцій N-окиснення ТА калій гідрогенпероксомоносульфатом, л·моль·хв⁻¹

ТА	k_1	k_2	β
Лідокаїн	1,15	0,18	0,16
Тримекаїн	1,57	0,27	0,17
Трамадол	0,07	0,07	1,00
Кодеїн	1,11	0,89	0,80
Атропін	0,06	0,03	0,54

На рис. 1 та 2 приведені кінетичні криві реакції окиснення лідокаїну та тримекаїну калій гідрогенпероксомоносульфатом залежно від рН середовища відповідно.

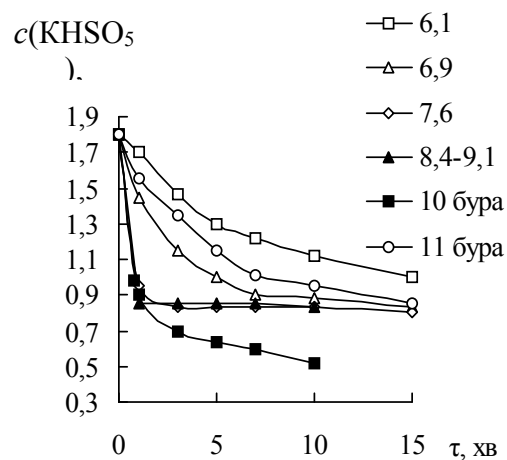
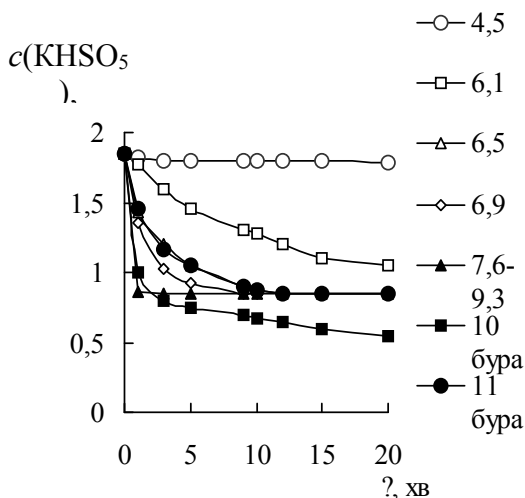


Рис. 1. Кінетичні криві реакції N-окиснення лідокаїну (ЛК) калій гідрогенпероксомоносульфатом залежно від рН.

$c(\text{KHSO}_5)=2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{ЛК})=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Рис. 2. Кінетичні криві реакції N-окиснення тримекаїну (ТК) калій гідрогенпероксомоносульфатом залежно від рН.

$c(\text{KHSO}_5)=2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{ТК})=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л;

Як видно, реакція найшвидше перебігає при рН 8,5 – 9,3. За цих умов процес окиснення завершується за час, який не перевищує 1 хв. При рН 10 у середовищі боратних буферних розчинів спостерігалась перевитрата окисника, що узгоджується з літературними даними про участь окисника в побічних процесах взаємодії з боратом. Для порівняння, кількісне окиснення лідокаїну та тримекаїну за допомогою дипероксидипінової кислоти досягається за 7 хв (1998, Блажеєвський М.Є. зі співр.).

Лінійна залежність в координатах $\lg c_\tau/[c_{\text{ТА}} - (c_0 - c_\tau)]$ (де c_τ – поточна молярна концентрація гідрогенпероксомоносульфату в момент часу τ , c_0 та $c_{\text{АМ}}$ – початкові молярні концентрації гідрогенпероксомоносульфату та ТА (лідокаїну або тримекаїну) відповідно зберігається аж до 100 % конверсії, що свідчить про другий порядок реакції та відсутність впливу продуктів реакції на її швидкість (рис. 3 і 4).

Залежність ефективної константи швидкості $k_{\text{еф}}$ від рН має вигляд кривої з максимумом при рН, близькому за значеннями до величин $\text{p}K_a$ спряженої кислоти нітрогеновмісних основ (для лідокаїну і тримекаїну $\text{p}K_a$ 7,85 та 7,95), та окисника ($\text{p}K_a$ 9,3) і свідчить про іонний характер реакції (рис. 5).

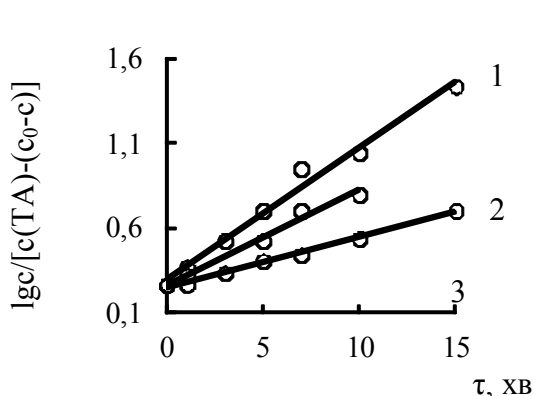


Рис. 3. Кінетичні криві реакції *N*-окисації тримекаїну ($c(\text{ТА})=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) калій гідрогенпероксомоносульфатом залежно від рН в напівлогарифмічних координатах. рН: 1 – 6,1; 2 – 6,5; 3 – 11; $c(\text{KHSO}_5)=2 \cdot 10^{-3}$ моль/л;

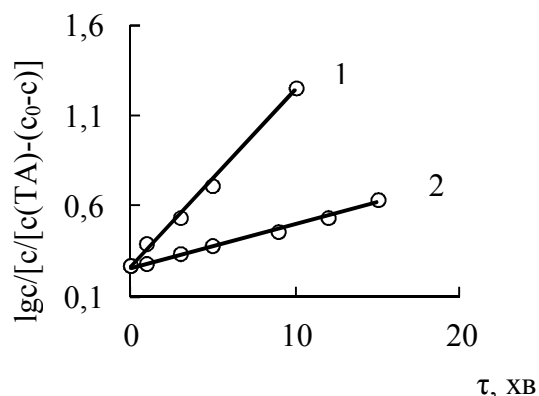


Рис. 4. Кінетичні криві реакції *N*-окисації лідокаїну калій гідрогенпероксомоносульфатом залежно від рН в напівлогарифмічних координатах. рН: 1 – 6,1; 2 – 6,5; 3 – 11; $c(\text{KHSO}_5)=2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{ТА})=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л

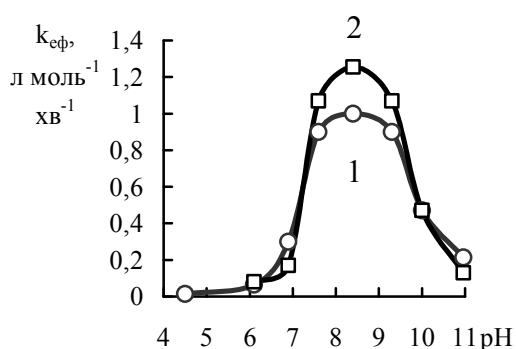


Рис. 5. Залежність ефективної константи швидкості реакції окиснення лідокаїну (1) та тримекаїну (2)

Пропорційність логарифму $k_{\text{еф}}$ від добутку мольних часток учасників реакції у випадку лідокаїну та тримекаїну виконується на всьому досліджуваному інтервалі рН при $\beta=0,16$ та $\beta=0,17$ відповідно (рис. 6 та 7), що підтверджує адекватність запропонованого кінетичного рівняння експериментально спостережуваним залежностям.

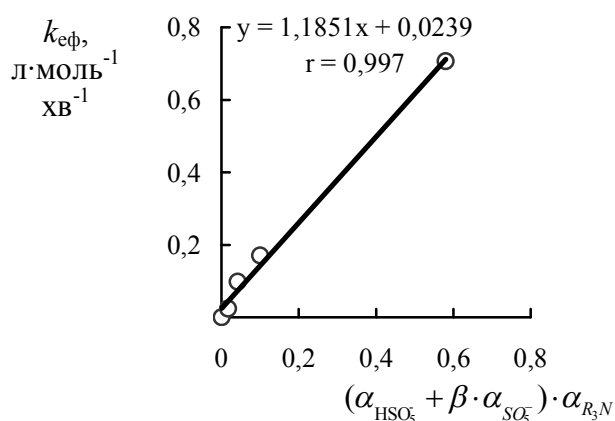


Рис. 6. Залежність $k_{\text{еф}}$ реакції окиснення лідокаїну калій гідрогенпероксомоносульфатом від $(\alpha_{\text{HSO}_5} + \beta\alpha_{\text{SO}_5^{2-}}) \cdot \alpha_{\text{R}_3\text{N}}$; $\beta = 0,16$

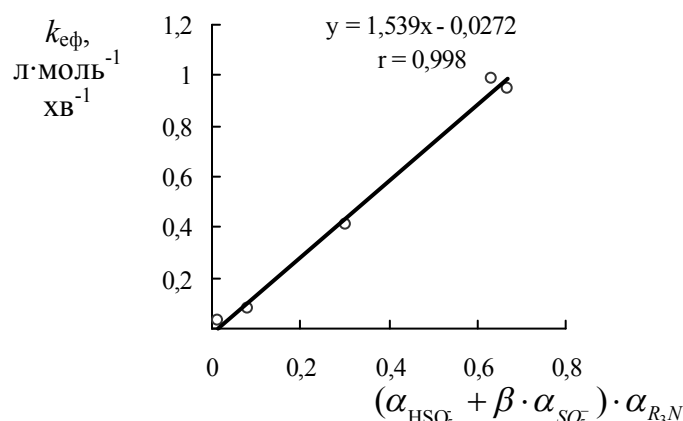


Рис. 7. Залежність $k_{\text{еф}}$ реакції окиснення тримекаїну калій гідрогенпероксомоносульфатом від $(\alpha_{\text{HSO}_5} + \beta\alpha_{\text{SO}_5^{2-}}) \cdot \alpha_{\text{R}_3\text{N}}$; $\beta = 0,17$

Аналогічні результати отримані при вивченні реакцій *N*-окиснення трамадолу та кодеїну (рис. 8 та 9, а також 10 і 11).

Результати кількісного визначення лідокаїну, тримекаїну, трамадолу, кодеїну

та дифенгідраміну в субстанціях та їх лікарських формах за новою аналітичною реакцією окиснення калій гідрогенпероксомоносульфатом наведений в табл. 1-8.

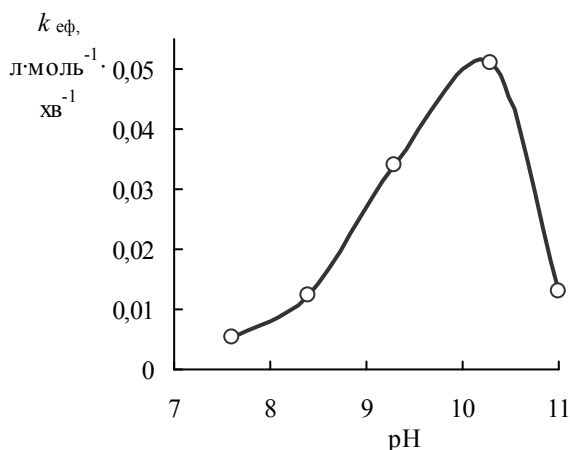


Рис. 8. Залежність ефективної константи швидкості реакції окиснення трамадолу (Т) пероксомоносульфатною кислотою від рН середовища. $c(T)=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(ПМСК)=2 \cdot 10^{-3}$ моль/л

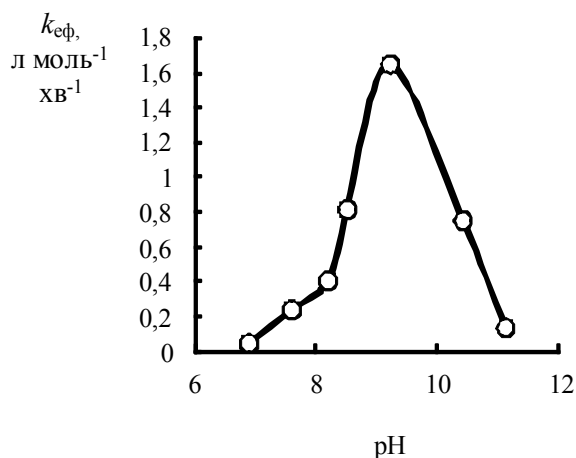
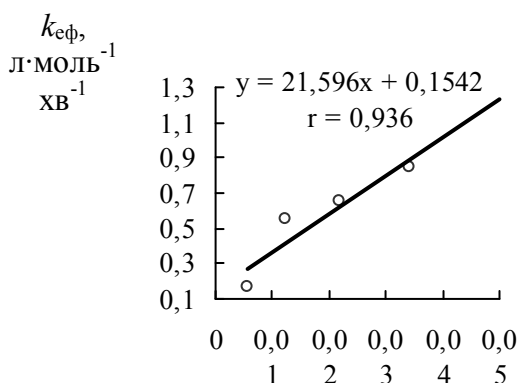
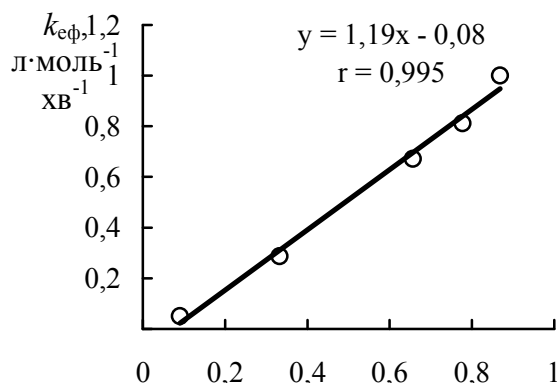


Рис. 9. Залежність ефективної константи швидкості N-оксидації кодеїну ($k_{\text{еф}}$, л · моль⁻¹ · хв⁻¹) калій гідрогенпероксомоносульфатом від рН середовища. c (кодеїн) = $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; c (KHSO_5) = $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л.



$$[\alpha(\text{HSO}_5^-) + \beta \cdot \alpha(\text{SO}_5^{2-})] \cdot \alpha(\text{R}_3\text{N})$$

Рис. 10. Залежність $k_{\text{еф}}$ реакції окиснення трамадолу калій гідрогенпероксомоносульфатом від $[\alpha(\text{HSO}_5^-) + \beta \cdot \alpha(\text{SO}_5^{2-})] \cdot \alpha(\text{R}_3\text{N})$. $\beta = 1,0$.



$$[\alpha(\text{HSO}_5^-) + \beta \cdot \alpha(\text{SO}_5^{2-})] \cdot \alpha(\text{R}_3\text{N})$$

Рис. 11. Залежність $k_{\text{еф}}$ реакції пероксокислотного окиснення кодеїну від $[\alpha(\text{HSO}_5^-) + \beta \cdot \alpha(\text{SO}_5^{2-})] \cdot \alpha(\text{R}_3\text{N})$. ($\beta = (k_2/k_1) = 0,8$)

Таблиця 1

Результати кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну у субстанціях (P=0,95)

Взято субстанції	Знайдено		Метрологічні характеристики
	г	%	
0,27095 г субстанції лідокаїну гідрохлориду	0,27655	102,07	$\bar{x} = 0,2733$ (100,85%) $S = 0,0031$ $S_x = 0,0012$ $\Delta \bar{x} = 0,0028$ $\varepsilon = 1,0 \%$ $RSD = 1,1 \%$; $\delta = +0,9\%$
	0,2737	101,01	
	0,2737	101,01	
	0,2708	99,94	
	0,2737	101,01	
	0,27655	102,07	
	0,2679	98,87	

0,25620 г	0,2586	100,94	$\bar{x} = 0,2563 (100,05\%)$ $S = 0,0024$ $S_{\bar{x}} = 0,0009$ $\Delta x = 0,0022$ $\varepsilon = 0,9 \%$ $RSD = 0,9 \%; \delta = + 0,04 \%$
субстанції	0,2559	99,88	
тримекаїну	0,2559	99,88	
гідрохлориду	0,2586	100,94	
	0,2533	98,87	
	0,2533	98,87	
	0,2586	100,94	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення лідокаїну в лікарських формах

Взято препарату	Знайдено препарату			Метрологічні характеристики (P=0,95)
	г	%	мг	
2,00 мл (2,01575г) (20 мг/мл) розчину лідокаїну гідрохлориду 2% для ін'єкцій, «Здоров'я» (Україна).	0,02002	2,002	20,02	$\bar{x} = 0,02015 (2,02\%)$ $S = 0,0002$ $S_{\bar{x}} = 0,0001$ $\Delta x = 0,0002$ $\varepsilon = 1,1 \%$ $RSD = 1,15 \%$ $\delta^* = - 0,4 \%$
	0,02015	2,015	20,15	
	0,02015	2,015	20,15	
	0,02042	2,042	20,42	
	0,01975	1,975	19,75	
	0,02015	2,015	20,15	
	0,02042	2,042	20,42	
0,35520 г розчину лідокаїну 10%, що знаходиться під тиском, «EGIS» (Угорщина).	0,1016	10,16	101,6	$\bar{x} = 0,1007 (10,1\%)$ $S = 0,0009$ $S_{\bar{x}} = 0,00035$ $\Delta x = 0,0009$ $\varepsilon = 0,85 \%$ $RSD = 0,9 \%$ $\delta^* = + 0,7 \%$
	0,0996	9,96	99,6	
	0,1003	10,03	100,3	
	0,1003	10,03	100,3	
	0,1016	10,16	101,6	
	0,0996	9,96	99,6	
	0,1016	10,16	101,6	
0,4160 г розчину 6% «Діоксизоль», виробництва ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Україна)	0,0605	6,05	60,5	$\bar{x} = 0,0600 (6,004\%)$ $S = 0,0006$ $S_{\bar{x}} = 0,0002$ $\Delta x = 0,0006$ $\varepsilon = 0,95 \%$ $RSD = 1,0 \%$ $\delta^* = + 0,1 \%$
	0,0605	6,05	60,5	
	0,0599	5,99	59,9	
	0,0592	5,92	59,2	
	0,0592	5,92	59,2	
	0,0605	6,05	60,5	
	0,0605	6,05	60,5	

Примітка. *Точний вміст лідокаїну гідрохлориду в лікарських формах зазначений в сертифікатах якості даних серій продукції.

Таблиця 3

Результати кількісного визначення трамадолу в субстанції та лікарських формах (P = 0,95)

Взято лікарського засобу для аналізу	Знайдено трамадолу гідрохлориду		Метрологічні характеристики
	г	%	

0,31155 г субстанції трамадолу гідрохлориду	0,3142 0,3159 0,3128 0,3098 0,3088 0,3142 0,3088	100,85 101,40 100,40 99,44 99,12 100,85 99,12	$\bar{x} = 0,3121$ (100,2%) $S = 0,0029$ $S_{\bar{x}} = 0,0011$ $\Delta x = 0,0027$ $\varepsilon = 0,9\%$ $RSD = 0,9\%$ ($\delta = 0,2\%$)
0,29985 г вмістимого капсули	0,0487 0,0494 0,0487 0,0504 0,0494 0,0504 0,0487	97,4 98,8 97,4 100,8 98,8 100,8 97,4	$\bar{x} = 0,0494$ (98,8%) $S = 0,0008$ $S_{\bar{x}} = 0,0003$ $\Delta x = 0,0007$ $\varepsilon = 1,4\%$ $RSD = 1,5\%$ ($\delta^* = 0,7\%$)
1,00 мл розчину трамадолу гідрохлориду 5% для ін'єкцій	0,0498 0,0490 0,0482 0,0505 0,0498 0,0490 0,0488	99,6 98,0 96,4 101,0 99,6 98,0 97,6	$\bar{x} = 0,0493$ (98,6%) $S = 0,0008$ $S_{\bar{x}} = 0,0003$ $\Delta x = 0,0007$ $\varepsilon = 1,45\%$ $RSD = 1,6\%$ ($\delta^* = 0,2\%$)

Примітка.* кількісний вміст трамадолу гідрохлориду в лікарських формах був визначений методом іонетрії з ICE.

Таблиця 4

Результати кількісного визначення кодеїну в субстанції методом йодометрії за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату (P=0,95)

Взято для аналізу	Знайдено кодеїну фосфату		Метрологічні характеристики
	г	%	
0,4244 г субстанції кодеїну фосфату	0,41875 0,4230 0,41875 0,4273 0,4230 0,4230 0,4273	98,67 99,68 98,67 100,69 99,68 99,68 100,69	$\bar{x} = 0,4230$ (98,7%) $S = 0,0035$ $S_{\bar{x}} = 0,0013$ $\Delta x = 0,0032$ $\varepsilon = 0,8\%$ $RSD = 0,8\%$ ($\delta = -0,3\%$)

Таблиця 5

Результати кількісного визначення кодеїну в таблетках „Кодтерпін ІС” методом йодометрії за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату (P=0,95)

Взято лікарський засіб, вміст кодеїну фосфату, г	Знайдено кодеїну фосфату, г	Метрологічні характеристики
Кодтерпін ІС табл. по 0,008 г (ВАТ „Інтерхім”, Україна), сер. 4290409 (0,0072...0,0088)	0,0081 0,0082 0,0078 0,0078 0,0080 0,0078 0,0079	$\bar{x} = 0,0079$ (100,0%) $S = 1,6 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = 0,6 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x = 1,5 \cdot 10^{-4}$ $RSD = 2,0\%$ $\varepsilon = 1,9\%$ $\delta^* = 0\%$

Таблиця 6

**Результати кількісного визначення вмісту основної речовини у субстанції
дифенгідраміну методом оксидиметрії за допомогою калій
гідрогенпероксомоносульфату**

Взято для аналізу засіб	Знайдено дифенгідраміну гідрохлориду (C ₁₇ H ₂₂ ClNO)	Метрологічні характеристики
	w, %	(n=5; P=0,95)
0,29182 г дифенгідраміну гідрохлориду	98,50 100,50 100,50 100,50 102,51	$\bar{x} = 100,50\%$ S = 1,418 $S_x = 0,634$ $\Delta\bar{x} = 1,7626$ $\varepsilon = 1,75\%$ RSD = 1,4% $\delta = +0,5\%$

Таблиця 7

**Результати кількісного визначення дифенгідраміну гідрохлориду в
таблетках „Димедрол - Дарниця” методом оксидиметрії за допомогою калій
гідрогенпероксомоносульфату**

Випробуваний засіб, вміст дифенгідраміну гідрохлориду, г	Знайдено дифенгідраміну гідрохлориду, г	Метрологічні характеристики (P=0,95)
таблетки дифенгідраміну гідрохлориду по 0,05 г Димедрол-Дарниця (ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Україна), сер. 10110. (0,045...0,055))	0,0493 0,0487 0,0499 0,0493 0,0499	$\bar{x} = 0,0494$ г S = $5,0 \cdot 10^{-4}$ $S_x = 2,2 \cdot 10^{-4}$ $\Delta\bar{x} = 6,2 \cdot 10^{-4}$ RSD = 1,0% $\varepsilon = 1,2\%$; $\delta^* = +0,4\%$

Примітка. * Розрахунок здійснений за даними референтної методики

Таблиця 8

**Результати кількісного визначення дифенгідраміну у розчині
дифенгідраміну гідрохлориду 1% для ін'єкцій**

Взято розчину для аналізу	Знайдено дифенгідраміну гідрохлориду	Метрологічні характеристики
	мг/мл	P=0,95
3,00 мл розчину дифенгідраміну гідрохлориду 1% для ін'єкцій, ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу» (Харків, Україна), сер. 320612	9,73 9,92 9,83 9,92 9,92	$\bar{x} = 9,86$ S = 0,085 $S_x = 0,038$ $\Delta\bar{x} = 0,106$ $\varepsilon = 1,1\%$ RSD = 0,9% ($\delta^* = -0,2\%$)

Димедрол-Дарниця розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Київ, Україна) сер. 350610	9,92	$\bar{x} = 9,90$
	9,92	$S = 0,079$
	9,83	$S_{\bar{x}} = 0,035$
	9,83	$\Delta\bar{x} = 0,098$
	10,02	$\varepsilon = 0,99 \%$
		$RSD = 0,8 \%$ ($\delta^* = + 0 \%$)

Примітка. * Розрахунок здійснений за даними референтної методики

Як видно, при визначенні вмісту основної речовини у субстанції тримекаїну $RSD \leq 1,1 \%$ ($\delta = 0,04 - 0,9 \%$). Опрацьовані методики дозволяють кількісно визначати лідокаїн в різних лікарських формах: $RSD \leq 1,15 \%$, $\delta = 0,4 \div 0,7 \%$. Найменша кількість лідокаїну і тримекаїну, визначена за $3S$ критерієм, становить $0,05 - 0,1$ мг; при кількісному визначенні трамадолу в субстанції та готових лікарських формах – капсулах і розчині для ін'єкцій $RSD \leq \pm 1,6\%$, $\delta \leq +0,7\%$; при кількісному визначенні кодеїну у субстанції методом йодометрії за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату ($n=7$; $P=0,95$) $RSD = 0,8\%$ ($\delta = - 0,3\%$); у таблетках „Кодтерпін ІС” – $RSD = 2,0\%$ ($\delta = 0\%$).

При визначенні вмісту основної речовини у субстанції мепівакаїну за результатами п'яти паралельних дослідів $RSD \leq 2\%$. Методом «уведено-знайдено» доведена правильність одержуваних результатів.

Показана можливість здійснення кількісного визначення вмісту основної речовини у субстанції дифенгідраміну гідрохлориду, а також у готових лікарських формах: таблетках по $0,05$ г та 1% розчині для ін'єкцій з $RSD < 1,7\%$. Найменша кількість дифенгідраміну гідрохлориду, визначена за $3S$ критерієм, C_{\min} становить $0,03$ мг.

Результати вивчення кінетики N -окиснення атропіну сульфату показали, що процес N -окисдації за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату є реакцією другого порядку при рН $7,0 - 11,0$. На рис. 12 наведена залежність ефективної константи швидкості реакції від рН середовища. Кількісне окиснення третинного Нітрогену калій гідрогенпероксомоносульфатом досягається значно швидше, ніж за допомогою аліфатичних моно- та дипероксикарбонових кислот (за 15 хв проти 55 хв) (1998, Блажеєвський М.Є., Баталов А.І.).

На підставі знайдених оптимальних умов перебігу реакції N -окисдації опрацьовані нові методики кількісного визначення атропіну сульфату в очних краплях за реакцією окиснення калій гідрогенпероксомоносульфатом. Одержані результати свідчать, що розроблена методика дозволяє кількісно визначати атропін в очних краплях з $RSD=1,4\%$ ($\delta = 0,9\%$). Найменша кількість атропіну, визначена за $3S$ критерієм, C_{\min} становить $0,02 - 0,05$ мг.

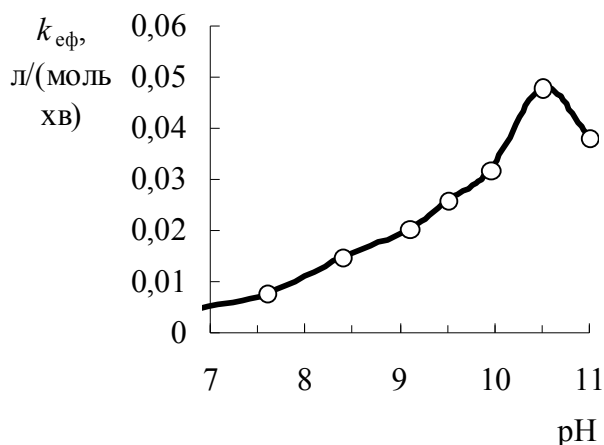


Рис. 12. Залежність $k_{\text{эф}}$ від рН реакції N-оксидзації атропіну калій гідрогенпероксомоносульфатом. $c_A = 1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{KHSO}_5) = 1,94 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Перевагами запропонованого методу є можливість здійснення аналізу за біологічно активною частиною молекули, задовільна точність та відтворюваність, а також можливість визначення значно менших кількостей препаратів, ніж методом неводного титрування чи алкаліметрії. Він не вимагає використання висококоштовних стандартних зразків та обладнання, простий та швидкий у виконанні. Опрацьовані методики дозволяють здійснювати аналіз за допомогою нешкідливих реактивів, покращити санітарний стан і безпеку роботи в аптеках і контрольно-аналітичних лабораторіях, не завдавати шкідливого впливу на оточуюче середовище.

Запропонований спосіб виконання аналізу вигідно відрізняється від рекомендованого кислотно-основного вищою вибірковістю та чутливістю: сполуки кислотного та основного характеру не заважають визначенню, а розчин титранта – натрій тіосульфату – є первинним стандартним розчином, не вимагає особливих умов виготовлення та зберігання.

У п'ятому розділі «Опрацювання методик кількісного визначення третинних амінів методом спектрофотометрії» наведені результати вивчення можливості здійснення кількісного визначення лікарських засобів, які містять третинний Нітроген, методом спектрофотометрії.

У підрозділі 5.1 наведені результати опрацювання методики кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,05% розчині для ін'єкцій та 0,25 мг/мл розчині очних крапель спектрофотометричним методом з використанням реакції N-оксидзації з калій гідрогенпероксомоносульфатом. Запропонована методика непрямого спектофотометричного визначення скополаміну гідроброміду ґрунтується на окисненні атома Нітрогену калій гідрогенпероксомоносульфатом у лужному середовищі (рН=9,6) впродовж 2 хв, а відтак відновленні надлишку калій гідрогенпероксомоносульфата йодид-йонами з подальшим спектрофотометруванням утвореного трийодиду при 350 нм. За аналогічних умов паралельно виконують контрольний дослід (за відсутності скополаміну). Методом вольтамперометрії доведено, що продуктом окиснення скополаміну є відповідний N-оксид ($E_{1/2} = 0,84$ В, Нас.ХЕ, фон фосфатний буферний розчин з рН 6,0).

Результати кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,05 % модельному (еталонному) розчині та 0,25 мг/мл розчині очних крапель екстемпорального виготовлення наведені у табл. 9 та 10. Як видно, результати аналізу правильні в обох випадках, а $RSD \leq 3,35\%$, що свідчить про високу точність одержуваних результатів за новоопрацьованою методикою.

Результати кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,05 % модельному розчині ($P = 0,95$)

Взято для аналізу	Знайдений вміст, %	Метрологічні характеристики
1,00 мл 0,50 мг/мл скополаміну гідроброміду (модельний розчин)	0,052 0,050 0,049 0,047 0,051 0,051 0,048	$\bar{x} = 0,050 \%$ $S = 1,8 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{x}} = 0,7 \cdot 10^{-3}$ $\Delta\bar{x} = 1,7 \cdot 10^{-3}$ $RSD = 3,35 \%$ $\varepsilon = 3,6 \%$; $\delta = 0\%$

Результати кількісного визначення скополаміну гідроброміду у 0,25 мг/мл розчині очних крапель ($P = 0,95$)

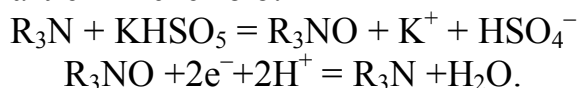
Взято для аналізу	Знайдений вміст, мг/мл	Метрологічні характеристики
Розчину очних крапель скополаміну гідроброміду 0,250 мг/мл (екстемпоральна суміш)	0,241 0,257 0,245 0,255 0,250	$\bar{x} = 0,250$ мг/мл $S = 6,7 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{x}} = 3,0 \cdot 10^{-3}$ $\Delta\bar{x} = 8,3 \cdot 10^{-3}$ $RSD = 2,7 \%$; $\varepsilon = 3,3 \%$; $\delta = 0\%$

У шостому розділі «Опрацювання методик кількісного визначення третинних амінів у вигляді аміноксидів, одержаних за допомогою калій пероксомоносульфату методом вольтамперометрії» наведені результати вивчення можливості кількісного визначення лікарських засобів, які містять третинний Нітроген, методом вольтамперометрії на стаціонарному ртутному електроді.

У підрозділі 6.1 наведені результати з'ясування можливості вольтамперометричного визначення кодеїну фосфату в лікарських формах у вигляді N-оксиду, одержанного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.

Запропоновано кількісне визначення кодеїну в лікарських формах виконувати методом вольтамперометрії на стаціонарному ртутному електроді у вигляді попередньо добутого N-оксиду за допомогою комерційно доступного та більш стійкого окисника, а саме калій гідрогенпероксомоносульфату. Встановлено, що на фоні фосфатного буферного розчину з рН 6 добутий N-оксид кодеїну відновлюється з утворенням характерного піку при $-1,02$ В. Концентраційні залежності висот піків у інтервалі $(1-10) \cdot 10^{-5}$ моль/л мали лінійний характер ($r=0,996$), що дозволяє використовувати їх для кількісних визначень.

Хімізм процесів N-оксидзації, а відтак наступного відновлення на ртутному електроді може бути представлений схемою:



Типова вольтамперограма відновлення кодеїну *N*-оксиду на фоні фосфатного буферного розчину представлена на рис. 13.

Результати кількісного визначення кодеїну фосфату в таблетках «Кодтерпін» по 0,008 г представлені в табл. 11.

Запропонована нова методика та показана можливість здійснення кількісного визначення кодеїну фосфату у таблетках „Кодтерпін®” по 8 мг методом вольтамперометрії у вигляді *N*-оксиду, попередньо одержаного за допомогою калій пероксомоносульфату. $RSD = 3,8\%$, $\delta = 1,3\%$ ($n=7$; $P=0,95\%$). Опрацьована методика придатна для визначення кодеїну фосфату у одній таблетці лікарського засобу „Кодтерпін®”.

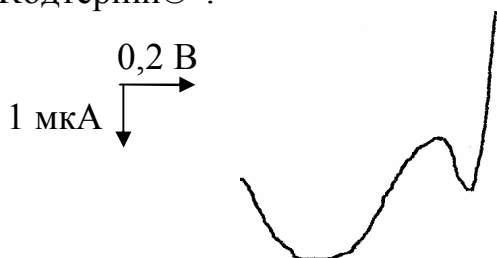


Рис. 13. Типова вольтамперограма відновлення кодеїну *N*-оксиду (R_3NO). 1 мм=0,12 мкА (Y), 10 мм=0,200В (X). $E_{1/2} = -1,02$ В, Нас.ХЕ на фоні фосфатного буферного розчину з рН 6,0 ($c = 8 \cdot 10^{-5}$ моль/л).

У підрозділі 6.2 наведені результати опрацювання методики вольтамперометричного визначення атропіну сульфату та скополаміну гідроброміду у лікарських формах у вигляді відповідних *N*-оксидів, добутих за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.

Установлено, що на фоні фосфатного буферного розчину з рН 5,5 добутий *N*-оксид атропіну відновлюється з утворенням характерного піку при $-0,76$.

Таблиця 11

Результати кількісного визначення кодеїну фосфату в таблетках „Кодтерпін®”

Взято для аналізу	Знайдений вміст, г	Метрологічні характеристики
Кодтерпін ІС табл. по 0,008 г (ВАТ „Інтерхім”, Україна), сер. 4290409 (0,0072...0,0088)	0,0081	$\bar{x} = 0,0080$
	0,0078	$S = 3,0 \cdot 10^{-4}$
	0,0077	$S_x = 1,1 \cdot 10^{-4}$
	0,0086	$\Delta\bar{x} = 2,8 \cdot 10^{-4}$
	0,0081	$RSD = 3,8 \%$
	0,0078	$\varepsilon = 3,5 \%$
	0,0080	$\delta^* = 1,3 \%$
	0,0080	

Примітка. *Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтної методики.

Концентраційна залежність висот піків у інтервалі концентрацій $(1-10) \cdot 10^{-5}$ моль/л мали лінійний характер ($r=0,983$), що дозволяє використовувати її для кількісних визначень методом порівняння. Рівняння градувального графіку має вигляд: $I = (0,078 \pm 0,001) \cdot 10^5 \cdot c$ ($r=0,983$) (рис. 14).

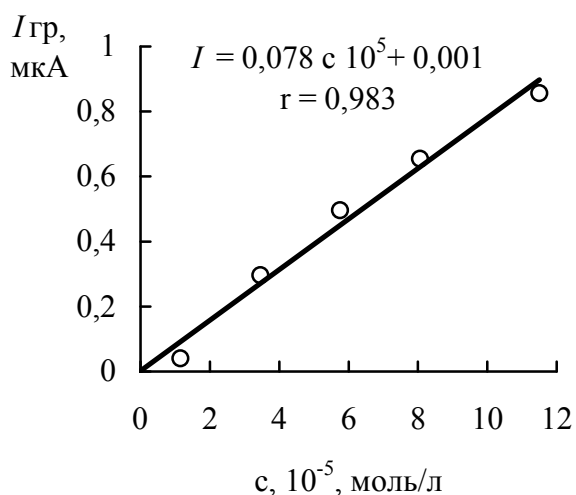


Рис. 14. Градувальний графік полярографічного визначення атропіну сульфату у вигляді N-оксиду.

Результати кількісного визначення атропіну сульфату в 0,1% розчині для ін'єкцій наведені у табл. 12.

Опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення атропіну сульфату в розчині для ін'єкцій та очних краплях методом вольтамперометрії у вигляді N-оксиду, попередньо одержанного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату. При аналізі розчину для ін'єкцій 1 мг/мл RSD = 4,3%, $\delta = 0$ ($n=7$; $P=0,95\%$).

Таблиця 12

Результати кількісного визначення атропіну сульфату в 0,1% розчині для ін'єкцій ($P = 0,95$)

Взято препарату для аналізу	Знайдений вміст, мг/мл	Метрологічні характеристики
Атропіну сульфат розчин для ін'єкцій 0,99 мг/мл (ТОВ „ДЗ ДНЦЛЗ”, Харків, Україна), сер. 70608 (0,90...1,10)	0,96 0,95 1,04 1,05 0,97 0,96 1,02	$\bar{x} = 0,99$ $S = 4,23 \cdot 10^{-2}$ $S_{\bar{x}} = 1,60 \cdot 10^{-2}$ $\Delta \bar{x} = 3,92 \cdot 10^{-2}$ $RSD = 4,3 \%$ $\varepsilon = 3,95 \%$ ($\delta^* = 0$)

Примітка. *Розрахунок здійснений за даними середнього вмісту, знайденого за допомогою референтного методу (Фармакопеї Великобританії 2009)

ВИСНОВКИ

Розв'язана наукова задача – обґрунтована можливість та показані переваги застосування калій гідрогенпероксомоносульфату як аналітичного реагента у кількісному фармацевтичному аналізі лікарських препаратів, які містять третинний амінний нітроген.

1. Виведення узагальнене рівняння окисно-відновного потенціалу системи пероксомоносульфат/сульфат та здійснена його теоретична інтерпретація. Показано, що при підвищенні рН розчину окисно-відновний потенціал системи пероксомоносульфат/сульфат зменшується.

2. Встановлено, що кінетика реакцій N-окиснення третинних амінів підпорядковується загальним закономірностям специфічного кислотно-основного каталізу, перебігає кількісно і стехіометрично за механізмом нуклеофільного заміщення β -атому Оксигену пероксидного угруповання іонів пероксомоносульфату. Виведене кінетичне рівняння реакції.

3. Опрацьовані уніфіковані методики та показана можливість здійснення кількісного визначення вмісту основної речовини у субстанціях та лікарських препаратах, які містять третинний амінний нітроген (лідокаїн, тримекаїн, трамадол, кодеїн, атропін, дифенгідрамін та мепівакаїн) методом оберненого йодометричного титрування залишку калій гідрогенпероксомоносульфату.

4. Опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення скополаміну гідроброміду в очних краплях за реакцією N-оксидації у лужному середовищі методом непрямой спектrophотометрії за залишком окисника у вигляді трийодиду.

5. Опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення алкалоїдів кодеїну фосфату, атропіну сульфату та скополаміну в модельних розчинах та лікарських формах методом вольтамперометрії у вигляді їх N-оксидів, одержаних за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату.

6. Методика визначення кодеїну основи у проміжних продуктах виробництва таблеток Кодерпін ІС з використанням калій гідрогенпероксомоносульфату як аналітичного реагента впроваджена у практику роботи фармпідприємства ВАТ «ІнтерХім», Одеса, Україна.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Блажеєвський М. Є. Кількісне визначення лідокаїну та тримекаїну за реакцією N-оксидування пероксомоносульфатною кислотою / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька** // Фармац. часопис. – 2009. – № 2. – С. 46-52. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті*).

2. Блажеєвський М. Є. Оксидиметричний метод кількісного визначення трамадолу за допомогою пероксомоносульфатної кислоти / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька**, Е. Ю. Ахмедов // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2009. – № 3. – С. 72-77. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті*).

3. **Анацька Я. Ю.** Йодометричне визначення кодеїну за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату/ Я. Ю. Анацька, М. Є. Блажеєвський // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. 24, № 2. – С. 52-54.

4. Блажеєвський М. Є. Вольтамперометричне визначення кодеїну фосфату в лікарських формах у вигляді N-оксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату/ М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька**, О. П. Кисіль // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 3 – С. 28-30. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті*).

5. Блажеєвський М. Є. Вольтамперометричне визначення атропіну у вигляді N-оксиду, одержаного за допомогою калій гідрогенпероксомоносульфату / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька**, О. П. Кисіль // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 26-29. (*Особистий внесок – здійснення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті*).

6. Блажеєвський М. Є. Спектrophотометричне визначення скополаміну

гідроброміду в лікарських формах з використанням реакції N-оксидації калій пероксомоносульфатом / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька**, М. М. Івашура // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 36-38. (*Особистий внесок* – здійснення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті).

7. Пат.№ 65526. МПК А61К 31/43 (2006.01). Спосіб кількісного визначення третинних амінів // М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька**. Заявл. 10.05.2011; Опубл.10.12.2011, Бюл. № 23. (*Особистий внесок* – патентний пошук, експериментальна частина, статистична обробка результатів, обґрунтування формули корисної моделі).

8. Блажеєвський М. Є. Специфічний кислотно-основний каталіз в реакціях пероксомоносульфатної кислоти з основами амінів / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька** // Матер. Української наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. П.О. Петюніна (26 лютого 2009 р., м. Харків) / Редкол. В. П. Черних та ін. – Харків: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 35.

9. Блажеєвський М. Є. Кількісне визначення кодеїну за допомогою пероксомоносульфатної кислоти / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька** // Тези доповідей III науково-практичної конференції з міжнародною участю „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів”. Тернопіль, 1-2 жовтня 2009 р. – С. 40.

10. **Анацька Я. Ю.** Оксидиметрическое определение третичных аминов с использованием пероксомоносульфатной кислоты / Я. Ю. Анацька, Н. Е. Блажеєвський // Тези доповідей. Річна сесія наукової ради НАН України з проблеми „Аналітична хімія”. с. Гурзуф, 18-23 травня 2010 р. – Гурзуф : Видавець А. В. Лазаренко, 2010. – С. 3.

11. **Анацька Я. Ю.**, Блажеєвський М. Є. Кількісне визначення атропіну сульфату в очних краплях методом пероксиокислотометрії / Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2010 р.). У двох томах. – Харків : НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 124-125.

12. **Анацька Я. Ю.** Пероксиокислотометричне визначення димедролу / Я. Ю. Анацька, М. Є. Блажеєвський //Тези доповідей. Наукова конференція присвячена 100 річниці з дня народження професора І. В. П'ятницького (Київ, 10-13 жовтня 2010 р.). – К. : КНУ ім. Тараса Шевченка, 2010. – С. 46.

13. Блажеєвський Н. Е. Непрямое полярографическое определение алкалоидов группы тропана в виде их N-оксидов/ Н. Е. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька** // Современные тенденции развития криминалистики и судебной экспертизы в России и Украине: материалы междунар. науч.-практ. конф. в рамках «Российско-украинские криминалистические чтения на Слобожанщине», 25-26 марта 2011 г.: в 2 т. / отв. ред. И.М. Комаров. – Белгород: Изд-во БелГУ. – 2011. – Т. II. – С. 20.

14. Блажеєвський М.Є. Пероксиокислоти як реагенти при полярографічному визначенні третинних амінів. Теоретичне обґрунтування/ М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька** // Тези доповідей. Річна сесія наукової ради НАН України з проблеми „Аналітична хімія”. 16-20 травня 2011 р., с. Гурзуф. – Гурзуф, 2011. – С.12.

15. Блажеєвський М. Полярографічне визначення кодеїну у вигляді його N-

оксиду / М. Блажеєвський, **Я. Анацька** // Збірник наукових праць: Тринадцята наукова конференція «Львівські хімічні читання - 2011». Львів, 28 травня – 1 червня 2011 року – Львів:Видавничий центр Львівського національного університету імені Івана Франка, 2011. – А 2. 522 с.

16. Блажеєвський М. Є. Спектрофотометричне визначення скополаміну за реакцією з калій гідрогенпероксомосульфатом / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька** // Сучасна фармація і медицина: досвід, шляхи вдосконалення і розвитку: матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів. – Луганськ: Вид-во ТОВ «Віртуальна реальність», 2011. – С. 61-62.

17. Блажеєвський М. Є. Кількісне визначення мепівакаїну методом йодометрії з використанням реакції N-оксидації / М. Є. Блажеєвський, **Я. Ю. Анацька** // Тези доповідей. Річна сесія наукової ради НАН України з проблеми „Аналітична хімія”. с. Гурзуф, 3-10 червня 2012 р. – Гурзуф, 2012. – С. 17.

АНОТАЦІЯ

Анацька Я.Ю. Реакції третинних амінів з пероксомосульфатною кислотою та їх застосування у фармацевтичному аналізі. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2013.

Робота присвячена опрацюванню нових методик кількісного визначення лікарських засобів, котрі містять третинний амінний Нітроген з використанням нового аналітичного реагента – калій гідрогенпероксомосульфату.

Виведене узагальнене рівняння формального окисно-відновного потенціалу оксид-системи пероксомосульфат/сульфат та здійснена його теоретична інтерпретація.

Встановлено, що кінетика реакцій N-окиснення підпорядковується загальним закономірностям специфічного кислотно-основного каталізу, перебігає кількісно і стехіометрично за механізмом нуклеофільного заміщення β -атому Оксигену пероксидного угруповання іонів пероксомосульфату. Наведене кінетичне рівняння реакції.

Показано, що кількісне окиснення третинного Нітрогену калій гідрогенпероксомосульфатом досягається значно швидше, ніж за допомогою аліфатичних моно- та дипероксикарбонових кислот. Уперше у практиці кількісного фармацевтичного аналізу як аналітична реакція на алкалоїди запропонована реакція N-оксидації, здійснювана на допомогу калій гідрогенпероксомосульфату.

Теоретично обґрунтована та експериментально доведена можливість здійснення кількісного визначення третинних амінів за реакцією з калій гідрогенпероксомосульфатом методом йодометричного титрування (лідокаїну гідрохлорид, тримекаїну гідрохлорид, трамадолу гідрохлорид, кодеїну фосфат, мкпівакаїну гідрохлорид та дифенгідраміну гідрохлорид) та спектрофотометрії (атропіну сульфат, скополаміну гідробромід) за залишком непрореагованого калій гідрогенпероксомосульфату, а також методом непрямой вольтамперометрії

(кодеїну фосфат, атропіну сульфат, скополаміну гідробромід) у вигляді відповідних аміноксидів.

Ключові слова: третинні аміни (лідоканін, тримеканін, трамадол, кодеїн, атропін, скополамін, дифенгідрамін та мепіваканін), калій гідрогенпероксомоносульфат (калій кароат) як окисник, йодометрія, спектрофотометрія, *N*-оксид третинного аміну, вольтамперометрія.

АННОТАЦІЯ

Анацкая Я.Ю. Реакции третичных аминов с пероксомоносульфатной кислотой и их применение в фармацевтическом анализе. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2013.

Работа посвящена разработке новых методик количественного определения лекарственных средств, которые содержат третичный аминный азот с использованием нового аналитического реагента – гидропероксомоносульфата калия.

Выведено обобщённое уравнение формального окислительно-восстановительного потенциала окс-ред-системы пероксомоносульфат/сульфат и осуществлена его теоретическая интерпретация.

Установлено, что кинетика реакций *N*-окисления подчиняется общим закономерностям специфического кислотно-основного катализа, протекает количественно и стехиометрически по механизму нуклеофильного замещения β -атома кислорода пероксидной группы ионов пероксомоносульфата. Приведено кинетическое уравнение реакции.

Показано, что количественное окисление достигается значительно быстрее, нежели с помощью алифатических моно- и дипероксикарбоновых кислот. Впервые в практике количественного фармацевтического анализа как аналитическая реакция на алкалоиды предложена реакция *N*-окисления, осуществляемая посредством гидропероксосульфата калия.

Теоретически обоснована и экспериментально доказана возможность осуществления количественного определения третичных аминов по реакции с гидропероксомоносульфатом калия методом йодометрического титрования (лидокаина гидрохлорид, тримекана гидрохлорид, трамадола гидрохлорид, кодеина фосфат, мепивакаина гидрохлорид и дифенгидрамина гидрохлорид) и спектрофотометрически (атропина сульфат, скополамина гидробромид) по остатку непрореагировавшего гидропероксомоносульфата калия (в виде трийодида при 350 нм), а также методом косвенной вольтамперометрии (кодеина фосфат, атропина сульфат, скополамина гидробромид) в виде соответствующих аминоксидов.

Ключевые слова: третичные амины (лидокаин, тримеканин, трамадол, кодеин, атропін, скополамін, дифенгидрамін и мепіваканін), гідропероксомоносульфат калія як окисник, йодометрія, спектрофотометрія, *N*-оксид третичного аміна, вольтамперометрія.

SUMMARY

Anatska Ya.Yu. Reactions of peroxomonosulphuric acid with tertiary amines and its application in pharmaceutical analysis. – Manuscript.

Thesis for a candidate degree in Pharmacy, speciality 15.00.02 Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2013.

Thesis is dedicated to investigation of new procedures of quantitative determination of medicinal preparations that contain tertiary amine using new analytical reagent – potassium hydrogenperoxomonosulphate.

Summary equation of formal redox potential of peroxomonosulphate/sulphate oxidized-reduced-system was expressed and its theoretical interpretation was performed.

N-oxidation reactions kinetics obey general laws of specific alkali-acidic catalysis, is quantitative and stoichiometric by the mechanism of nucleophilic substitution of peroxomonosulphate ions peroxidic group oxygen β -atom was determined.

Quantitative oxydation is achieved much more faster than while using aliphatic mono- and diperoxicarbon acids was shown. *N*-oxidation reaction using potassium peroxomonosulphate was proposed as analytical reaction on alkaloids in quantitative pharmaceutical analysis for the first time.

The possibility of quantitative determination of tertiary amines using potassium hydrogenperoxomonosulphate by iodometric titration (Lidokaine Hydrochloride, Trimekaine Hydrochloride, Tramadol Hydrochloride, Codein Phosphate, Mepivacaine Hydrochloride and Diphenhydramine Hydrochloride) and spectrophotometric (Atropine Sulphate, Scopolamine Hydrobromide) by the residue of unreacted potassium hydrogenperoxomonosulphate (in the form of triiodine at 305 nm), and also by the method of indirect voltammetry (Codein Phosphate, Atropine Sulphate, Scopolamine Hydrobromide) in the form of appropriate aminoxides were theoretically shown and experimentally proved.

Key words: tertiary amines (Lidokaine, Trimekaine, Tramadol, Codein, Atropine, Scopolamine, Diphenhydramine, and Mepivacaine), potassium peroxomonosulphate as oxidant, spectrophotometry, voltammetry, iodimetry, *N*-oxide of tertiary amines.

Підписано до друку _____. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № _____

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП “Азамаєв В.Р.”
Свідоцтво про державну реєстрацію В02 № 229278 від 25.11.1998 р.
Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до державного реєстру
Видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.
Серія ХК № 135 від 23.02.05 р.
м. Харків, вул. Познанська, 6, к. 84 тел. **(057) 362-01-52**
e-mail:bookfabrik@rambler.ru