

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**“ФАРМАЦИЯ: ФАН, ТАЪЛИМ, ИННОВАЦИЯ ВА ИШЛАБ
ЧИҚАРИШ” РЕСПУБЛИКА ИЛМИЙ-АМАЛИЙ АНЖУМАНИ
(ХАЛҚАРО ИШТИРОҚДА) МАТЕРИАЛЛАРИ**

**МАТЕРИАЛЫ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ФАРМАЦИЯ: НАУКА,
ОБРАЗОВАНИЕ, ИННОВАЦИИ И ПРОИЗВОДСТВО»
(С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ)**

**ТОШКЕНТ
2017**

Тахрир хайъати

Раис: фармацевтика фанлари доктори, профессор Х. К. Джалилов

Аъзолар:

Р.Т.Туляганов – биология фанлари доктори, доцент

С.Н.Аминов – кимё фанлари доктори, профессор

Н.Т.Фарманова – фармацевтика фанлари номзоди, доцент

Тошкент фармацевтика институти Илмий кенгашининг 2017 йил 11-октябрдаги 3-сонли қарори билан чоп этишга тавсия этилган.

Спиридонова Н. В., Силин* А. В., Лебединец В. А., Завада О. А.**
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
СУБСТАНЦИИ 7-АЗЕПАН-1-ИЛ-1-ЭТИЛ-6-ФТОР-3-(4-ФЕНИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-
ХИНОЛИНА-4(1Н)-ОНА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

* ООО «НВП Укроргсинтез», г. Киев, Украина

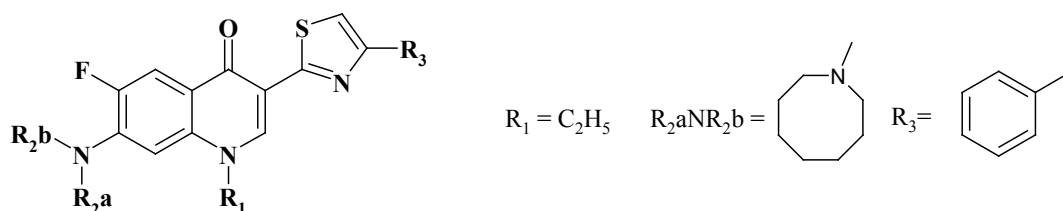
** Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

E-mail: quality@nuph.edu.ua

Цель: Разработка методики количественного определения впервые синтезированной субстанции 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1Н)-она, обладающей выраженным антибактериальным действием.

Материалы и методы исследования. Объект исследования: субстанция 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1Н)-он, по результатам микробиологического скрининга проявившая себя как перспективное антибактериальное средство (схема 1).

Схема 1.



Оборудование: аналитические весы Mettler Toledo AB 204, рН-метр «Seven Easy» фирмы «Mettler Toledo» (Швейцария), с комбинированным стеклянным электродом с подвижной муфтой диафрагмой-шлифом для титрования в неводной среде, бюретки и мерная посуда (класс А). Растворители и реактивы: метанол, кислота муравьиная, уксусная ледяная кислота, хлорная кислота.

Результаты: Одним из основных показателей качества лекарственной субстанции согласно требованиям Европейской Фармакопеи, является количественное содержание (КС) действующего вещества, которое для синтетических субстанций должно быть не менее 98,5 %. КС субстанций, которые плохо растворимы в воде (к ним относятся и производные хинолина), как правило, определяют методом титрования в среде неводных растворителей. Для достижения оптимальных условий титрований, с учетом физико-химических свойств исследуемого вещества, при разработке методики в качестве растворителей нами были использованы кислота уксусная ледяная и кислота муравьиная безводная. Экспериментально было установлено, что в уксусной кислоте синтезированное вещество растворяется не полностью, что негативно влияет на результаты количественного определения. Для улучшения растворимости мы предварительно растворяли соединение в метаноле, а в качестве растворителя была выбрана кислота муравьиная безводная.

По результатам проведенных исследований для количественного определения вещества в субстанции была предложена следующая методика: 0,250 г (точная навеска) 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1Н)-она растворяли в 20 мл метанола Р, прибавляли 50 мл кислоты муравьиной безводной и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной. Точку эквивалентности определяли потенциометрически по первому скачку на кривой титрования.

Количественное содержание основного вещества определяли учитывая, что 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 44,73 мг 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1Н)-она.

Содержание 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1Н)-она в субстанции в процентах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,04473 \cdot K \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}$$

где:

V – объем 0,1 М раствора хлорной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл;

K – поправочный коэффициент к молярности титранта;

0,04473 – масса (г) 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1H)-она, которая соответствует 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты;

m – масса взятой навески субстанции;

W – содержание воды в субстанции, %.

Для подтверждения пригодности методики нами была проведена её валидация. В частности, были рассчитаны такие валидационные параметры, как специфичность, линейность, правильность, прецизионность, сходимость (повторяемость), внутрилабораторная прецизионность. В результате исследований установлено, что методика количественного определения имеет удовлетворительную прецизионность (сходимость). Аналитическая область применения составляет от 80 до 120 %. Также была подтверждена линейная зависимость расхода титранта от количественного содержания основного вещества. Таким образом, исследования показали, что все валидационные характеристики соответствуют необходимым критериям приемлемости.

Выводы: Разработана и валидирована методика количественного определения основного вещества в синтезированной субстанции 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1H)-она. Исходя из полученных результатов можно предложить данную методику для количественного определения 7-азепан-1-ил-1-этил-6-фтор-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-хинолина-4(1H)-она в перспективной лекарственной субстанции.

Литература:

1. European Pharmacopeia. – 8th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2014. – 3639 p.
2. Гризодуб А. И. Стандартизованная процедура валидации количественных методик титрования лекарственных средств / Гризодуб А. И., Леонтьев Д. А., Доценко Т. Н., Загорий В. А. // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 5-29.

Ткаченко П.В.¹, Ткаченко Е.В.¹, Журавель И.А.²

РЕАКЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНОПИРАЗОЛОВ 3 α -ГАЛОГЕНОКЕТОНАМИ

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

E-mail: elenatkachenko@nuph.edu.ua

Цель: Разработать методику синтеза библиотеки производных N-алкилированных производных имидазо[1,2-b]пиразолов для антимикробного скрининга с целью поиска новых веществ с противогрибковой активностью, разработать методы синтеза новых соединений, изучить их спектральные характеристики.

Материалы и методы исследования: Использовались методы органического синтеза, инструментальные методы анализа органических соединений.

Результаты: Разработана удобная схема синтеза 2,6,7-тризамещенных 1H-имидазо[1,2-b]пиразолов взаимодействием 5-амино-4-арилсульфонил-3-метилтиопиразолов 1a-b с хлорацетоном, фенацилбромидами и 2-хлорциклогексаноном. В отличие от описанного ранее взаимодействия замещенных 5-аминопиразолов с хлор-(N-арил)ацетамидами, протекающего исключительно с выделением продуктов N¹-алкилирования [1, 2], в данной реакции образуется смесь продуктов N¹- и N²-замещения (соединения 2 и 3). Соотношение изомеров зависит от природы реагентов и составляет, по данным ¹H ЯМР-спектроскопии, примерно 60:40%.