

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Г.Ю. Чалый, О.В. Титорович,  
В.П. Хейдоров

ВВЕДЕНИЕ

## ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ОКИСЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Витебский государственный  
медицинский университет

*В статье рассматривается кинетика окисления лекарственных веществ, входящих в многокомпонентные лекарственные средства, особенно содержащие в составе вещества, близкие по структуре и химическим свойствам. На основании литературных данных и результатов экспериментальных исследований обсуждается возможность и преимущества осуществления анализа многокомпонентных смесей с применением кинетических подходов. Во введении представлены примеры из мировой практики использования кинетических методов анализа.*

*Приводятся результаты собственных экспериментальных исследований кинетики реакций окислительного превращения лекарственных веществ. В ходе работы изучались условия (рН среды, концентрация реагентов, температура, время взаимодействия, добавка катализаторов и др.), которые влияют на скорость протекания реакций окисления.*

*Представленные экспериментальные данные кинетических исследований окислительных реакций послужат основой для разработки способов определения лекарственных веществ и комбинированных лекарственных средств на их основе без предварительного разделения.*

*Ключевые слова: кинетика окисления, кинетические методы анализа, анализ лекарственных смесей, метилпроизводные ксантина, кофеин, теофиллин.*

В фармацевтическом анализе приходится решать самые разнообразные задачи: от оценки качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ до полного качественного и количественного анализа одно- и многокомпонентных лекарственных средств как промышленного, так и аптечного производства, а также определения лекарственных средств в биологическом материале. Одной из самых затруднительных задач является анализ многокомпонентных смесей, особенно содержащих близкие по химическим свойствам соединения.

На практике определяемое вещество часто приходится отделять от близких по свойствам веществ. Так, анализ смеси двух веществ с очень близкой структурой и свойствами обычными аналитическими методами осуществить нередко очень трудно. Тогда анализ усложняется рутинной процедурой пробоподготовки, включающей в себя предварительное разделение сопутствующих компонентов, входящих в состав комбинированного лекарственного средства.

Определение многокомпонентных смесей без предварительного разделения всегда привлекало аналитиков и направляло на поиск избирательных, простых, быстрых и доступных методов их определения.

Сведения из литературных источников [1] и результаты проведенных нами экспериментальных кинетических исследований показали, что решение подобных задач возможно при использовании кинетических подходов. Для этого необходимо подобрать соответствующий реагент, который взаимодействует с определяемыми соединениями, но с разной скоростью. Таким образом, изоляция аналитически значимой реакции позволяет решать поставленную задачу кинетически настолько это возможно.

Важно отметить, что при этом выдерживаются такие непреходящие для ме-

тодов фармацевтического анализа требования, как простота, высокая селективность, чувствительность и экспрессность.

За последнее десятилетие в литературе все чаще начали встречаться методы анализа многокомпонентных смесей, основанных на применении кинетических подходов. Так, авторами [2] предложен способ одновременного определения пирокатехина, резорцина и гидрохинона в лекарственных формах, основанного на разной скорости реагирования этих веществ с нитритом натрия.

В статье [3] описано одновременное кинетическое определение парацетамола и п-аминофенола в лекарственных формах, основанное на различии в скоростях их взаимодействия с ионами трехвалентного железа.

Местные анестетики [4], такие как прокаин и бензокаин, были определены в смеси и индивидуально по разной скорости реагирования в реакции образования продуктов их конденсации с 4-диметиламиноциннамальдегидом со спектрофотометрическим детектированием.

Описан [5] способ кинетического определения теofilлина, дифиллина и проксифиллина в лекарственном средстве без разделения. В статье [6] предложен метод для одновременного определения аскорбиновой и ацетилсалициловой кислот в растворимых таблетках «Упсарин».

В работе [7] описывается методика анализа бинарных смесей эпинефрина и норэпинефрина по их реакции с фенантролиновым комплексом трехвалентного железа.

Группой авторов [8] разработана методика определения аскорбиновой кислоты и цистеина в модельных смесях без разделения, где в качестве реагента было выбрано соединение трехвалентного железа.

Авторами работы [9] описана методика кинетического ферментативного определения смеси ксантина и гипоксантина в моче по реакции их окисления ксантиноксидазой. Предложен [10] метод одновременного определения норфлоксацина и рифампицина в лекарственных препаратах и в моче.

Анализ литературных данных показывает, что методы определения многокомпонентных смесей, основанных на применении кинетических подходов, в последнее время получают широкое развитие и применение в фармацевтическом анализе. Особенно это заметно из зарубежных публикаций. В доступных российских научных журналах изредка встречаются единичные публикации, касающиеся, в основном, кинетических методов анализа индивидуальных веществ.

Целью нашего исследования являлось изучение кинетики реакций окисления лекарственных веществ производных различных химических структур (пиразола, пиримидина, пурина и других) и отбор перспективных объектов с кинетическими характеристиками для разработки методов анализа их в лекарственных формах и смесях.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали фармацевтические субстанции фармакопейной чистоты. В качестве реагентов-окислителей изучали калия перманганат, натрия гипохлорит, хлорамин Б и хлорамин Т в различных концентрациях. Концентрацию окислителей устанавливали титриметрическими методами. Для создания рН реакционной среды использовали боратные, фосфатные буферы, растворы кислоты хлористоводородной 0,1 М и натрия гидроксида 0,1 М. В качестве катализаторов проверяли соли d-металлов.

Растворы готовили на очищенной воде. Опыты проводили при термостатировании исследуемых растворов в интервале температур 0-25°C. За кинетикой следили спектрофотометрически (спектрофотометр СФ-46).

Экспериментальное изучение кинетики проводили несколькими способами: прямым измерением в кювете и методом остановки реакции. Изучение кинетики первым способом в общем виде заключалось в следующем: в кювету приливали определенные объемы растворов изучаемых лекарственных веществ определенной концентрации (в ходе работы проверялись растворы лекарственных веществ различ-

ной концентрации). Затем добавляли различные объемы буферных растворов с необходимым значением рН или кислоты хлористоводородной 0,1 М для создания рН реакционной среды. После этого в кювету приливали различные объемы растворов окислителей определенной концентрации (в ходе эксперимента проверялись растворы окислителей различной концентрации). Реакционную смесь хорошо перемешивали и термостатировали в интервале 0-25°С. Через определенные промежутки времени (за временем следили по секундомеру) фиксировали показания величины оптической плотности по шкале прибора при длине волны, соответствующей максимуму поглощения вещества, убыль или накопление которого фиксировались.

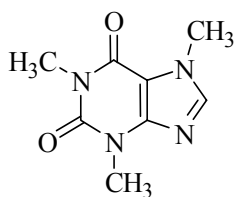
Также изучение кинетики проводили методом остановки реакции. Для этого в колбы отмеривали пипеткой определенные объемы растворов изучаемых веществ определенной концентрации, добавляли определенные объемы буферных растворов с различным значением рН или кислоты хлористоводородной 0,1 М для создания рН реакционной среды. Затем добавляли различные объемы растворов окислителей различной концентрации. Содержимое колб термостатировали при температуре в интервале 0-25°С. Через разные интервалы времени (за временем также сле-

дили по секундомеру) приливали различные объемы растворов оксиароматических производных для остановки реакции. Реакционную смесь каждой колбы хорошо перемешивали, полученные окрашенные растворы фотометрировали.

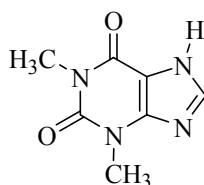
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проведены исследования реакций окисления лекарственных веществ производных пиразола, пиримидина, пурина, пара-аминофенола, в результате которых было установлено, что испытуемые вещества по-разному проявляют свойства в реакциях, протекающих в кинетическом режиме. Особенно интересной оказалась кинетика окисления производных пурина для изучения возможности их отдельного определения в исследуемых объектах.

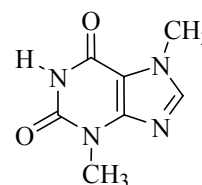
Метилксантины - кофеин, теобромин и теofilлин, - имеющие широкое применение в медицинской практике благодаря многообразию их фармакологических эффектов, представляют особый интерес среди веществ, входящих в состав различных лекарственных смесей. Биологически активные вещества этой группы близки не только по химическим свойствам, но имеют и сходное химическое строение, а теofilлин и теобромин по брутто-формуле -  $C_7H_8N_4O_2$  - вовсе не имеют различий (рисунок 1).



кофеин



теofilлин



теобромин

Рис. 1. Структурные формулы кофеина, теofilлина и теобромина

Структурное и функциональное сходство кофеина, теofilлина и теобромина нашло свое отражение в спектральных характеристиках данных веществ в УФ-диапазоне длин волн (рис. 2). Как видно из рисунка 2, из-за полного спектраль-

ного перекрытия и матричной интерференции, обычно связанной с влиянием сопутствующих компонентов, УФ-спектрофотометрические методы не могут решить в полной мере задачу анализа смеси этих лекарственных веществ.

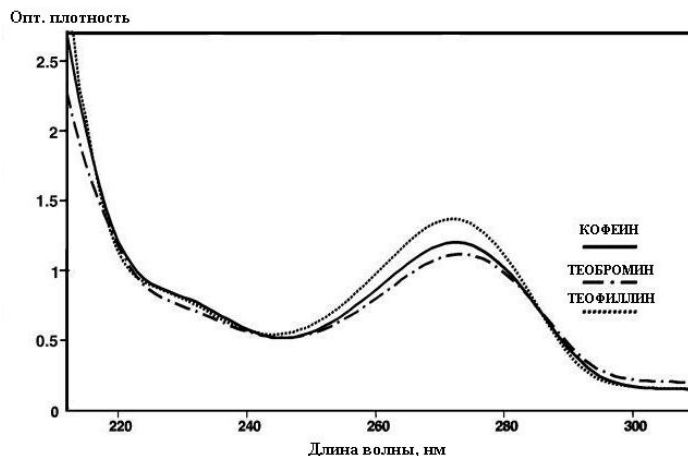


Рис. 2. Спектры поглощения метилксантинов в водной среде (20 мкг/л) [11]

Полученные результаты экспериментальных исследований кинетики окисления кофеина и теофиллина показали, что скорость реакции окисления с участием теофиллина превосходит скорость окисле-

ния кофеина при одинаковых условиях в несколько десятков раз. На рисунке 3 изображена зависимость величины оптической плотности продуктов реакций окисления кофеина и теофиллина от времени.

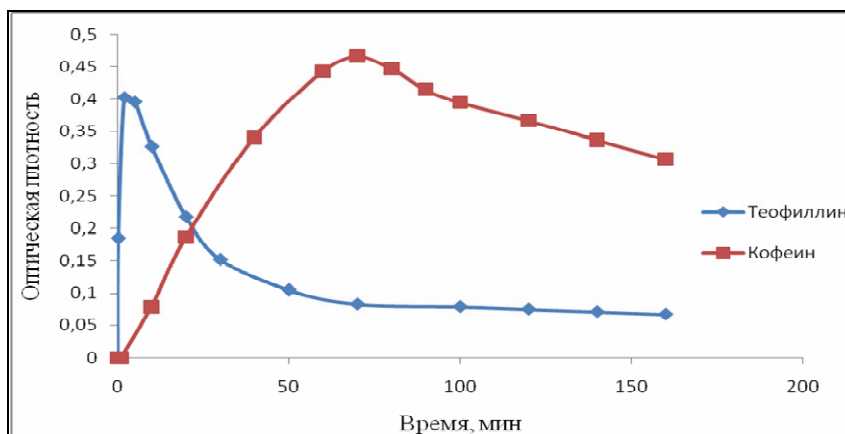


Рис. 3. Ход реакции окисления кофеина и теофиллина гипохлорит-ионами

Такие условия благоприятны для определения теофиллина в присутствии кофеина, когда теофиллин достигает максимального выхода продукта, то кофеин в это время еще только вступает в реакцию.

В ходе работы изучались условия (рН среды, концентрация реагентов, температура, время взаимодействия, добавка катализаторов и др.), которые влияют на скорость протекания реакций окисления биологически активных веществ.

Убыль концентрации кофеина в результате окисления и пропорциональное

образование продукта реакции показаны на графике (рисунок 4).

Ход реакции окисления во времени при различных концентрациях кофеина отображен на рисунке 5. По кривым видно, что чем больше концентрация кофеина, тем больше скорость реакции.

Также изучалось влияние рН реакционной среды на скорость реакции окисления метилксантинов. Зависимость скорости реакции окисления теофиллина от величины рН реакционной среды изображена на рисунке 6.

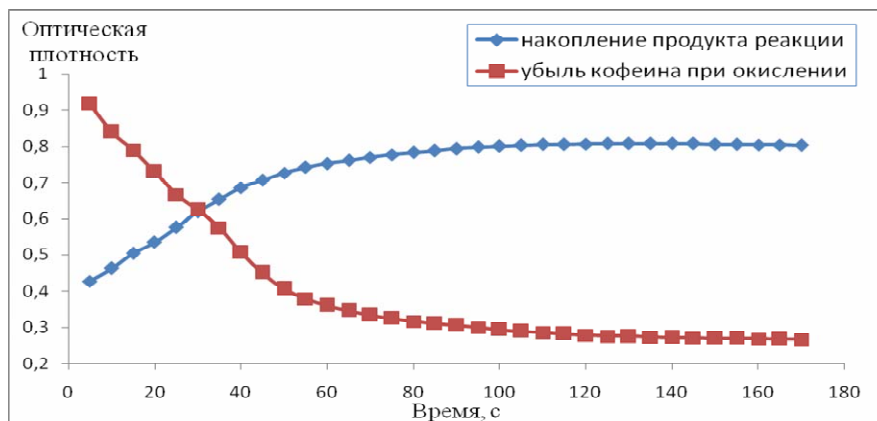


Рис. 4. Кривые расходования кофеина при окислении его гипохлорит-ионами и образование продукта

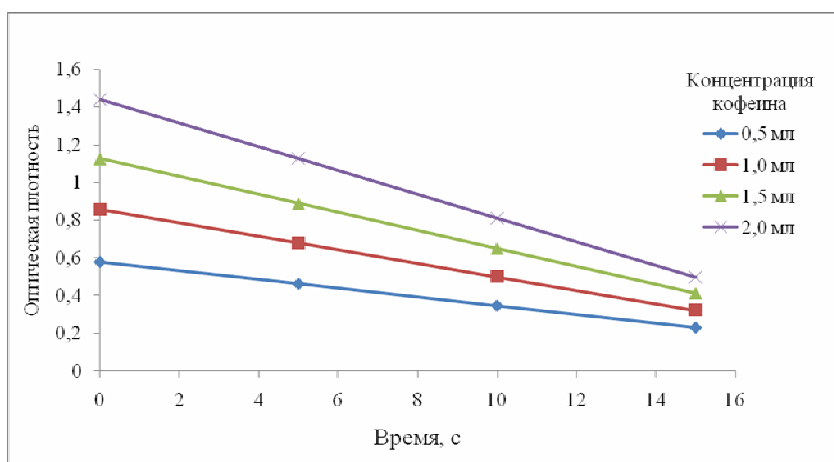


Рис. 5. Кинетические кривые хода реакции при разных концентрациях кофеина

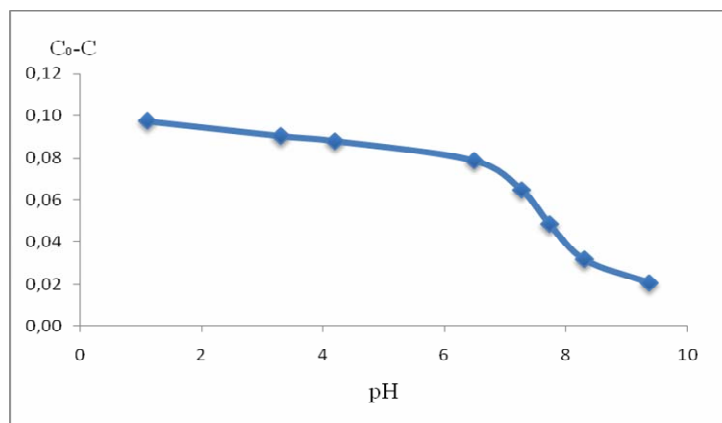


Рис. 6. Зависимость скорости реакция окисления теofilлина гипохлорит-ионами от величины pH реакционной среды

Полученные экспериментальные результаты исследований кинетики окислительных реакций послужат основой для разработки простых, доступных, экономичных и чувствительных способов анализа лекарственных веществ и их смесей без разделения на основе кинетических подходов (в частности, способа одновременного определения кофеина и теофиллина).

Планируется проведение дальнейших экспериментальных кинетических исследований с целью получения полной информации о влиянии различных факторов на скорость протекания реакций (рН среды, концентрация реагентов, температура, время взаимодействия, добавка катализаторов и др.) и изучения кинетических параметров реакции окисления лекарственных веществ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение кинетики окисления лекарственных веществ представляет научный и практический интерес. Применение кинетических подходов позволяет решать извечную аналитическую задачу анализа смесей компонентов, близких по структуре и химическим свойствам. Кинетические методы одновременного определения соединений в смесях основываются на различии скоростей, с которыми соединения вступают в реакцию с реагентом-окислителем, что дает возможность определять состав таких смесей без предварительного разделения.

### SUMMARY

G.Ju. Chaly, O.V. Titorovich, V.P. Heidorov  
STUDY OF THE KINETICS OF THE  
DRUG OXIDATION FOR PHARMACEUTICAL ANALYSIS

The kinetics of oxidation of the medicinal materials entering into multicomponent mixtures, relatives especially containing in composition on frame and chemical properties of material is considered. On the basis of literary data and outcomes of experimental researches the possibility and advantages of realisation of analysis of multicomponent mixtures with application of kinetic ap-

proaches is considered. In introduction examples from world practice of the use of the kinetic methods are presented. Outcomes of characteristic experimental researches of kinetics of responses of oxidative metamorphosis of medicinal materials are reduced. In the work conditions (pH mediums, concentration of reagents, temperature, interaction time, the component of accelerators, etc.) which influence the rate of oxidation reactions of biologically active materials were studied.

The represented experimental data of kinetic researches of oxidation reactions will form a basis for creating the methods of drug analysis without separation on the basis of kinetic approaches.

Keywords: kinetics of the oxidation, kinetic methods of analysis, analysis of drug admixtures, methyl derivatives of xanthine, caffeine, theophylline.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Perez-Bendito, D. Advances in drug analysis by kinetic methods / D. Perez-Bendito, A. Gomez-Hens, M. Silva // J. Pharm. Biomed. Anal. - 1996. - № 14. - P.917-930.
2. Afkhami, A. Indirect kinetic-spectrophotometric determination of resorcinol, catechol, and hydroquinone / A. Afkhami, H. A. Khatami. //Journal of Analytical Chemistry. - 2001. - Vol. 56, №. 5. - P. 429-432.
3. Afsaneh, S. Simultaneous kinetic determination of paracetamol and para-nitrophenol / S. Afsaneh, M. Omran //Anal. Lett. - 2004. - Vol. 37, № 11. - P. 2337-2343.
4. Carmona, M. Selective and sensitive kinetic method for the determination of procaine and benzocaine in pharmaceuticals / M. Carmona, M. Silva, and D. Perez-Bendito //J. Pharm. Biomed. Anal. - 1992. - № 10. - P.145-152.
5. Iturriaga, H. Kinetic-spectrophotometric determination of theophylline, dyphylline, and proxiphylline by use of partial least-squares regression / H. Iturriaga, J. Coello, S. Maspoch, M. Porcel // Anal. Bioanal. Chem. - 2002. - № 374. - P. 33-38.
6. Bungau, S. Vitamin C and aspirin kinetic determination from pharmaceutical efferves-

cent forms without separation. / S. Bungau, L. Copolovici, I. Baldea // Farmacia (Romania). – 2004. - № 52. – P. 60-66.

7. Xinguo, Wu. Two-rate method for simultaneous kinetic determination based on detecting the reagent in successive reactions / Wu Xinguo, Cai Ruxiu // Anal. Chim. Acta. – 2002. - №464. – P.153-161.

8. Ghasemi, J. Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of ascorbic acid and L-cysteine by H-point standard addition method / J. Ghasemi, S. Seifi, M. Sharifi, R. Ghorbani, A. Amini. // Microchim. Acta. – 2004. - № 148. – P. 259-265.

9. Amigo, J.M. Three-way partial least-squares regression for the simultaneous kinetic-enzymatic determination of xanthine and hypoxanthine in human urine / J. M. Amigo, J. Coello, S. Maspoch // Anal. Bioanal. Chem. – 2005. - № 382. – P. 1380-1388.

10. Wang, Yong. Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of norfloxacin and rifampicin in pharmaceutical formulation and human urine samples by use of chemometrics approaches / Wang Yong, Ni Yong-

Nian, Kokot Serge. // Sci. China Ser. B-Chem. – 2008. – Vol. 51, № 8. – P. 776-785.

11. Llorent-Martinez, E. J. Solid-phase ultraviolet sensing system for determination of methylxanthines / E. J. Llorent-Martinez, J. F. Garcia-Reyes, P. Ortega-Barrales, A. Molina-Diaz. // Anal. Bioanal. Chem. – 2005. - № 382. – P. 158–163.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
Витебский государственный  
медицинский университет,  
кафедра общей, физической  
и коллоидной химии,  
тел. раб.: 8 (0212) 37-23-24

Чалый Г.Ю.

Поступила 20.11.2009 г.

\*\*\*\*\*