A=a+b·c з переконливим коефіцієнтом кореляції r=0.997. Досліди в обох методах проводили у 5-разовій повторності.

Одержані результати аналізувались на наявність промахів згідно з вимогами статті “Валідація аналітичних методик і випробувань” (ДФУ, 2001). Визначено довірчі інтервали: 0.28% - потенціометричне титрування, 0.42% - УФ-спектрофотометрія), відносні невизначеності ε_1=0.27%, ε_2=0.45% відповідно. Аналіз цих даних, а також порівняння методик за відтворюваністю (за критерієм Фішера) переконливо вказує на перевагу потенціометричного визначення МЕООАК.

Висновки

1. Розроблено методики кількісного визначення похідних N-[(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксіацетил]амінокислот методами кислотно-основного титрування з електрометричною фіксацією кінцевої точки титрування та УФ-спектрофотометрії за власним поглинанням.
2. Проведена валідація розроблених методик.
3. Аналіз одержаних статистичних параметрів виявив перевагу метода потенціометричного титрування.

КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ЗАМІЩЕНИХ 6-НІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ МЕТОДОМ АЛКАЛІМЕТРИЧНОГО ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

Єрьоміна Г.О., Свєчнікова О.М. *, Єрьоміна З.Г., Крохмаль Ю.О.

Кафедра медичної хімії

Національний фармацевтичний університет, м.Харків, Україна

**Кафедра хімії*

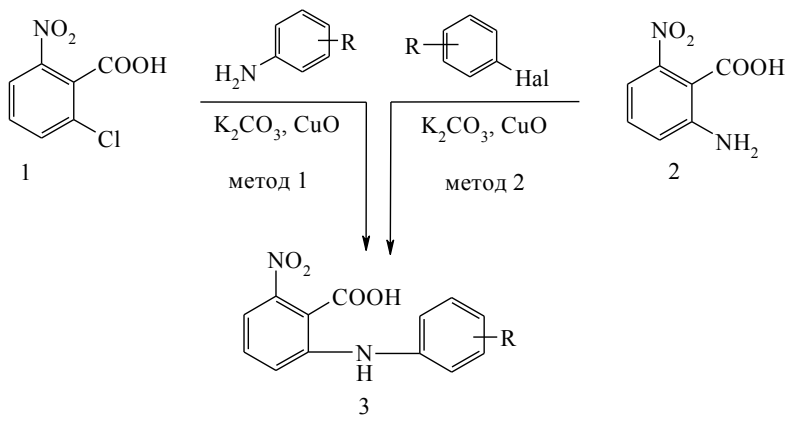
**Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди, м.Харків, Україна*

annerem2012@gmail.com

Заміщені N-фенілантранілові кислоти (N-ФАК) широко і успішно застосовуються у медичній практиці в якості протизапальних, жарознижуючих і анальгетичних засобів та мають комплексний характер дії. Також N-ФАК та її похідні використовуються як вихідні речовини для синтезу сполук акридинового, фенотіазинового ряду, як аналітичні реагенти, індикатори.

Об’єктом наших досліджень обрано похідні 6-нітро-N-ФАК (3), які синтезовано за реакцією Ульмана взаємодією 6-нітро-2-хлорбензойної кислоти (1) з ариламінами (метод 1) і арилюванням 6-нітро-N-фенілантранілової кислоти (2) похідними галогенобензолів (метод 2) в середовищі н-амілового спирту, диметилформаміду, без розчинника у присутності міді або міді (II) оксиду:

Схема



де R=H, 2-CH_3; 4-CH_3; 3,4-$(CH_3)_2$; 4-OCH_3; 4-OC_2H_5; 4-OC_3H_7; 4-Cl; 4-Br

Важливим аспектом у проведенні біофармацевтичних досліджень нових біологічно активних речовин є розробка методів їх кількісного визначення. Звичайно похідні N-ФАК визначають методом потенціометричного титрування у неводних та змішаних розчинниках через практичну нерозчинність цих сполук у воді. Метод точний, але тривалий у виконанні. Тому питання розробки більш простої, експресної і надійної методики кількісного аналізу цих сполук безперечно є актуальним. Для неописаних похідних 6-нітро-N-ФАК методи кількісного аналізу відсутні.

За основу обраний метод алкаліметричного двофазного титрування у присутності індикатора, що не екстрагується органічними розчинниками. Це метод прямого титрування стандартним водним розчином натрій гідроксиду двофазної системи, що складається з органічної фази, у якій розчинена похідна 6-нітро-N-ФАК, та водної фази, де знаходиться індикатор. При додаванні розчину лугу порушується екстракційна рівновага та сіль слабкої органічної кислоти переходить у водну фазу. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення індикатора у водному шарі.

Як органічний розчинник, що не змішується з водою, обрано н-октанол, у якому добре розчиняються досліджувані сполуки.

Як неекстраговані індикатори використовували кислотно-основні індикатори, інтервал переходу забарвлення яких міститься у лужній зоні: фенолфталеїн, крезоловий пурпуровий, тимолфталеїн, поскільки досліджувані речовини являють собою слабкі кислоти.

Визначено оптимальні умови алкаліметричного двофазного титрування. Оптимальний об’єм органічної фази – 20 мл, співвідношення об’ємів водної та органічної фаз 2:1. На прикладі N-ФАК доведено, що оптимальні метрологічні характеристики дає використання тимолфталеїну як індикатору.

В результаті проведених досліджень запропоновано методику кількісного визначення похідних 6-нітро-N-ФАК: точну наважку досліджуваної речовини (0.1–0.2 г) розчиняють у 20

мл н-октанолу, додають 40 мл води дистильованої та 8-10 крапель тимолфталеїну (0.1% спиртовий розчин). Титрують стандартним 0.1М водним розчином натрій гідроксиду при інтенсивному перемішуванні до появи незникаючого синього забарвлення водного шару.

Виявлено, що замісники не впливають суттєво на метрологічні характеристики визначення. Одержані результати характеризуються високою точністю і репрезентативністю. Відносна похибка не перевищує 0.5%. Методика надійна, експресна, чим вигідно відрізняється від методу потенціометричного титрування.

Методика може використовуватися для стандартизації лікарських препаратів цього ізоструктурного ряду, оцінки якості субстанцій та визначення параметрів ліпофільності цих сполук у системі октанол-вода.

Висновки

1. Розроблено методику кількісного визначення нових біологічно активних заміщених 6-нітро-N-ФАК методом двофазного титрування в системі октанол-вода в присутності індикатора тимолфталеїна, яка характеризується простотою, надійністю, точністю.

2. Встановлено, що природа та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули 6-нітро-N-ФАК не впливають на результати кількісного визначення.