

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.
ТРАВЕНЬ-ЧЕРВЕНЬ

2011 • Київ
ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

Витяг про внесення періодичних друкованих наукових фахових видань до нового
Переліку наукових фахових видань України 3

НООФАРМАЦІЯ

Пономаренко М.С., Загорій Г.В., Бабський А.А., Клименко І.В., Сятиня М.Л., Білоус М.В.,
Безугла О.М. Ступінь комплаєнтності, обов'язків та відповідальності провізорів, лікарів, паці-
єнтів щодо дотримання санітарного, протиепідемічного режиму в закладах охорони здоров'я,
аптеках та фармакоекономічні обґрунтування витрат 4

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалова В.О., Шаповалов В.В., Сухая М.Ю. Фармацевтичне право:
особливості регулювання обігу троянди гавайської (*Argyrea nervosa*) в Україні з позиції
судової фармації 15

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Шкляєв С.А., Цуркан О.О. Аналіз ризиків при визначенні вимог до залишкових
кількостей мийних засобів на поверхні технологічного обладнання на фармацевтичному
підприємстві 19

ТЕРМІНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Перцев І.М., Рубан О.А. Термінологія фармацевтичної галузі потребує негайної
уніфікації та стандартизації 23

ПРОБЛЕМИ САМОЛІКУВАННЯ

Машейко А.М., Подплетня О.А., Заярський М.І., Залигіна Є.В., Кухар О.П. Роль
провізора в успішній реалізації концепції відповідального самолікування 27

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Демченко А.М., Ковбаса П.М., Суховєєв В.В., Бухтіарова Т.А., Ядловський О.Є. Синтез
та властивості похідних [1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазину 33

Кривов'яз О.В., Голод А.С. Обґрунтування складу і раціональної технології дитячих
емульсій 38

Галькевич І.Й., Іванаускас Л.П., Гуль А.Л. Застосування твердофазної екстракції на
сорбенті С18 при дослідженні плазми на наявність антидепресантів 43

Парченко В.В. Противірусна активність похідних 1,2,4-тріазолу 49

Северіна Г.І., Скупа О.О., Георгіянц В.А. Синтез, фізико-хімічні властивості та прогноз
фармакологічної активності нових похідних 2-ізопропіл-5,6-Р-піримідин-4(3Н)-ону 54

Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Свєтнікова О.М., Яременко В.Д. Кількісне визначення нових
біологічно активних 3-сукциноілзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазно-
го титрування 60

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ 3-СУКЦИНОЇЛЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

Ключові слова: N-фенілантранілові кислоти, кількісне визначення

Похідні заміщених N-фенілантранілових кислот характеризуються широким спектром біологічної активності [2–5, 8], низькою токсичністю і відносно простими умовами синтезу. Важливим напрямом у проведенні біофармацевтичних досліджень N-фенілантранілових кислот є розробка методів їх кількісного визначення. Метод потенціометричного титрування [6–7] неводних і змішаних розчинників точний, але тривалий у виконанні. Це спонукає дослідників до розробки нової, експресної, простої та надійної методики кількісного визначення N-фенілантранілових кислот. Методи кількісного аналізу 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот в літературних джерелах відсутні. Таким чином, ми розробили методику кількісного визначення методом двофазного титрування. Сутність методу полягає у прямому титруванні розчином лугу двофазної системи, котра складається з органічної фази, яка містить речовину, що аналізується, та водної фази, що містить індикатор. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення водного шару. Результати дослідження за цією методикою характеризуються високою точністю, методика проста та репрезентативна.

Матеріали і методи дослідження

За літературними джерелами N-фенілантранілові кислоти визначають методом потенціометричного титрування у неводних та змішаних розчинниках, оскільки у воді ці сполуки практично нерозчинні. Вказаний метод точний, але довготривалий. Для досліджуваних нами 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот експресної методики кількісного визначення не розроблено. За основу було взято метод двофазного (екстракційного) титрування за наявності індикатора, який не екстрагується. Суть методу полягає у прямому титруванні 0,1 М розчином NaOH двофазної системи, що складається з органічної фази, в якій перебуває аналізована речовина, розчинна в н-октанолі, і водної фази, де міститься індикатор (0,1 % спиртовий розчин бромтимолового синього). При цьому порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль N-фенілантранілової кислоти переходить у водну фазу. Експериментальними дослідженнями визначено оптимальні умови для двофазного титрування. За органічну фазу було обрано октанол, в якому спостерігається висока розчинність аналізованих сполук. Оптимальний об'єм органічної фази – 20 мл, водної – 40 мл.

Апаратура та реактиви для кількісного визначення 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування: колба з притертою пробкою (місткість – 100 мл); мікробюретка (місткість – 5 мл), н-октанол, 0,1% спиртовий розчин бромтимолового синього, 0,1 М розчин натрію гідроксиду.

Метод двофазного титрування: точну наважку 3-(метиламіносукциноїламіно)-2-о-толіламінобензойної кислоти (0,09–0,12 г) розчиняли у 20 мл н-октанолу у колбі з притертою пробкою. Додавали 40 мл дистильованої води та 8–10 крапель 0,1 % спиртового розчину бромтимолового синього. Титрували 0,1 М розчином натрію гідроксиду при інтенсивному перемішуванні до появи синього забарвлення водного шару.

Потенціометричне титрування проводили у змішаному розчиннику «діоксан-вода» (60 об'ємних відсотків діоксану) на іонометрі ЕВ-74 з використанням індикаторного скляного (ЕСЛ 45-07) та хлорсріблого (ЕВЛ-ЛМ1) електродів.

Метод потенціометричного титрування: точну наважку 3-(метиламіносукциноїламіно)-2-о-толіламінобензойної кислоти (0,09–0,12 г) розчиняли у 20 мл змішаного розчинника діоксан–вода і титрували потенціометрично звільненим від карбонатів 0,1 М водним розчином натрію гідроксиду. Точку еквівалентності визначали за першою похідною залежності $E(mV) - f(V_{NaOH})$.

Результати дослідження та їх обговорення

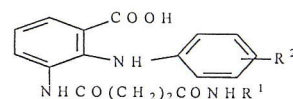
Для кількісного визначення 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот обрано метод двофазного титрування за наявності індикатора, що не екстрагується органічними розчинниками [7]. Як неекстраговані індикатори використовували: 0,04 % спиртовий розчин м-крезолового пурпурного, 0,1 % спиртовий розчин фенолфталеїну, бромтимолового синього, тимолфталеїну (табл. 1). Найбільш прийнятим індикатором є бромтимоловий синій. Експериментально підібрано об'єми н-октанольної та водної фаз (1:2). Паралельно проводили метод потенціометричного титрування. Виходячи з результатів дослідження розроблена методика двофазного титрування характеризується точністю, репрезентативністю та простотою у виконанні, відносна помилка не перевищує 0,5 %.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення 3-(метиламіносукциноїламіно)-2-орто-толиламінобензойної кислоти методом двофазного титрування з різними кислотно-основними індикаторами

Індикатор	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
0,1 % спиртовий розчин тимолфталеїну	0,1034	99,83	$\bar{\tilde{O}} = 99,59\%$ $S = 0,216$ $S_{\tilde{O}} = 0,097$ $\Delta \tilde{O} = 0,27$ $\varepsilon = 0,27\%$
	0,1139	99,44	
	0,1055	99,51	
	0,1071	99,38	
	0,1104	99,80	
0,1 % спиртовий розчин бромтимолового синього	0,1027	99,95	$\bar{\tilde{O}} = 100,06\%$ $S = 0,1477$ $S_{\tilde{O}} = 0,066$ $\Delta \tilde{O} = 0,18$ $\varepsilon = 0,18\%$
	0,1192	100,16	
	0,1547	99,87	
	0,1334	100,12	
	0,1224	100,26	
0,1 % спиртовий розчин фенолфталеїну	0,1330	99,00	$\bar{\tilde{O}} = 99,60\%$ $S = 0,476$ $S_{\tilde{O}} = 0,213$ $\Delta \tilde{O} = 0,59$ $\varepsilon = 0,59\%$
	0,1294	99,61	
	0,1278	99,81	
	0,1282	99,30	
	0,1304	100,27	
0,04 % спиртовий розчин м-крезолового пурпурного	0,1227	99,44	$\bar{\tilde{O}} = 99,58\%$ $S = 0,615$ $S_{\tilde{O}} = 0,275$ $\Delta \tilde{O} = 0,76$ $\varepsilon = 0,76\%$
	0,1194	99,20	
	0,1085	99,79	
	0,1137	99,92	
	0,1094	100,54	

З Таблиця 2. Результати кількісного визначення 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного та потенціометричного титрування



Сполука	R ¹	R ²	Метод двофазного титрування			Метод потенціометричного титрування		
			наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики
1	2	3	4	5	6	7	8	9
I	CH ₃	2'-CH ₃	0,1237	99,95	$\bar{X} = 99,63\%$	0,1144		$\bar{X} = 99,50\%$
			0,1192	99,50	$S = 0,464$	0,1078	99,60	$S = 0,393$
			0,1095	99,88	$S\bar{X} = 0,207$	0,1092	99,86	$S\bar{X} = 0,176$
			0,1109	99,23	$\Delta\bar{X} = 0,53$	0,1054	99,20	$\Delta\bar{X} = 0,49$
			0,1098	100,11	$\bar{\varepsilon} = 0,53\%$	0,1072	99,78	$\bar{\varepsilon} = 0,49\%$
							99,05	
II	(CH ₂) ₂ OH	2'-CH ₃	0,1207	99,60	$\bar{X} = 99,55\%$	0,1038	99,73	$\bar{X} = 99,40\%$
			0,1066	99,97	$S = 0,407$	0,1095	99,78	$S = 0,416$
			0,1155	99,70	$S\bar{X} = 0,182$	0,1084	99,41	$S\bar{X} = 0,186$
			0,1084	99,26	$\Delta\bar{X} = 0,51$	0,1075	99,52	$\Delta\bar{X} = 0,52$
			0,1037	99,10	$\bar{\varepsilon} = 0,51\%$	0,1039	98,56	$\bar{\varepsilon} = 0,52\%$
III	CH ₃	4'-CH ₃	0,1054	99,74	$\bar{X} = 99,66\%$	0,1087	99,71	$\bar{X} = 99,44\%$
			0,1049	99,56	$S = 0,396$	0,1082	99,67	$S = 0,358$
			0,1108	100,18	$S\bar{X} = 0,177$	0,1107	99,46	$S\bar{X} = 0,160$
			0,0995	99,50	$\Delta\bar{X} = 0,49$	0,1109	99,03	$\Delta\bar{X} = 0,44$
			0,0989	99,33	$\bar{\varepsilon} = 0,49\%$	0,1122	99,32	$\bar{\varepsilon} = 0,44\%$

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IV	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	4'- CH_3	0,1070 0,1106 0,1097 0,1052 0,1047	99,01 99,85 100,05 99,46 98,93	$\bar{X} = 99,46\%$ $S = 0,478$ $S \bar{X} = 0,214$ $\Delta \bar{X} = 0,59$ $\bar{\varepsilon} = 0,60\%$	0,1109 0,1093 0,1084 0,1075 0,1069	99,86 99,84 100,06 100,41 100,28	$\bar{X} = 100,11\%$ $S = 0,290$ $S \bar{X} = 0,130$ $\Delta \bar{X} = 0,33$ $\bar{\varepsilon} = 0,36\%$
V	CH_3	3',4'-(CH_3) ₂	0,1019 0,1038 0,1105 0,0984 0,0938	99,90 99,53 99,04 99,42 100,10	$\bar{X} = 98,60\%$ $S = 0,453$ $S \bar{X} = 0,202$ $\Delta \bar{X} = 0,56$ $\bar{\varepsilon} = 0,56\%$	0,1024 0,1053 0,1125 0,1114 0,0978	99,80 99,79 100,09 100,41 100,19	$\bar{X} = 100,05\%$ $S = 0,268$ $S \bar{X} = 0,121$ $\Delta \bar{X} = 0,33$ $\bar{\varepsilon} = 0,33\%$
VI	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	3',4'-(CH_3) ₂	0,1132 0,0970 0,0987 0,0980 0,1034	100,11 99,98 99,58 99,72 100,26	$\bar{X} = 99,93\%$ $S = 0,355$ $S \bar{X} = 0,159$ $\Delta \bar{X} = 0,44$ $\bar{\varepsilon} = 0,44\%$	0,1010 0,1017 0,0985 0,0997 0,1022	99,15 99,37 99,01 99,27 99,05	$\bar{X} = 99,23\%$ $S = 0,199$ $S \bar{X} = 0,089$ $\Delta \bar{X} = 0,25$ $\bar{\varepsilon} = 0,25\%$

В и с н о в к и

1. Розроблено методику кількісного визначення 3-сукциноїлзаміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного титрування у системі октанол-вода.
2. Встановлено, що природа замісників та їх положення в молекулі N-фенілантранілових кислот не позначається на результатах кількісного визначення.

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармацевтичний центр» - 1-ше вид. Х. PIPER, 2001.-556 с.
2. Ісаєв С.Г., Близнюк О.А., Брунь Л.В. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008 № 4(5) – С. 61–64.
3. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Брунь Л.В., Павлій О.О., Кобзар Н.П. // Фармац. часопис – 2010 № 1(10). – С. 6–8.
4. С.Г.Ісаєв, О.О.Павлій, І.А.Зупанець та ін. Інформ лист. № 193-2003. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-ФАК. – К., 2003 – Вип. № 13 «Фармація». – 3 с.
5. Кобзар Н.П. Синтез, будова та біологічна активність бром- і сульфамойлзаміщених орто-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та їх похідних: Автореф, дис.... канд. фарм. наук. – Харків, 2008 – 20 с.
6. Коренман И.М. Методы количественного анализа. – М. Химия, 1989 – 124 с.
7. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств. – К. Здоров'я, 1984. – 224 с.
8. Пат 433114 А Україна, МПК C07C 205/06, C 07 C 229/58. Спосіб одержання заміщених 3-,4-,5-,6-,нітро-2-N-фенілантранілових кислот / С.Г.Ісаєв, О.І.Павлій, І.А.Зупанець та ін. (Україна). Заявл. 1.12.98; Опубл. 15.02.2001. – Бюл. № 1.

Надійшла до редакції 28.04.2011.

М.М.Сулейман, С.Г.Ісаєв, О.М.Свечникова, В.Д.Яременко

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 3-СУКЦИНОИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВУХФАЗНОГО ТИТРОВАНИЯ

Ключевые слова: N-фенилантраниловые кислоты, количественное определение

Разработана методика количественного определения новых биологически активных 3-сукциноилзамещенных N-фенилантраниловых кислот, которая характеризуется высокой точностью, простотой и репрезентативностью.

М.М.Suleyman, S.G.Isaev, O.M.Sviechnikova, V.D. Yaremenko

QUANTITATIVE DETERMINATION OF NEW BIOLOGICAL ACTIVE 3-SUCCINOILSUBSTITUTED OF N-PHENYLANTRANILIC ACIDS BY TITRATION TWO-PHASE

Key words: N-phenylanthranilic acids, quantitative determination

SUMMARY

There has been developed the method for the quantitative determination of new bioactive 3-succinyl substituted N-phenylanthranilic acids which is characterized by high accuracy, simplicity and representativeness.