

615.074 :54
С-14

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

На правах рукописи

САДИВСКИЙ Владимир Михайлович

РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО РЕАКЦИИ С
ДИЛИТУРОВОЙ КИСЛОТОЙ И 2-НИТРОИНДАНДИОНОМ-1,3

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 - 1991

Работа выполнена на кафедре аналитической химии Запорожского
медицинского института

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

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор В.В.Болотов,
доктор химических наук,
А.И.Призодуб

Ведущая организация - Пермский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится "30" октября, 1991 г.
в 14 часов на заседании специализированного совета
Д. 098.06.01 Всесоюзного научно-исследовательского института
химии и технологии лекарственных средств (310065, г. Харьков,
ул. Астрономическая, 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ВНИИХТЛС.

Автореферат разослан "28" сентября 1991 года

Ученый секретарь
специализированного совета Д. 098.06.01
доктор фармацевтических наук

Н.А.Казаринов

615.041.54
С-14

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Увеличение ассортимента лекарственных средств различной химической структуры и состава требует расширения научных исследований в области разработки новых, а также совершенствования существующих методов фармацевтического анализа.

Обзор данных литературы показывает, что применяющийся ассортимент цветореагентов не всегда может быть эффективно использован для количественного спектрофотометрического анализа лекарственных средств. Поэтому вопросы поиска избирательных органических реагентов на отдельные функциональные аналитические группировки в молекуле лекарственного вещества и создания на этой основе простых в выполнении способов количественного определения являются актуальными для практической фармации.

Настоящее исследование посвящено решению одной из задач этой проблемы - разработке способов количественного определения лекарственных средств, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, остаток гидразина, а также имизина и амидопирин с использованием высокочувствительных цветореагентов из класса нитропроизводных циклических 1,3-дикетонов и спектрофотометрии в видимой области.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Запорожского медицинского института и является фрагментом комплексной темы "Изучить условия применения карбонилсодержащих цветореагентов и их производных, разработать способы качественного и количественного анализа лекарственных средств", утвержденной ГИИТ СССР (регистрационный номер 01870029791, шифр темы ВН 10.06.0020.87).

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является создание высокочувствительных, простых в выполнении спектрофо-

ВН-045434

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ
ЭКЗЕМПЛЯР

2

ЗАПОРЖЬКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
БИБЛИОТЕКА

тометрических способов количественного определения лекарственных веществ, производных первичных ароматических аминов, гидразина, а также имизина и амидопирина.

Для реализации поставленной цели были решены следующие основные задачи:

- установлены оптимальные условия количественного образования продуктов взаимодействия нитропроизводных циклических 1,3-дикетонов: дилитуровой кислоты и 2-нитроиндандиона-1,3 с лекарственными веществами;
- рассчитаны аналитические показатели чувствительности реакций;
- изучены химический состав и строение образующихся в реакциях продуктов для дальнейшего прогнозирования анализа лекарственных веществ близкого строения.

Научная новизна работы. Приведено теоретическое обоснование применения нитропроизводных циклических 1,3-дикетонов для качественного и количественного определения лекарственных средств, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, остаток гидразина, а также имизина и амидопирина.

Впервые установлены оптимальные условия реакций дилитуровой кислоты и 2-нитроиндандиона-1,3 с 28 лекарственными веществами. Рассчитаны аналитические показатели чувствительности реакций для 16 лекарственных веществ с дилитуровой кислотой и 12 - с 2-нитроиндандионом-1,3.

В результате выполненных исследований предложены новые, высокочувствительные, простые в выполнении способы количественного определения для 22 индивидуальных лекарственных веществ и 51 прописи лекарственных форм с указанными цветореагентами в сочетании со спектрофотометрией в видимой области, что имеет важное научно-

практическое значение.

Способы определения лекарственных средств защищены 2 авторскими свидетельствами СССР.

Практическое значение работы. Расширен ассортимент цветореагентов для количественного спектрофотометрического определения и разработаны способы качественного и количественного определения 22 лекарственных веществ как в индивидуальном виде, так и в лекарственных формах заводского и экстенпорального изготовления.

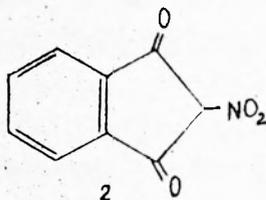
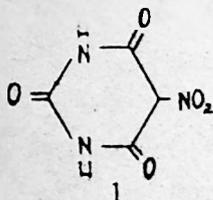
Для контрольно-аналитических служб ПО "Фармация" изданы "Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов лекарственных форм, изготовляемых в аптеках" (Киев, 1939), "Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов экстенпоральных лекарственных форм" (Москва, 1991), которые внедрены в практику работы контрольно-аналитических лабораторий ПО "Фармация" Кировоградского, Тернопольского облисполкома, в судебно-медицинской лаборатории г. Донецка.

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

Объекты исследований и методы анализа. Объектом исследований были избраны лекарственные вещества: стрептоцид, уросульфам, сульфгин, сульфадимезин, сульфазин, сульфацил-натрий, норсульфазол, норсульфазол-натрий, этазол, сульфэпиридазин, сульфамонотоксин, сульфадиметоксин, сульфален, анестезин, новокаин, новокаинамид, изониазид, фтивазид, салезид, апрессин, амидопирин, имизин, для которых разработаны способы количественного определения на основе реакций с дилитуровой кислотой (I) и 2-нитроиндандионом-I,3 (2).

Установление состава продуктов реакций проводили методами

прямой линии Асмуса, относительного выхода и ограниченно - логарифмическим.



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

Строение выделенных продуктов установлено методами УФ-, масс-спектрологии.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции "Прогрессивные методы диагностики процессов, материалов, электролитов и чистоты окружающей среды" (Куйбышев, 1989); "Ноосфера и экология гальванического производства. Экология-90" (Куйбышев, 1990); 4 межинститутской конференции молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины (Запорожье, 1990); 6 Всесоюзной конференции по аналитической химии органических веществ (Москва, 1991); 7 Всесоюзной конференции "Химия дикарбонильных соединений" (Рига, 1991).

Дубликации. По материалам диссертации опубликовано 20 работ, в том числе получено 2 авторских свидетельства СССР.

Основные положения, которые выносятся на защиту. Разработанные способы качественного и количественного определения 22 лекарственных веществ, производных первичных ароматических аминов, гидразина, а также имирина и амидопирина как в индивидуальном виде, так и в 51 прописи сложных лекарственных форм на основе

использования цветореагентов из класса нитропроизводных циклических 1,3-дикетоннов и спектрофотометрии в видимой области; изученные условия и химизм реакций дилитуровой кислоты и 2-нитроиндандиона-1,3 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 146 страницах машинописного текста, содержит 32 таблицы, 17 рисунков. Состоит из введения, 4 глав и выводов. Библиографический указатель включает 199 литературных источников, из них 31 - на иностранных языках.

Изложению собственных исследований предшествует обзор литературы, посвященный применению карбонил- и нитропроизводных индена и пиримидина в органическом и фармацевтическом анализе. Кроме того, критически рассмотрены известные спектрофотометрические методы и описанные в нормативно-технической документации методы определения исследуемых лекарственных веществ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Предварительными исследованиями установлено, что дилитуровая кислота взаимодействует с образованием окрашенных продуктов реакции с лекарственными веществами, производными первичных ароматических аминов; 2-нитроиндандион-1,3 - с производными первичных ароматических аминов, гидразина, а также имиозином и амидспирином.

В этой связи объектом исследований были избраны лекарственные вещества, приведенные выше, отвечающие 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 влияние на величину светопоглощения природы растворителя, температуры, количества реагента, pH реакционной смеси и добавления поверхностно-активных веществ.

Оптимальными условиями проведения реакции является при использовании:

- дилитуровой кислоты: растворитель - диметилформамид (ДМФА), нагревание при температуре кипящей водяной бани в течение 3-7 минут, использование 1 мл 1% раствора реагента;

- 2-нитроинданциона-1,3: растворитель ДМФА, нагревание при температуре кипящей водяной бани в течение 1-10 минут, использование 1-5% растворов реагента (табл. I).

Таблица I

Оптимальные условия проведения реакции 2-нитроинданциона-1,3 с исследуемыми лекарственными веществами

Лекарственное вещество	Концентрация реагента, %	Количество реагента, мл	Время нагре- вания, мин
1	2	3	4
Стрептоцид	2	1,0	7
Норсульфазол	2	1,0	5
Сульфадимезин	2	1,0	5
Сульфадиметоксин	2	1,0	5
Анестезин	2	1,0	5
Изониазид	5	5,0	1
Фтивазид	5	2,0	5
Саяюзид	5	2,0	5
Апрессин	2	1,0	4
Амидопирин	2	2,0	10

Продолжение таблицы I

I	:	2	:	3	:	4
Имизин		1		1,0		10
Апрессин*		3		1,0		1
Сульфадиметоксин*		2		1,0		5

* - в присутствии твина-30

Для лекарственных веществ близкой химической структуры оптимальные условия примерно одинаковые. Величина оптической плотности продуктов реакций практически стабильна на протяжении 1-3 часов.

Чувствительность изучаемых реакций была охарактеризована значениями молярного коэффициента поглощения (ϵ) и величиной предела обнаружения ($C_{\text{мин}}$). Числовые значения этих величин представлены в табл. 2.

Таблица 2

Аналитические показатели чувствительности реакций
реагент - лекарственное вещество

Реагент, лекарственное вещество:	$\lambda_{\text{макс, нм}}$	$\epsilon \cdot 10^{-4}$	$C_{\text{мин}}$, мкг/мл
I	2	3	4

Дилитуровая кислота

Анестезин	401	1,01	0,728
Стрептоцид	400	1,08	0,803
Сульгин	402	0,783	1,48
Уросульфан	400	1,09	1,07
Сульфазин	400	1,18	1,07
Сульфацил-натрий	399	1,20	1,06
Норсульфазол	400	1,44	0,894
Новокаинамид	401	1,30	1,05

Продолжение таблицы 2

I	2	3	4
Новокаин	401	1,26	1,06
Сульфадимезин	400	1,15	1,21
Сульфакридазин	401	1,10	1,28
Сульфален	400	1,01	1,39
Сульфамнометоксин	399	1,06	1,30
Этазол	400	0,325	1,72
Сульфадиметоксин	399	0,350	1,63
Норсульфазол-натрий	402	1,43	1,35
<u>2-нитроиндандион-1,3</u>			
Стрептоцид	416	0,613	1,39
Норсульфазол	415	1,10	1,16
Сульфадимезин	415	0,544	2,56
Сульфадиметоксин	410	0,595	2,61
Анестезин	414	0,513	1,65
Изониазид	450	0,610	1,12
Этивазид	481	0,690	1,97
Салюзид	482	1,19	1,39
Апрессин	459	0,625	1,58
Амидопирин	490	1,25	0,98
Имизин	570	1,13	1,35
Апрессин*	450	1,45	0,678
Сульфадиметоксин*	434	1,47	1,06

* - в присутствии твина-80

Анализ данных табл. 2 показывает, что изучаемые реакции являются достаточно чувствительными: предел обнаружения лекарственных веществ составляет 0,68-2,61 мкг/мл. Установлено, что добавление твина-80 повышает чувствительность определения примерно в 2 раза.

Состав продуктов реакции дилитуровой кислоты, 2-нитроиндандиона-1,3 с изучаемыми лекарственными веществами был установлен

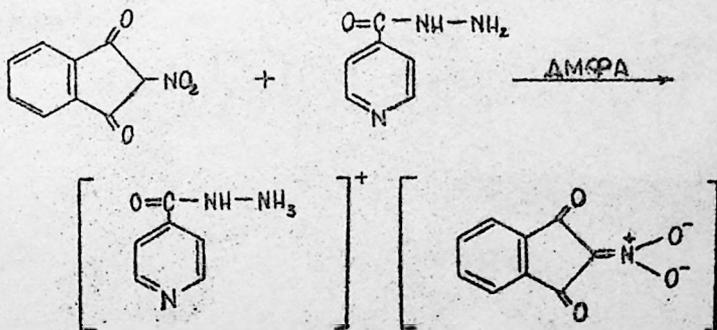
на примере анестезина, стрептоцида, изониазида с применением оптических методов. Полученные экспериментальные данные показывают, что цветореагенты вступают в реакцию с изучаемыми лекарственными веществами в эквимольных соотношениях 1:1.

Для установления строения образующихся соединений был осуществлен препаративный синтез и выделены продукты взаимодействия 2-нитроиндандиона-1,3 с изониазидом и стрептоцидом, индивидуальность которых была доказана методом тонкослойной хроматографии в нескольких системах растворителей. Для продуктов реакции были измерены УФ-, масс-спектры, определен элементный состав, что позволило доказать их химическое строение. В качестве примера приводим схему масс-спектрального распада продукта реакции 2-нитроиндандиона-1,3 с изониазидом (схема).

В масс-спектре присутствуют ионы, характерные для реагента с m/z 191 (M^+), 175, 145, 104, 76 и т.д., кроме того, характерна фиксация ионов, присущих изониазиду - пик M^+ с m/z 137, пиридиновая часть молекулы с m/z 78, ион $Ru-CO^+$ с m/z 106, интенсивный ион с m/z 107 структуры 4-пиридинальдегида.

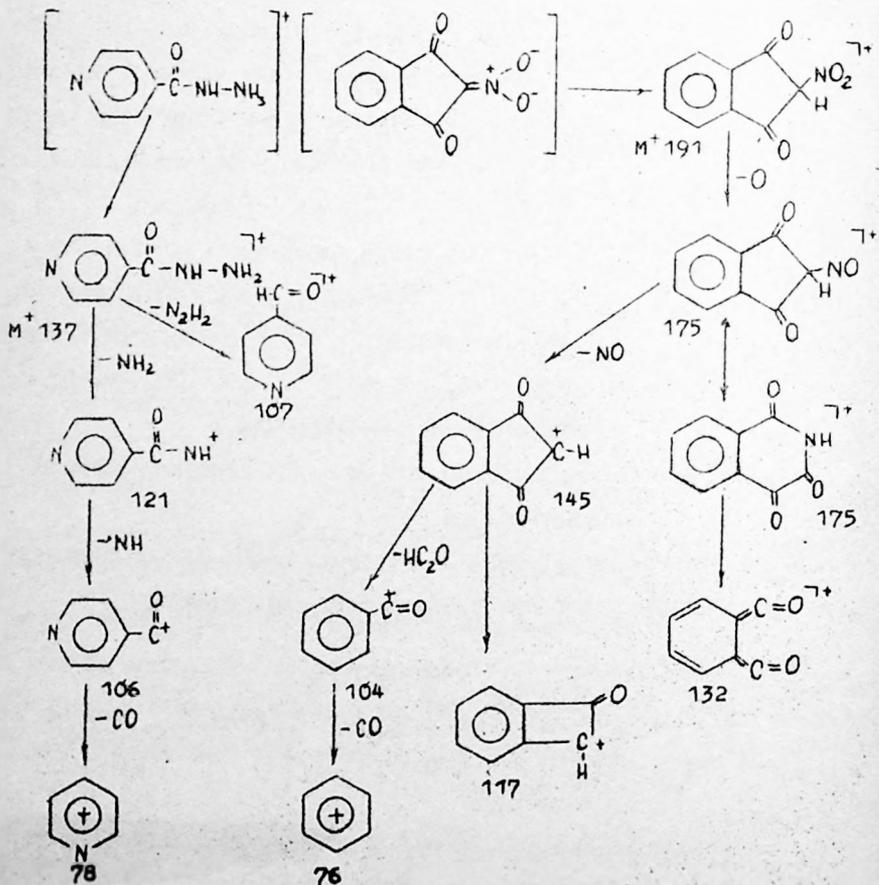
Отсутствие пика молекулярного иона для ионного ассоциата согласуется с данными литературы.

На примере взаимодействия 2-нитроиндандиона-1,3 с изониазидом данную реакцию можно представить следующей схемой:



Полученные результаты явились основой для создания унифицированных способов количественного определения исследуемых лекарственных веществ как в индивидуальном виде, так и в лекарственных формах заводского и экстенпорального изготовления.

СХЕМА МАСС-СПЕКТРАЛЬНОГО РАСПАДА ПРОДУКТА РЕАКЦИИ
2-НИТРОИНДАНДИОНА-1,3 С ИЗОНИАЗИДОМ



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.

Таблица 3

Значения удельных показателей поглощения исследуемых лекарственных веществ и диапазоны определяемых содержаний

Реагент, лекарственное вещество	$E_{1\%}^{1\text{см}}$	Диапазоны определяемых содержаний, мг/100 мл
1	2	3

Дилитуровая кислота

Анестезин	627,3	0,3 - 0,9
Стрептоцид	471,7	1,0 - 1,4
Сульгин	260,7	1,6 - 2,1
Уросульфам	328,5	0,8 - 1,3
Сульфазин	354,0	0,6 - 1,5
Сульфацил-натрий	315,6	0,9 - 1,5
Норсульфазол	430,0	0,8 - 1,3
Новокаинамид	343,3	1,2 - 1,8
Новокаин	430,6	0,6 - 1,5
Сульфадимезин	306,9	0,9 - 2,1
Сульфацилпиридазин	303,6	1,2 - 1,8
Сульфален	341,7	0,9 - 1,3
Сульфамонотоксин	290,2	0,9 - 1,3
Этазол	276,3	1,2 - 1,8
Сульфадиметоксин	215,4	2,1 - 2,8
Норсульфазол-натрий	389,1	1,2 - 1,8
2-Нитроиндандион-1,3		
Анестезин	139,4	2,4 - 3,6
Стрептоцид	244,3	1,6 - 2,8
Сульфадимезин	119,1	2,5 - 3,5

Продолжение таблицы 3

	1	2	3
Норсульфазол		300,6	1,6 - 2,2
Изониазид		357,6	0,3 - 1,0
Итивазид		273,3	0,6 - 3,7
Салюзид		288,9	1,3 - 2,0
Имизин		263,2	0,3 - 1,6
Амидопирин		554,5	0,6 - 2,0
Апрессин*		430,0	1,2 - 1,3
Сульфадиметоксин*		260,5	1,6 - 2,3

* - в присутствии твина-30

Сущность разработанных нами способов количественного определения заключается в обработке анализируемой пробы цветореагентом в ДМФА. Реакцию проводили при температуре кипящей водяной бани. Оптическую плотность полученных окрашенных растворов измеряли на фоне контроля при аналитических длинах волн с помощью спектрофотометра СЗ-46 в кюветках с толщиной слоя 1 см.

Для изучения возможности использования разработанных методик в НТД при исследовании качества изучаемых лекарственных средств было проведено их количественное определение методами, описанными НТД и дана сравнительная метрологическая оценка (табл. 4).

Сопоставительный анализ полученных данных показал, что:

- результаты количественного определения предлагаемым спектрофотометрическим методом и методами, принятыми НТД, являются правильными, т.е. не отягощены систематической ошибкой. Вычисленные значения критериев Стьюдента не превышают табличной величины (2,57);

- вычисленные значения коэффициента Фишера позволяют сделать заключение о том, что предложенные методики не уступают по воспро-

Таблица 4

Данные сравнительной метрологической оценки разработанных способов количественного определения лекарственных веществ по реакции с дилитуровой кислотой (2), 2-нитроиндандионом-1,3 (2) и официальными методами (1) ($n=6, P=95\%$)

Лекарствен- ное вещество:	№:	\bar{X}	S^2	S	$\Delta\bar{X}$	ϵ	t_B	F_T	F_B	S
I	:2	3	4	5	6	7	8	9	10	II

Дилитуровая кислота

Анестезин	1	100,2	0,90	0,95	1,00	2,44	0,45	10,97	8,16	0,16
	2	100,2	0,11	0,33	0,35	0,85	1,24			
Стрептоцид	1	100,6	0,85	0,92	0,97	2,34	1,70	10,97	6,47	0,64
	2	100,1	0,13	0,36	0,38	0,93	0,46			
Сульфгин	1	100,0	0,98	0,99	1,04	2,55	0,02	10,97	9,35	0,01
	2	99,66	0,11	0,32	0,34	0,84	2,56			
Уросульфан	1	100,0	1,22	1,10	1,16	2,33	1,07	10,97	1,33	0,08
	2	99,93	0,67	0,82	0,86	2,09	0,22			
Сульфазин	1	100,1	0,69	0,83	0,87	2,12	0,37	10,97	3,46	0,13
	2	99,87	0,02	0,14	0,15	0,36	2,29			
Сульфацил- натрий	1	100,9	0,82	0,91	0,95	2,31	2,34	10,97	2,33	0,86
	2	99,87	0,28	0,53	0,56	1,37	0,62			
Норсульфазол	1	100,0	0,46	0,68	0,71	1,74	0,10	10,97	0,61	0,25
	2	100,0	0,75	0,87	0,91	2,22	0,08			

Продолжение таблицы 4

	I	:2	: 3	: 4	: 5	: 6	: 7	: 8	: 9	: 10	: 11
Новокаинамид	1	100,4	0,98	0,99	1,04	2,53	1,04		10,97	3,47	0,42
	2	99,96	0,28	0,53	0,56	1,37	0,21				0,05
Новокаин	1	99,57	0,66	0,81	0,85	2,09	0,11		10,97	9,59	0,35
	2	99,94	0,07	0,27	0,28	0,67	0,58				0,06
Сульфадимезин	1	100,2	0,87	0,94	0,98	2,40	0,58		10,97	4,97	0,22
	2	100,3	0,18	0,42	0,44	1,06	0,44				0,27
Сульфапиридазин	1	99,69	0,74	0,86	0,90	2,21	0,88		10,97	6,99	0,31
	2	100,0	0,11	0,32	0,34	0,83	0,15				0,02
Сульфален	1	99,93	0,80	0,89	0,94	2,29	0,17		10,97	8,61	0,06
	2	99,99	0,09	0,30	0,32	0,78	0,32				0,15
Сульфамонотоксин	1	99,78	0,61	0,78	0,66	2,01	0,68		10,97	5,29	0,22
	2	99,72	0,12	0,34	0,36	0,87	2,02				0,23
Этазол	1	99,77	0,39	0,63	0,65	1,61	0,91		10,97	2,94	0,23
	2	100,0	0,13	0,36	0,38	0,94	0,32				0,05
Сульфадиметоксин	1	100,6	0,77	0,87	0,65	2,12	1,80		10,97	2,63	0,64
	2	99,84	0,29	0,17	0,18	0,44	2,27				0,16
Норсульфазол-натрий	1	100,3	0,68	0,83	0,87	0,12	1,86		10,97	3,22	0,22
	2	99,92	0,21	0,46	0,48	1,19	0,45				0,09
2-Нитроиндандион-1,3											
Анестезин	1	100,2	0,90	0,96	1,00	2,44	0,45		10,97	7,92	0,18
	2	99,98	0,11	0,34	0,35	0,87	0,12				0,02

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Стрептоцид	1	100,6	0,85	0,92	0,97	2,36	1,70	10,97	2,93	0,64	
	2	99,60	0,29	0,54	0,57	1,39	0,92				0,20
Сульфадимезин	1	100,2	0,87	0,94	0,93	2,40	0,56	10,97	0,62	0,22	
	2	99,67	0,10	0,32	0,33	0,62	2,55				0,33
Норсульфазол	1	100,0	0,43	0,63	0,71	1,74	0,10	10,97	0,31	0,03	
	2	100,1	0,57	0,75	0,79	1,97	2,17				0,07
Изониазид	1	99,13	0,35	0,59	0,62	1,53	3,59	10,97	4,86	0,37	
	2	99,77	0,07	0,27	0,23	0,69	2,15				0,24
Фтивазид	1	100,0	0,52	0,72	0,75	1,35	0,14	10,97	1,47	0,01	
	2	99,92	0,35	0,59	0,62	1,52	0,33				0,03
Салюзид	1	99,91	0,52	0,72	0,76	1,86	0,30	10,97	2,38	0,09	
	2	99,33	0,18	0,42	0,45	1,10	0,69				0,12
Имизин	1	99,99	1,39	1,01	1,06	2,59	0,03	10,97	7,03	0,01	
	2	99,69	0,14	0,38	0,40	0,92	2,03				0,32
Амидопирин	1	100,5	0,66	0,81	0,85	2,07	1,57	10,97	2,27	0,62	
	2	99,72	0,29	0,54	0,21	1,39	1,23				0,28
Апрессин	1	99,99	0,44	0,66	0,62	1,71	0,06	10,97	2,27	0,02	
	2	99,72	0,26	0,51	0,53	1,31	1,37				0,28
Сульфадиметок- син	1	100,6	0,77	0,87	0,92	2,23	0,92	10,97	7,09	2,23	
	2	99,88	0,11	0,33	0,34	0,65	0,37				0,12

изводимости методикам, принятым НТД.

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

Разработанные способы количественного определения были использованы для анализа лекарственных форм заводского и экстенпорального изготовления, содержащих исследуемые ингредиенты. Количественному определению не мешают наполнители, стабилизаторы и другие лекарственные вещества, не содержащие первичную ароматическую аминогруппу, остаток гидразина, что исключает предварительное отделение определяемого вещества от других составных частей лекарственной формы.

Разработанные способы количественного определения позволяют вести определение по фармакологически активной части молекулы лекарственного вещества.

В общей сложности разработаны способы количественного определения для 22 лекарственных веществ в субстанции и 51 прописи сложных лекарственных форм заводского и экстенпорального изготовления.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Экспериментально подтверждено, что дилитуровая кислота является высокочувствительным реагентом для лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу; 2-нитроинданцион-1,3 - производных первичных ароматических аминов, гидразина, а также имизина и амидопирина.
2. Изучены условия фотометрических реакций дилитуровой кислоты и 2-нитроинданциона-1,3 с лекарственными веществами. Установлено, что оптимальными условиями являются: растворитель - ДМФА, температура кипящей водяной бани, добавление твина-80

- в случае определения лекарственных веществ по реакции с 2-нитроиндандионом-I,3 повышают чувствительность в 2 раза.
3. Рассчитаны аналитические показатели чувствительности реакций дилитуровой кислоты с 16 лекарственными веществами, 2-нитроиндандионом-I,3 с 13 лекарственными веществами. Пределы обнаружения составляют 0,73-1,33 мкг/мл по реакции с дилитуровой кислотой, 0,63-2,61 мкг/мл - с 2-нитроиндандионом-I,3.
 4. На основе изучения электронных спектров поглощения, масс-спектров, оптических методов установления состава (методы прямой линии Асмуса, ограниченно-логарифмический, относительного выхода) установлено химическое строение и состав образующихся соединений. Показано, что реакция протекает в эквимольных соотношениях с образованием ионных ассоциатов.
 5. Разработаны высокочувствительные способы количественного определения 16 субстанций и 33 прописей лекарственных форм по реакции с дилитуровой кислотой, 11 субстанций и 30 прописей лекарственных форм по реакции с 2-нитроиндандионом-I,3. Вновь предложенные способы защищены 2 авторскими свидетельствами СССР.
 6. Сравнительная оценка результатов определения анализируемых лекарственных веществ, разработанными и официальными способами показала, что предлагаемые способы превосходят по чувствительности в 10-25 раз.
 7. Разработанные способы количественного определения в видимой области спектра лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, остаток гидразина, а также имидаза и амидопиринна отличаются своей эффективностью и являются актуальными.
 8. Результаты экспериментальных исследований расширяют возможности дальнейшего научного прогнозирования в создании новых спо-

способов анализа других лекарственных средств, содержащих аналогичные функциональные аналитические группы или внедрению новых реагентов близкого строения.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. А.с. 1617338 СССР МКП²301821/73. Способ количественного определения мелипрамина / В.М.Садивский, В.В.Петренко, Ю.Т.Ротберг (СССР). - № 4663214/30-04 от 13.07.89 Бюл. № 46.
2. А.с. по заявке 4730743/30-04/004932 СССР МКП²301821/73. Способ количественного определения сульфамонетоксина / В.М.Садивский, В.П.Зоря, В.В.Петренко (СССР).
3. Артемченко С.С., Садивский В.М., Петренко В.В. Высокочувствительные способы определения производных п-аминобензолсульфамида// В кн.: Нэосфера и экология гальванического производства. Экология-90: Тез. докл. обл. межотр. научн.-техн. семин. 1990 г. - Куйбышев, 1990. - С. 53.
4. Артемченко С.С., Садивский В.М., Петренко В.В. Фотометрические значения стрептоциду в экстенпоральных лекарственных формах// Фармац. журн. - 1990. - № 5. - С. 74-75.
5. Дочинец Д.И., Васюк С.А., Садивский В.М. Цветореагенты - основа создания способов анализа лекарственных средств// 4 межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины. Запорожье, 28-29 мая 1990 года: Тез. докл. - С. 23-24.
6. Зоря В.П., Садивский В.М., Петренко В.В. Использование 2-нитроцикдандиона-1,3 для анализа некоторых противотуберкулезных лекарственных средств// Хим.-фармац. журн. - 1990. Деп. в ВИНИТИ 07.09.90. № 4928-В 90.
7. Использование производных 1,3-, 1,4-дикетонов для создания унифицированных способов анализа лекарственных средств/ В.В.Петренко, Ю.Т.Ротберг, В.М.Садивский и др.// - Тез. докл. 7 Всесоюз. конф. "Химия дикарбонильных соединений", Рига, 11-13 марта 1990 года. - С. 153.
8. Изучение продуктов фотометрических реакций органических веществ с цветореагентами/ С.С.Артемченко, В.М.Садивский, И.М.Кейтлин и др.// - В кн.: Прогрессивные методы диагностики процессов, материалов, электролитов и чистоты окружающей среды: Тез. докл.

обл. межотраслевой науч.-техн. конф. 1-3 ноября 1989 г. - Куйбышев, 1989. - С. 34.

9. Новые хромогенные реагенты на производные сульфаниловой и п-аминобензойной кислот / В.М.Садивский, В.В.Петренко, Е.П.Зоря и др.// Латв. химич. журн. - 1991. - № 2. - С. 240-243.

10. Применение производных изатина, нафтохинона, индандиона-1,3 для количественного определения некоторых лекарственных средств / Д.И.Доичинец, С.А.Васюк, В.М.Садивский и др.// В кн.: "Актуальные проблемы фармации Западной Сибири - Урала". Свердловск, 1989. - С. 81-84.

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

12. Методические рекомендации по количественному определению некоторых ингредиентов экстенпоральных лекарственных форм / В.А.Северцев, Н.С.Евтушенко, В.М.Садивский и др. - Москва. - МЗ СССР, 1991. - 18 с.

13. Садивский В.М., Барабаш Т.С. Дилитуровая кислота - новый хромогенный реагент на первичную ароматическую аминогруппу// В сб. науч. тр. Запорожского мед. ин."Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики". - Запорожье, 1991. - С. 374-376.

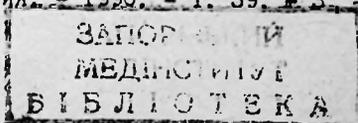
14. Садивский В.М., Голуб А.Г. Спектрофотометрическое определение некоторых первичных ароматических аминов по реакции с 2-нитроиндандионом-1,3// Там же. - С. 376-378.

15. Садивский В.М., Зоря Б.П. Спектрофотометрическое определение амидопирина в лекарственных формах// Там же. - С. 378-381.

16. Садивский В.М., Петренко В.В., Дерюгина Л.И. Спектрофотометрическое определение первичных ароматических аминов по реакции с 5-нитробарбитуровой кислотой// Тез. докл. 6 Всесоюз. конф. по аналит. химии орг. веществ, Москва, 23-25 января 1991 года. - С. 192.

17. Садивский В.М., Петренко В.В., Зоря Б.П. Спектрофотометрическое определение некоторых сульфаниламидов по реакции с 5-нитробарбитуровой кислотой// Журн. аналит. химии. - 1990. - Т. 45, № 3. - С. 609-611.

18. Садивский В.М., Петренко В.В., Зоря Б.П. Спектрофотометрическое определение новокаинамида// Фармация. - 1990. - Т. 39, № 3. - С. 62.



19. Садівський В.М., Петренко В.В. Спектрофотометричне визначення анестезину в екстемпоральних лікарських формах// Фармац. журн. - 1990. - № I. - С. 70.

20. Садивский В.М., Петренко В.В. Спектрофотометрическое определение сульфазина и сульфадимезина. - Деп. в НПО "Союзмединформ" 23.03.90. - № 19409.

В.М.С.

Полішено к печати 24.09.91г.

Формат 80x84 1/16

Офсетная печать.

Бумага писчая.

Объем 1 печ.л.

Заказ 12 тираж 100 экз.

Отпечатано на "Ромашка" ЗТМК
г.Запорожье. 330800