

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

LinMishina@yandex.ru

УДК: 543.24

РАЗРАБОТКА ПРОСТЫХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ 2-(2,2-ДИМЕТИЛ-5-(4-НИТРОФЕНИЛ)-2H-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)БЕНЗОЛ-1,3,5-ТРИОЛ ГИДРОХЛОРИДА

Насонова Карина Сергеевна, Каргина Ольга Ивановна

Кафедра фармации

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава

России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Биологически активное соединение 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорид по результатам проведенных исследований показало значительную антиоксидантную активность, поэтому с целью его стандартизации и внедрения в медицинскую практику было проведено исследование его физико-химических характеристик. **Цель исследования** – разработка простых методик количественного определения фармацевтической субстанции 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорида спектрофотометрическим способом и потенциометрическим титрованием. **Материал и методы.** Объект исследования – субстанция биологически активного соединения – 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорид. Разработку методик количественного определения проводили с помощью методов анализа, описанных в ГФ XV, а именно: спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях и потенциометрическое титрование. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в компьютерной программе Excel 2010. **Результаты.** Разработка методики была основана на измерении оптической плотности водных растворов разной концентрации фармсубстанции при длине волны 280 нм и построении калибровочного графика. Уравнение регрессии калибровочной кривой имеет вид $y = 16,264x - 0,0546$, коэффициент корреляции – 0,99810. В ходе потенциометрического титрования были построены кривые титрования, исходя из которых, можно определить, что 1 мл 0,05 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,001773 г хлора в образце. **Выводы.** Простые методики количественного определения активной фармацевтической субстанции 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорида были разработаны.

Ключевые слова: потенциометрическое титрование, спектрофотометрия, количественное определение.

DEVELOPMENT OF A SIMPLE QUANTITATIVE METHODS FOR DETERMINATION OF ACTIVE FARMACEUTICAL SUBSTANCE 2-(2,2-DIMETHYL-5-(4-NITROPHENYL)-2H-IMIDAZOLE-4-IL)BENZENE-1,3,5-TRIOLE HYDROCHLORIDE

Nasonova Karina Sergeevna, Kargina Olga Ivanovna

Department of Pharmacy

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The biologically active compound 2-(2,2-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)-2H-imidazol-4-yl)benzene-1,3,5-triol hydrochloride has demonstrated significant antioxidant activity based on the conducted studies. Therefore, to standardize it and introduce it into medical practice, a study of its physicochemical characteristics was carried out. **The aim of the study** is development of simple methods for the quantitative determination of the pharmaceutical substance 2-(2,2-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)-2H-imidazol-4-yl)benzene-1,3,5-triol hydrochloride using spectrophotometry and potentiometric titration. **Material and methods.** The object of the study is the substance of a biologically active compound. The development of quantitative determination methods was carried out using the methods of analysis described in the State Pharmacopoeia XV, namely: spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions and potentiometric titration. Statistical processing of the experimental results was carried out in the computer program Excel 2010. **Results.** The methodology development was based on measuring the optical density of aqueous solutions with different concentrations of the pharmaceutical substance at a wavelength of 280 nm and constructing a calibration curve. The regression equation of the calibration curve is given by $y = 16.264x - 0.0546$, with a correlation coefficient of 0.99810. During potentiometric titration, titration curves were constructed, from which it was determined that 1 mL of a 0.05 M sodium hydroxide solution corresponds to 0.001773 g of chlorine in the sample. **Conclusion.** Simple methods for the

quantitative determination of the active pharmaceutical substance 2-(2,2-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)-2H-imidazol-4-yl)benzene-1,3,5-triol hydrochloride have been developed.

Keywords: potentiometric titration, spectrophotometry, quantitative determination.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние, называемое оксидативным стрессом, возникает в результате избыточного образования активных форм кислорода (свободные радикалы, пероксиды), которые накапливаются в клетке и не утилизируются из-за недостаточности антиоксидантных факторов, вызывая необратимое изменение структуры липидов мембраны клетки, белков, ДНК а, следовательно, повреждение клеток и тканей. Это позволяет рассматривать оксидативный стресс как патогенетический фактор более чем ста патологических состояний организма, таких как атеросклероз, сепсис, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др. [1].

Несмотря на наличие большого разнообразия антиоксидантных препаратов, их эффективность считается недостаточной. Поэтому активно ведется поиск новых более активных и безопасных соединений с антиоксидантной активностью.

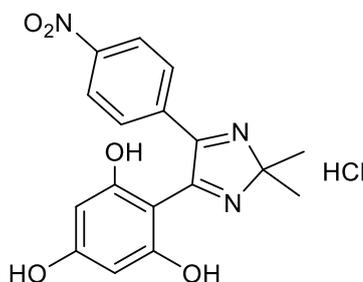
Биологически активное соединение 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорид (лабораторный шифр ЕАН-315) по результатам проведенных исследований показало антиоксидантную активность [2], значительно превышающую активность известных природных соединений полифенолов, таких как флороглюцин, пирогаллол и гидроксихинол.

С целью стандартизации фармацевтической субстанций ЕАН-315 и внедрения ее в медицинскую практику, руководствуясь требованиями ОФС.1.1.0006 «Фармацевтические субстанции» ГФ XV издания ранее были изучены такие физико-химические характеристики, такие как растворимость, подлинность, температура плавления, рН раствора, примеси неорганических ионов (сульфаты, кальций, тяжелые металлы), потеря в массе при высушивании [3].

Цель исследования – разработка простых методик количественного определения ЕАН-315 спектрофотометрическим способом и потенциометрическим титрованием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась субстанция нового биологически активного соединения, обладающего антиоксидантной активностью (рис. 1). По химической структуре субстанция относится к производным имидазола: 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорид (лабораторный шифр ЕАН-315). Представляет собой порошок лимонно-желтого цвета с $T_{пл} = 200-205\text{ }^{\circ}\text{C}$, мало растворим в воде.



$C_{17}H_{16}ClN_3O_5$

М.м. 377,7810

Рис. 1 Структурная формула 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорида (ЕАН-315)

Исходя из особенностей химической структуры и спектральных характеристик ЕАН-315, нами была изучена возможность использования для количественного определения ЕАН-

315 в субстанции методов потенциометрического титрования и спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

Разработку методик количественного определения субстанции ЕАН-315 проводили с помощью методов анализа, описанных в ГФ XV [5].

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях выполнялась в соответствии с требованиями с ГФ XV, ОФС.1.2.1.1.0003 на спектрофотометре «СФ-200». Измерения проводили в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см.

Потенциометрическое титрование субстанции ЕАН-315 проводили в соответствии с требованиями ГФ XV, ОФС.1.2.3.0032 с помощью рН-метра «рН МЕТЕР-рН410» с комбинированным стеклянным электродом ЭСК-10605.

Статистическую обработку результатов химического эксперимента проводили с помощью компьютерной программы Excel 2010 (Microsoft Office 2010) в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.1.0013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественное определение ЕАН-315 спектрофотометрическим методом.

Разработка методики количественного определения фармсубстанции ЕАН-315 была основана на измерении оптической плотности её водных растворов разной концентрации ($1 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $0,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $0,25 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $0,125 \cdot 10^{-4}$ моль/л) при длине волны 280 нм и построении калибровочного графика (рис. 2). Уравнение регрессии калибровочной кривой имеет вид $y = 16,264x - 0,0546$, коэффициент корреляции – 0,99810. Согласно требованиям [4], для аналитических целей следует использовать линейную зависимость с коэффициентом корреляции $r \geq 0,99702$.

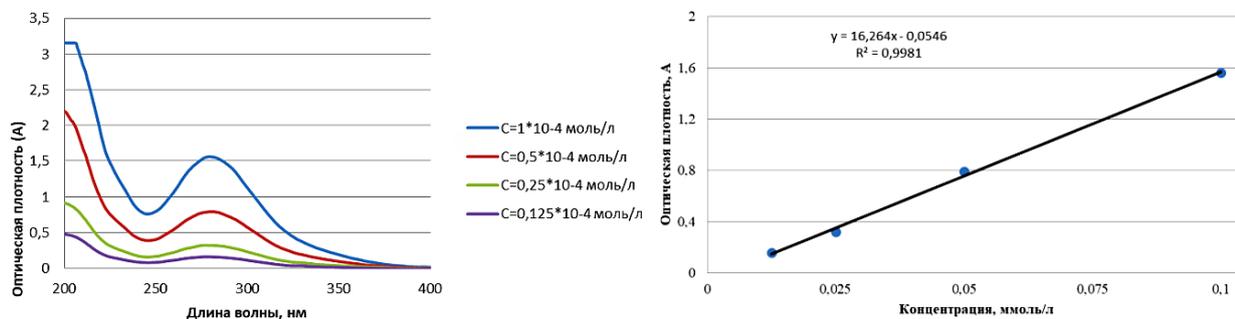


Рис. 2 Электронные спектры поглощения водных растворов и калибровочный график ЕАН-350

Количественное определение ЕАН-315 потенциометрическим методом.

По данным потенциометрического титрования были построены соответствующие кривые (рис. 3). Как следует из полученных результатов, 1 мл 0,05 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,001773 г хлора в образце ЕАН-315.

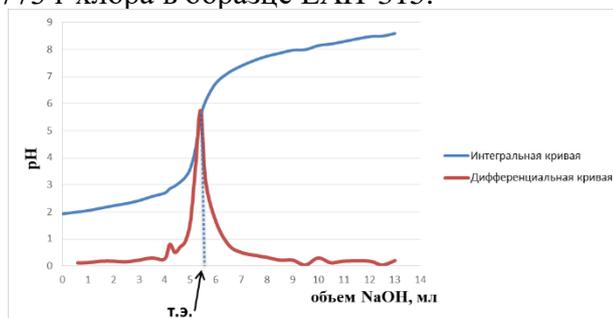


Рис. 3 Кривые потенциометрического титрования ЕАН-315

ОБСУЖДЕНИЕ

Количественное определение ЕАН-315 спектрофотометрическим методом. Спектр поглощения в ультрафиолетовой области водного раствора ЕАН-315 имеет полосы поглощения с максимумами при 206 нм и 280 нм. Наиболее подходящей для количественного

определения исследуемой субстанции, на наш взгляд, является полоса поглощения с максимумом при 280 нм, так как является более пологой по сравнению с полосой с максимумом при 206 нм.

Количественное определение ЕАН-315 потенциометрическим методом. Субстанция ЕАН-315 содержит соляную кислоту, связанную гетероциклическим слабым основанием. Так как вещество растворимо в воде нами было принято решение об определении количества HCl в субстанции методом потенциометрического титрования. В основе метода лежит реакция нейтрализации ($H^+ + OH^- \rightarrow H_2O$). Точную навеску ЕАН-315 0,1133 г растворяли в 10 мл дистиллированной воды при температуре 25 °С и титровали 0,05 М раствором NaOH. Титрование осуществляли из микробюретки с ценой деления 0,01 мл, фиксируя конечную точку титрования потенциометрически с помощью рН-метра «рН МЕТЕР-рН410» с комбинированным стеклянным электродом ЭСК-10605.

ВЫВОДЫ

Простые методики количественного определения активной фармацевтической субстанции 2-(2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2H-имидазол-4-ил)бензол-1,3,5-триол гидрохлорида были разработаны на основе методов анализа, описанных в ГФ XV, а именно: спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях, состоятельность которой подтвердил калибровочный график, где коэффициент корреляции – 0,99810; и потенциометрическое титрование, благодаря которому удалось определить, что 1 мл 0,05 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,001773 г хлора в образце.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Андрианова, Е.В. Оксидативный стресс в патогенезе заболеваний / Е.В. Андрианова, Е.Н. Егорова // Молодёжь и медицинская наука: Материалы V Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, Тверь, 23 ноября 2017 года. – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2018. – С. 30-34.
2. Design and Antioxidant Properties of Bifunctional 2H-Imidazole-Derived Phenolic Compounds—A New Family of Effective Inhibitors for Oxidative Stress-Associated Destructive Processes / Gerasimova, E.L., Gazizullina, E.R., Borisova, M.V. [et al] // *Molecules*. – 2021.
3. Изучение физико-химических свойств новой фармацевтической субстанции ЕАН-315 с потенциальными антиоксидантными свойствами / О.И. Каргина, А.В. Большова, Е.А. Никифоров, И.С. Селезнева // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов. Сб. тезисов VIII Международной конференции 9-13 июня 2024 г. Екатеринбург. – 2024. – С. 119.
4. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации / под ред. Н.В. Юргеля [и др.] - М.: Спорт и Культура - 2000, 2007. - 192 с.
5. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Изд. XV. Т. 1. – М., 2023. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 06.03.2025). Текст: электронный.

Сведения об авторах

К.С. Насонова* – студент

О.И. Каргина – кандидат химических наук, доцент

Information about the authors

K.S. Nasonova* – Student

O.I. Kargina – Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor

*Автор, отвечающий за переписку (Corresponding author):

karina.nasonova.05@bk.ru

УДК: 615.214.24:339:13

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА СЕДАТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Проскураков Алексей Анатольевич, Мельникова Ольга Александровна

Кафедра фармации

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Одной из основных проблем современной системы здравоохранения является неуклонный рост числа людей, с заболеваниями нервной системы. В этой связи важно своевременно и точно оценивать состояние