

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

КАЗМІРЧУК  
ЛЕСЯ ВАСИЛІВНА

УДК 615.31:547.857].073:535.243-15

СУЧАСНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ -  
ПОХІДНИХ ПУРИНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ІЧ-СПЕКТРОСКОПІЇ

05  
15.00.02 - Фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
фармацевтичних наук

Львів - 1997

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського державного медичного університету.

Науковий керівник: заслужений працівник Вищої школи України, доктор фармацевтичних наук, професор, академік Зіменковський Борис Семенович, Львівський державний медичний університет, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор Цуркан О.О., Держкоммедбіопром України, начальник Управління науки і техніки;

доктор фармацевтичних наук, професор Минка А.Ф., Львівський державний медичний університет, завідувач кафедри загальної, біонеорганічної та фізіологічної хімії.

Провідна установа: Українська фармацевтична академія Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії.

Захист відбудеться 18 серпня 1997 р. о 10<sup>00</sup> год. на засіданні спеціалізованої вченої ради К 04.19.05 у Львівському державному медичному університеті за адресою: 290000, МСП, м.Львів, вул.Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці університету (290000, м.Львів, вул.Січових стрільців, 6).

Автореферат розісланий „17” листопада 1997 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради К 04.19.05  
доцент

Гасюк Г.Д.

ЛННБ України ім.В.Стефаника



00751633 (P)

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією із важливих задач охорони здоров'я є повне задоволення потреб населення у високоефективних лікарських засобах, якість яких значною мірою залежить від методів аналізу і стандартизації, закладених у нормативно-технічну документацію. Тому в останні десятиріччя у фармацевтичній науці чітко визначилась тенденція глобального впровадження фізичних і фізико-хімічних методів дослідження, які вигідно відрізняються від хімічних більшою чутливістю, специфічністю і достатньою точністю. До таких методів відноситься і ІЧ-спектроскопія, яка застосовується для ідентифікації і кількісного визначення лікарських засобів (Кенделл Д., 1970; Арзамасцев А.П., Сенов П.Л., 1973; Смит А., 1982; Минка А.Ф., 1979; Люта М.Л., 1985 і ін.). Проте цей метод ще недостатньо використовується у фармацевтичній практиці, незважаючи на те, що він є специфічним при стандартизації лікарських засобів (Книжник А.З.) 1971; Крилов Ю.Ф. і співавт., 1982; Адейшвілі Л.В., 1979 і ін.).

Останнім часом з'явилися праці з застосування ІЧ-спектро-скопії для кількісного аналізу лікарських засобів і їх форм (Шмуїлович А.М., 1971; Дрегун В.Л., 1973, 1974; Мелуа М.С. і співавт., 1975; Сухомлинов А.К., 1981; Минка А.Ф., 1979; Шипов Ю.М., 1983 і ін.). Проте можливості даного методу використовуються неповністю, тому що для кількісного аналізу пропонуються в якості "аналітичних" тільки найбільш інтенсивні смуги вбирання без урахування їх зміни при зберіганні речовин. Ще недостатньо використовується ІЧ-спектроскопія твердих зразків, розчинів і сумішок лікарських сполук, хоч у деяких випадках вдається вирішити зразу дві проблеми - ідентифікацію і кількісне визначення.

У медичній практиці широко використовуються лікарські засоби - похідні пурину. Для їх кількісного визначення у нормативно-технічну документацію включені трудомісткі методи аналізу. Системних досліджень ІЧ-спектрів таких сполук до сьогодні не проводилось.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблеми "Фармація" МОЗ України і є фрагментом комплексної теми науково-дослідної роботи Львівського державного медичного університету (№ державної реєстрації 01910019916, шифр теми ІН.10.06.0001.91).

**Мета і завдання дослідження.** Встановити можливість застосування ІЧ-спектроскопії для стандартизації деяких лікарських засобів -похідних пурину - ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну.

Для досягнення поставленої мети експериментальні дослідження проводили у напрямку вирішення наступних завдань;

- вивчити ІЧ-спектри названих лікарських засобів у різних середовищах; віднести основні частоти вбирання до коливань окремих груп і фрагментів молекул; виділити характеристичні ділянки спектра, які змінюються при тривалому зберіганні лікарських препаратів, для обґрунтування їх ідентифікації;

- опрацювати науково-аргументовані методики ідентифікації індивідуальних лікарських препаратів-похідних пурину (ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну), а також їх форм за допомогою ІЧ-спектроскопії;

- визначити "аналітичні смуги" в ІЧ-спектрах вбирання, встановити межі підпорядкування оптичної густини закону Бугера-Ламберта-Бера і опрацювати на цій основі методики кількісного визначення ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну в індивідуальних сполуках і лікарських формах;

- застосувати опрацьовані методики ідентифікації та кількісного аналізу для визначення ступеня розпаду досліджуваних речовин під дією факторів зовнішнього середовища при тривалому їх зберіганні.

**Наукова новизна роботи.** Вперше проведені системні дослідження ІЧ-спектрів ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну: віднесені основні смуги вбирання до коливань окремих зв'язків і груп атомів, виділені характеристичні смуги і ділянки вбирання, встановлені межі підпорядкування оптичної густини "аналітичних" смуг закону світловбирання, виявлені зміни у спектрах при зберіганні зразків, що дало можливість визначити ступінь розпаду молекул досліджуваних сполук під дією факторів зовнішнього середовища протягом тривалого зберігання.

Вперше використано другу похідну ІЧ-спектрів для виявлення замаскованих смуг вбирання і диференціації близьких за частотою смуг, що з'явилися у спектрах при зберіганні досліджуваних лікарських препаратів.

Показана можливість використання кристалічних зразків для кількісного аналізу ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну, що дозволяє одночасно проводити ідентифікацію і визначати ступінь розпаду їхніх молекул.

**Практичне значення роботи.** На основі виконаного експериментального дослідження науково обґрунтовано використання ІЧ-спектроскопії для аналізу деяких похідних пурину - ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну. Опрацьовані уніфіковані методики ідентифікації і кількісного визначення лікарських сполук в індивідуальних препаратах, лікарських формах і сумішках. Показана можливість використання ІЧ-спектроскопії для аналізу цих сполук за умов їх довготривалого зберігання.

Фрагменти дисертації апробовані на АТ "Галичфарм" і впроваджені у науково-дослідну роботу та навчальний процес Львівського медичного університету, в роботу контрольно-аналітичної лабораторії Львівського аптекоуправління (акти впровадження від 9 квітня 1997 р., 14 травня 1997 р., 23 вересня 1997 р.).

**Особистий внесок здобувача у розробку наукових результатів:**

-Здійснено пошук та аналіз даних літератури.

-Обґрунтовано доцільність використання ІЧ-спектроскопії для аналізу похідних пурину - ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну у препаратах і лікарських формах.

-Вивчено ІЧ-спектри ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну у різних середовищах, віднесено основні частоти вбирання до коливань окремих груп і фрагментів молекул, виділено характеристичні ділянки спектрів.

-Опрацьовано науково обґрунтовані методики ідентифікації індивідуальних речовин (лікарських препаратів) ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну і їхніх форм за допомогою ІЧ-спектроскопії.

-Визначено "аналітичні" смуги в ІЧ-спектрах вбирання, встановлено межі підпорядкування оптичної густини закону Бугера-Ламберта-Бера і опрацьовано на цій основі методики кількісного аналізу ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну в індивідуальних сполуках і лікарських формах.

-Опрацьовано методики ідентифікації та кількісного аналізу застосовано для визначення ступеня розпаду

досліджуваних речовин під дією факторів зовнішнього середовища при довготривалому їх зберіганні.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати досліджень доповідались на науково-практичній конференції "Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине" (Одесса, 1993), на засіданні проблеми "Фармація" (1995), на спільному засіданні кафедр фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського медичного університету (1996).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 робіт.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини (розділи 2 і 3), висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота викладена на 101 сторінках, містить 14 рисунків (12 с.) і 10 таблиць (21 с.). Список використаних джерел включає 140 найменувань, із них 84 іноземних авторів.

## **ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

### **1. Ідентифікація та кількісне визначення ксантинолу нікотинату, рибоксину і еуфіліну у препараті та лікарських формах методом ІЧ-спектроскопії**

Методика ідентифікації лікарських препаратів зводиться до одержання ІЧ-спектрів для прозорої таблетки, що складається із 1-2 мг речовини і 150-200 мг спектрально чистого калій броміду, і знаходження характерних смуг вбирання, зумовлених коливаннями основних фрагментів і функціональних груп. Ідентифікацію проводять шляхом порівняння спектрів досліджуваного і стандартного зразків, які повинні співпадати за числом смуг вбирання, їх частоти і форми контурів.

На основі аналізу одержаних ІЧ-спектрів, їх порівняння зі спектрами модельних речовин встановлені характеристичні ділянки, необхідні для ідентифікації.

До характеристичних вбирань ксантинолу нікотинату відносяться: високоінтенсивна смуга при  $3127-3090\text{ см}^{-1}$ , утворена за рахунок накладання  $\nu\text{CH}$  на  $\nu\text{OH}$  (асоційовану  $\nu\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ ); смуги середньої інтенсивності  $\nu\text{CH}$  при 2970 і 2960 та сильна широка смуга при  $2857-2813\text{ см}^{-1}$ ; смуга середньої інтенсивності  $\nu\text{C}=\text{O}$  при  $1650\text{ см}^{-1}$ ; високоінтенсивний максимум

$\sigma\text{OH}$  при  $1260\text{ см}^{-1}$ , середні максимуми  $\nu\text{C-O}$  при  $1195$ ,  $\nu\text{C-N}$  при  $1035$ ,  $\sigma\text{CH}$  піридинового кільця при  $750$ ,  $690\text{ см}^{-1}$  та ін. (рис.1).

До характеристичних смуг вбирання рибоксину відносяться: високоінтенсивні смуги при  $3540$  ( $\nu\text{OH}$ );  $3315$  ( $\nu\text{NH}$ );  $3075$ ,  $2880$  ( $\nu\text{CH}$ );  $1680$  ( $\nu\text{C=O}$ );  $1620$  ( $\nu\text{C=N}$ );  $1245$  ( $\sigma\text{OH}$ );  $1180$  ( $\nu\text{C-O}$ );  $1080\text{ см}^{-1}$  ( $\nu\text{C-N}$ ) і ін.

До характеристичних смуг вбирання еуфіліну відносяться: середня досить широка смуга при  $3390\text{ см}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$ ); смуги середньої і високої інтенсивності  $\nu\text{CH}$  при  $3120$ ,  $3000$  та  $2910\text{ см}^{-1}$ ; високоінтенсивні максимуми при  $1680$  ( $\nu\text{C=O}$ ),  $1620$  ( $\nu\text{C=N}$ );  $1245$  ( $\sigma\text{OH}$ ),  $1180$  ( $\nu\text{C-O}$ ),  $1080$  ( $\nu\text{C-N}$ ) і ін.

Для ідентифікації лікарських речовин у препараті були одержані їхні ІЧ-спектри у кристалічному стані, які знімались у тих же параметрах, що й стандартний зразок, і порівнювались смуги вбирання.

Для ідентифікації таких лікарських форм як таблетки, супозиторії, лікарські сумішки, що містили досліджувані речовини, ці речовини спочатку екстрагували органічними розчинниками. Ідентифікацію таких лікарських форм як розчини проводили без виділення діючої речовини. Експериментально доведено, що при цьому домішки (стабілізатори) не впливають на характер вбирання найбільш важливих груп і фрагментів молекул.

При порівнюванні ІЧ-спектра речовини, одержаної із лікарської форми, або спектра лікарської форми зі спектром стандарту особлива увага приділялась чіткості зображення найбільш важливих смуг.

ІЧ-Спектри можна використовувати не тільки з метою ідентифікації, але й для проведення кількісного аналізу, і, що важливо, для одночасного проведення як ідентифікації, так і кількісного аналізу.

В основі кількісного визначення методом ІЧ-спектроскопії лежить закон Бугера-Ламберта-Бера. У ролі "аналітичних смуг вбирання можуть використовуватись смуги середньої і високої інтенсивності за умови збереження залежності їхньої оптичної густини від концентрації у межах цього закону. Перевагу надавали ізольованим смугам вбирання із чітко вираженим максимумом, які не змінювались у часі, і знаходились у ділянках, вільних від впливу інших смуг аналогічної або більш високої інтенсивності.

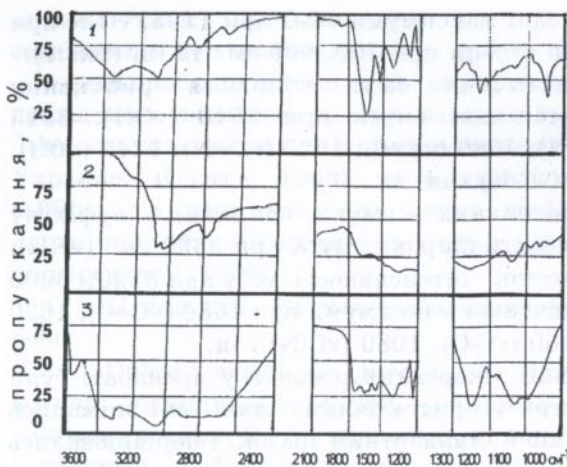


Рис. 1. Основні смуги вбирання ІЧ-спектрів кристалічних зразків еуфіліну (1), ксантинолу нікотинату (2) і рибоксину (3), знятих у табл. з КВг

При вимірюванні значень інтенсивностей вібраних "аналітичних" смуг некомпенсовані витрати відкидали графічним методом "базової" лінії з наступним знаходженням величини падаючого ( $I_0$ ) і пропущеного ( $I$ ) випромінювання і в урахуванням оптичної густини ( $D$ ) згідно рівняння  $D = \lg(I_0/I)$ .

Для кількісного визначення препаратів, в основному, були використані таблетки з калій бромідом.

Для розроблення методик кількісного визначення із застосуванням методу диспергування з калій бромідом у даній роботі використовувались однакові кількості його, при цьому одержані спресовані таблетки мали приблизно однакову товщину в межах 0,055-0,058 см. Втрати випромінювання, пов'язані із розсіюванням світла, були мінімальними.

Концентрацію досліджуваної речовини знаходили за значеннями оптичної густини "аналітичної" смуги вбирання,

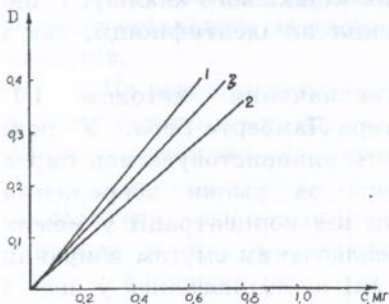


Рис. 2. Залежність оптичної густини від концентрації: 1 - ксантинолу нікотинату (3127-3090  $cm^{-1}$ ), 2 - рибоксину (1245  $cm^{-1}$ ), 3- еуфіліну (1680  $cm^{-1}$ )

використовуючи лінійне рівняння калібрувальної прямої, виведене методом найменших квадратів (рис. 2)

У даній роботі застосовували й інший метод одержання вихідних сумішок з калій бромідом, згідно з яким готували 0,1% стандартний розчин в органічному розчиннику, або у воді.

Точні об'єми вихідного розчину у кількості від 0,1 до 5,0мл, відмірені мікропіпеткою, виливали на 150 мг попередньо подрібненого калій броміду. Розчинника позбавлялись шляхом упарювання під вакуумом, або у сушильній шафі.

Одержані зразки, які містили від 0,1 до 5,0 мг досліджуваної речовини ( $m_1$ ) в 150 або 200 мг суміші спресовували при вакуумі 0,27 кПа і тиску  $300 \cdot 10^5$  Н/м<sup>2</sup>. На осі абсцис калібрувального графіка відкладали кількість речовини ( $m$ ) із урахуванням витрат при пресуванні

$$m = m_1 \cdot m_2 / 150 \text{ де } m_2 - \text{ маса спресованої таблетки.}$$

Кількісний вміст препарату розраховували, використовуючи рівняння калібрувальної прямої, за формулою:

$$c = c_1 \cdot (m_1 + m_2) / m_3$$

- де
- c- вміст речовини у наважці, мг;
  - $c_1$ -кількість речовини у зразку, знайдена за рівнянням калібрувальної прямої, мг;
  - $m_1$ -наважка речовини, мг;
  - $m_2$ -наважка калій броміду, мг;
  - $m_3$ -маса досліджуваного зразка, мг.

Результати аналізу наведені у таблиці.

Таблиця

Результати кількісного визначення ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну.

| Препарат та його лікарські форми | Аналітична смуга, см <sup>-1</sup> | Взято, мг | Знайдено |        | Метрологічні характеристики |          |            |            |           |
|----------------------------------|------------------------------------|-----------|----------|--------|-----------------------------|----------|------------|------------|-----------|
|                                  |                                    |           | мг       | %      | x                           | $\sigma$ | $\sigma_x$ | $l_{0,95}$ | $\pm A\%$ |
| Ксантинолу нікотинат, фарм. пр.  | 3127-3090                          | 2,50      | 2,47     | 98,75  | 98,75                       | 2,62     | 0,88       | 2,44       | 2,47      |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,53     | 101,25 |                             |          |            |            |           |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,50     | 100,00 |                             |          |            |            |           |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,44     | 97,50  |                             |          |            |            |           |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,41     | 96,25  |                             |          |            |            |           |
| Таблетки по 0, 15 г              | ----                               | 2,50      | 2,45     | 97,75  | 100,83                      | 3,33     | 1,36       | 3,49       | 3,46      |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,51     | 100,25 |                             |          |            |            |           |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,63     | 106,00 |                             |          |            |            |           |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,43     | 97,00  |                             |          |            |            |           |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,57     | 102,83 |                             |          |            |            |           |
|                                  |                                    | 2,50      | 2,52     | 101,17 |                             |          |            |            |           |

|                              |      |      |      |       |       |      |      |      |      |
|------------------------------|------|------|------|-------|-------|------|------|------|------|
| Р-н 15%<br>для<br>ін'єкцій   | ---- | 3,00 | 2,93 | 97,59 | 95,68 | 2,85 | 1,16 | 2,98 | 3,10 |
|                              |      | 3,00 | 2,97 | 98,14 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 3,00 | 2,87 | 95,58 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 3,00 | 2,75 | 91,77 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 3,00 | 2,95 | 98,21 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 3,00 | 2,78 | 92,78 |       |      |      |      |      |
| Рибоксин<br>фарм. пр.        | 1245 | 4,0  | 3,88 | 97,0  | 99,2  | 1,44 | 0,64 | 1,64 | 1,65 |
|                              |      | 4,0  | 4,02 | 100,5 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 4,0  | 4,00 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 4,0  | 4,00 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 4,0  | 3,94 | 98,5  |       |      |      |      |      |
| Таблетки<br>по 0,2 г         | ---- | 3,0  | 2,96 | 98,7  | 98,8  | 1,20 | 0,54 | 1,38 | 1,40 |
|                              |      | 3,0  | 3,00 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 3,0  | 3,00 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 3,0  | 2,94 | 98,0  |       |      |      |      |      |
|                              |      | 3,0  | 2,92 | 97,3  |       |      |      |      |      |
| Розчин<br>2% для<br>ін'єкцій | ---- | 4,0  | 3,96 | 99,0  | 99,3  | 0,67 | 0,30 | 0,77 | 0,78 |
|                              |      | 4,0  | 4,00 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 4,0  | 3,94 | 98,5  |       |      |      |      |      |
|                              |      | 4,0  | 4,00 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 4,0  | 3,96 | 99,0  |       |      |      |      |      |
| Еуфілін<br>фарм. пр.         | 1680 | 0,50 | 0,51 | 102,0 | 100,0 | 2,45 | 1,10 | 2,33 | 2,34 |
|                              |      | 0,50 | 0,50 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,50 | 0,48 | 96,0  |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,50 | 0,51 | 102,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,50 | 0,50 | 100,0 |       |      |      |      |      |
| Таблетки<br>по 0,15 г        | ---- | 0,50 | 0,49 | 98,0  | 99,6  | 1,51 | 0,68 | 1,74 | 1,75 |
|                              |      | 0,50 | 0,49 | 98,0  |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,50 | 0,51 | 102,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,50 | 0,50 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,50 | 0,50 | 100,0 |       |      |      |      |      |
| 24%<br>Розчин                | ---- | 0,72 | 0,73 | 101,4 | 100,0 | 1,14 | 0,51 | 1,31 | 1,32 |
|                              |      | 0,72 | 0,72 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,72 | 0,72 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,72 | 0,71 | 98,6  |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,72 | 0,72 | 100,0 |       |      |      |      |      |
| 12%<br>Розчин                | ---- | 0,72 | 0,71 | 98,6  | 100,0 | 1,39 | 0,62 | 1,59 | 1,59 |
|                              |      | 0,72 | 0,72 | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,72 | 0,71 | 98,6  |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,72 | 0,73 | 101,4 |       |      |      |      |      |
|                              |      | 0,72 | 0,72 | 100,0 |       |      |      |      |      |

|                             |      |      |       |       |       |      |      |      |      |
|-----------------------------|------|------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
| 2,4%<br>розчин              | ---- | 0,72 | 0,72  | 100,0 | 100,3 | 0,8  | 0,36 | 0,92 | 0,92 |
|                             |      | 0,72 | 0,72  | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,72 | 0,73  | 101,4 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,72 | 0,72  | 100,0 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,72 | 0,72  | 100,0 |       |      |      |      |      |
| Супози-<br>торії по<br>0,2г | ---- | 0,50 | 0,51  | 102,0 | 98,8  | 2,28 | 1,02 | 2,61 | 2,64 |
|                             |      | 0,50 | 0,49  | 98,0  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,49  | 98,0  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,48  | 96,0  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,50  | 100,0 |       |      |      |      |      |
| Суміш I                     | ---- | 0,50 | 0,497 | 99,5  | 98,9  | 2,01 | 0,90 | 2,52 | 2,55 |
|                             |      | 0,50 | 0,511 | 102,2 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,486 | 97,2  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,490 | 98,0  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,488 | 97,7  |       |      |      |      |      |
| Суміш II                    | ---- | 0,50 | 0,505 | 101,0 | 99,8  | 1,25 | 0,56 | 1,57 | 1,57 |
|                             |      | 0,50 | 0,506 | 101,3 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,496 | 99,3  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,492 | 98,5  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,495 | 99,0  |       |      |      |      |      |
| Суміш III                   | ---- | 0,50 | 0,503 | 100,7 | 99,7  | 1,15 | 0,52 | 1,46 | 1,47 |
|                             |      | 0,50 | 0,496 | 99,3  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,491 | 98,3  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,495 | 99,0  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,505 | 101,0 |       |      |      |      |      |
| Суміш IV                    | ---- | 0,50 | 0,501 | 100,3 | 100,5 | 1,4  | 0,63 | 1,76 | 1,75 |
|                             |      | 0,50 | 0,508 | 101,7 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,508 | 101,7 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,503 | 100,7 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,491 | 98,3  |       |      |      |      |      |
| Суміш V                     | ---- | 0,50 | 0,511 | 102,3 | 99,5  | 2,04 | 0,91 | 2,54 | 2,56 |
|                             |      | 0,50 | 0,489 | 97,8  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,501 | 100,8 |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,487 | 97,5  |       |      |      |      |      |
|                             |      | 0,50 | 0,495 | 99,0  |       |      |      |      |      |

## II. Застосування ІЧ-спектроскопії для визначення ступеня розпаду молекул ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну.

При зберіганні лікарських препаратів у результаті дії різних факторів зовнішнього середовища в молекулах лікарських речовин відбуваються зміни, що приводять до погіршення якості фармацевтичних препаратів, а в деяких випадках до втрати біологічної активності і появи токсичності. Тому дане дослідження викликає певну зацікавленість для визначення придатності фармацевтичної продукції.

Для прискорення підготовки зразків використовували ізотермічний метод, імітуючий старіння, оснований на правилі Вант-Гоффа, що характеризує залежність швидкості реакції від температури. Цей метод рекомендується і "Інструкцією по проведенню робіт з метою визначення термінів придатності лікарських засобів на основі методу "прискореного старіння" при підвищеній температурі".

Зразки досліджуваних препаратів у закритих скляних флаконах витримували у термостаті при температурі  $75 \pm 1$  °C

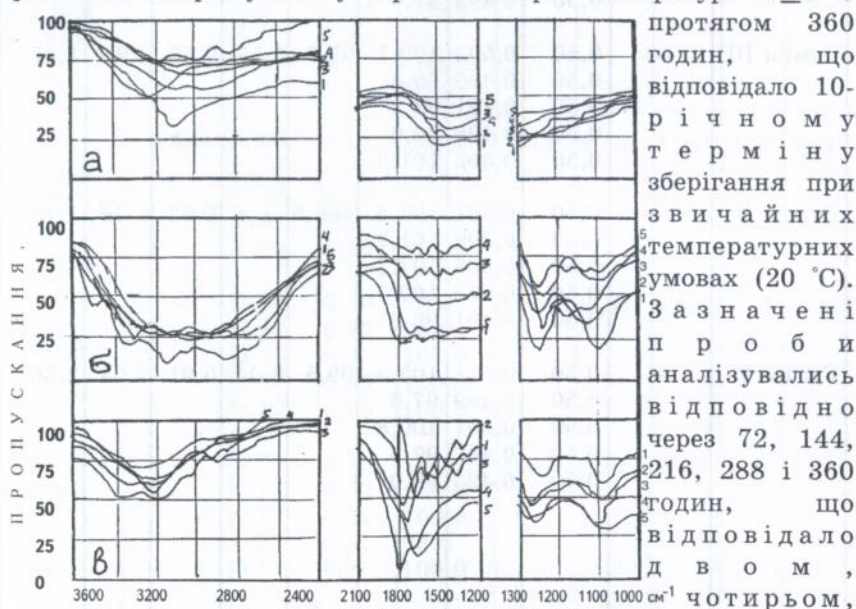


Рис. 3. ІЧ-Спектри ксантинолу нікотинату (а), рибоксину (б) та еуфіліну (в), які давалися прискоро-реному старінню при 75 °C: 1 - контроль; 2 - після 72; 3 - після 144; 4 - після 216; 5 - після 360 год

протягом 360 годин, що відповідало 10-річному терміну зберігання при звичайних температурних умовах (20 °C). Зазначені проби аналізувались відповідно через 72, 144, 216, 288 і 360 годин, що відповідало двом, шесті, восьми і

десяти рокам старіння. Взяті проби досліджувались методом ІЧ-спектроскопії.

Аналіз ІЧ-спектрів вбирання ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну, одержаних для проб з різним терміном старіння показав, що зразки зазначених препаратів є достатньо чутливими до дії факторів зовнішнього середовища (рис. 3).

В ІЧ-спектрах ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну після 72 годин прискореного старіння не відмічено істотних змін.

Значні зміни відмічено лише після 144 год., які в подальшому посилювались.

Для ксантинолу нікотинату така зміна контурів найбільш сильно спостерігається в ділянках 3200-2800 і 1300-1100  $\text{cm}^{-1}$ , що виявляється у зникненні середньої смуги вбирання при 2850 та смуг низької інтенсивності в ділянці 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-N}$ ).

У спектрах рибоксину зміна контурів спостерігається вже через 72 год., що проявляється у зникненні низькоінтенсивних смуг у ділянці 3200-2800  $\text{cm}^{-1}$ . Через 360 год. низькоінтенсивні смуги зникають у широкому діапазоні хвиль-від 3600 до 2600  $\text{cm}^{-1}$ . Проте, у цей же час з'являються додаткові смуги при 1600 і 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

Для еуфіліну зміна контурів найбільш сильно проявляється у ділянках 3400-3200 і 1800-1200  $\text{cm}^{-1}$ . Особливо сильно зміна спостерігається вже після 144 год. у ділянці 1800-1200  $\text{cm}^{-1}$ , що виявляється у зникненні дублетної форми смуги вбирання, зумовленої  $\nu\text{C=O}$  (при 1680  $\text{cm}^{-1}$ ).

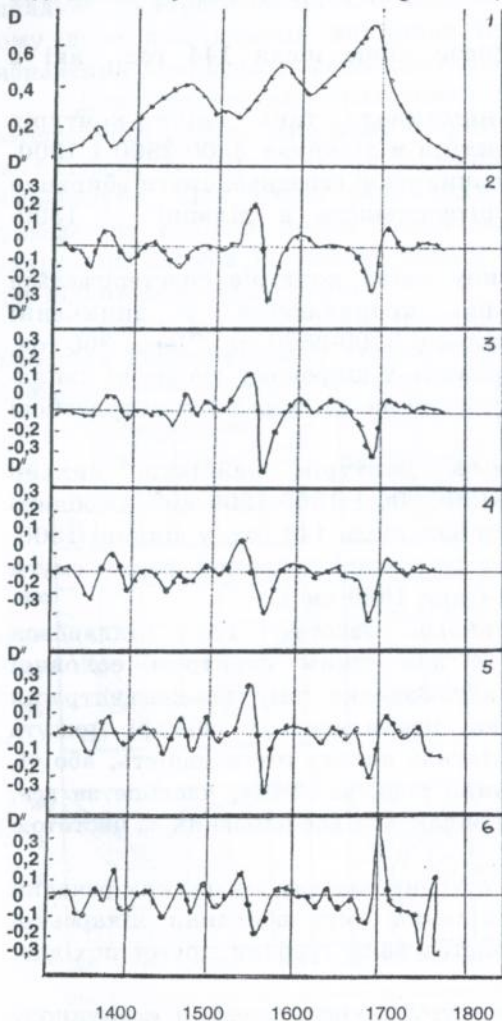
ІЧ-Спектр лікарського засобу, що піддавався прискореному старінню, є адитивним спектром основної сполуки і продуктів її розпаду. Завдяки тому, що концентрація продуктів розпаду невелика, проявляються у спектрі можуть лише смуги, що мають достатньо високу інтенсивність, або ті, які зміщені на вільні ділянки спектра. Тому, частіше за все, спостерігається накладання однакових або близьких за частотою смуг вбирання.

З метою визначення ступеня розпаду лікарських речовин і розділення можливих спільних смуг вбирання лікарської речовини і домішки використовували графіки другої похідної інфрачервоного спектра.

Як видно із графіків другої похідної спектрів ксантинолу

нікотинату (рис. 4), вже через 72 год. прискороного старіння відбувається розділення смуги при  $2650 \text{ см}^{-1}$ , що вказує на розпад молекули ксантинолу нікотинату. У процесі старіння відбувається також посилення інтенсивності смуги в ділянці  $3300-3200 \text{ см}^{-1}$ .

Для рибоксину (рис. 5) зміна контурів спостерігається у ділянці  $1060$  і розділення смуги при  $1250-1210 \text{ см}^{-1}$  після 144 год. На наступних етапах старіння ці зміни посилюються.



Для еуфіліну (рис. 6) зміна контурів спостерігається при  $1350$  і  $1450 \text{ см}^{-1}$  вже після 72 год. і посилюється на наступних етапах, зокрема у ділянці  $1800-1700 \text{ см}^{-1}$  після 360 год. старіння.

Одержані ІЧ-спектри використовували для визначення кількості основної речовини у зразках, що піддавались прискороному старінню.

Рис.4.ІЧ-спектр ксантинолу нікотинату (1), його друга похідна (2), друга похідна ІЧ-спектра ксантинолу нікотинату після 72 годин старіння (3), після 144 годин старіння (4), після 216 годин старіння (5), після 360 годин старіння (6)

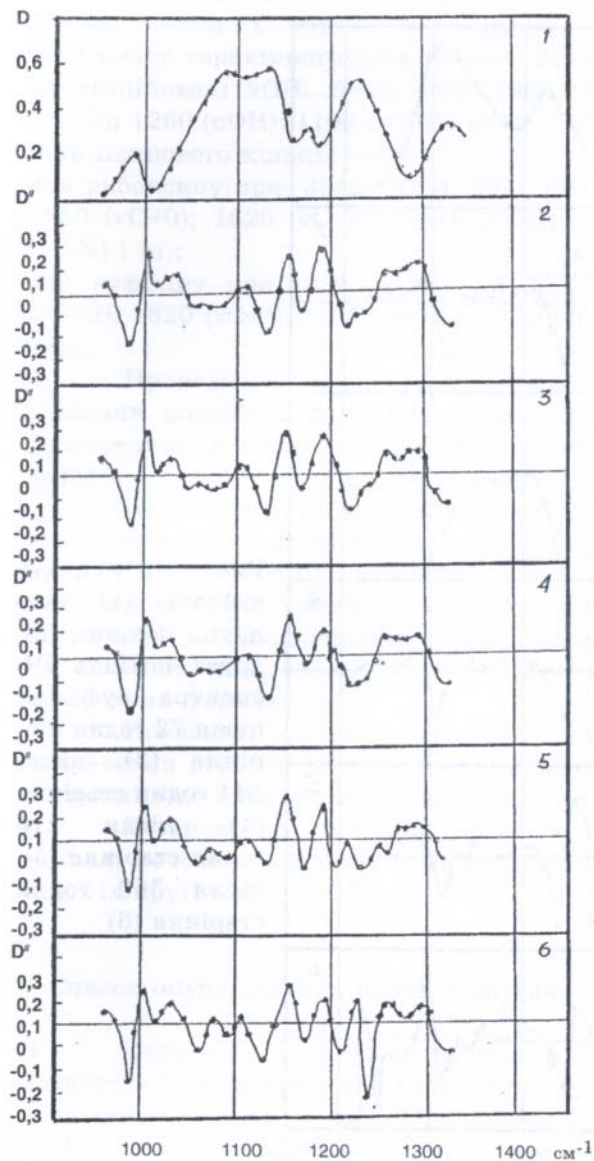


Рис. 5. ІЧ-спектр рибоксину (1), його друга похідна (2), друга похідна ІЧ-спектра рибоксину після 72 годин старіння (3), після 144 годин старіння (4), після 216 годин старіння (5), після 360 годин старіння (6)

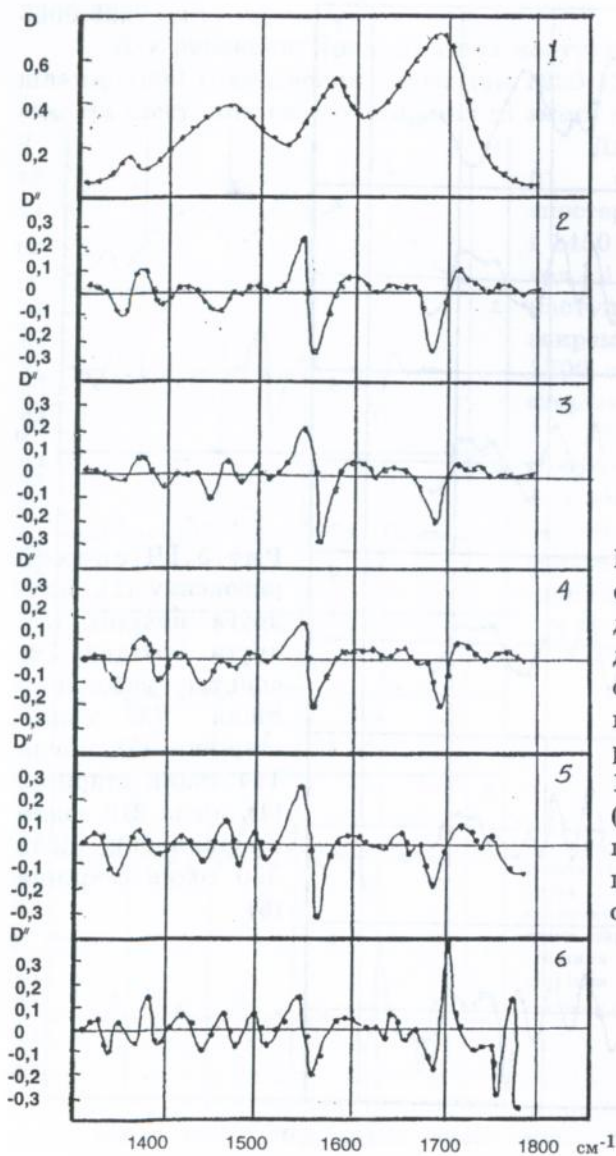


Рис. 6. ІЧ-спектр еуфіліну (1), його друга похідна (2), друга похідна ІЧ-спектра еуфіліну після 72 годин старіння (3), після 144 годин старіння (4), після 216 годин старіння (5), після 360 годин старіння (6)

## ВИСНОВКИ

1. На підставі вивчення ІЧ-спектрів лікарських препаратів деяких похідних пурина встановлено, що для ксантинолу нікотинату характерні вбирання при: 3127-3090 ( $\nu\text{CH}$  накладені на асоційовані  $\nu\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ ); 2970,2960,2857-2813 ( $\nu\text{CH}$ ); 1650 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1260 ( $\sigma\text{OH}$ ); 1195 ( $\nu\text{C}-\text{O}$ ); 1035 ( $\nu\text{C}-\text{N}$ ); 750, 690  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CH}$  піримідинового кільця) і ін.;
- для рибоксину при: 3540 ( $\nu\text{OH}$ ); 3315 ( $\nu\text{NH}$ ); 3075, 2880 ( $\nu\text{CH}$ ); 1680 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1620 ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ); 1245 ( $\sigma\text{OH}$ ); 1180 ( $\nu\text{C}-\text{O}$ ); 1080  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}-\text{N}$ ) і ін.;
- для еуфіліну при: 3390 ( $\nu\text{NH}$ ); 3120,3000,2910 ( $\nu\text{CH}$ ); 1680 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ); 1620 ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ); 1245 ( $\sigma\text{OH}$ ); 1180 ( $\nu\text{C}-\text{O}$ ); 1080  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}-\text{N}$ ) і інші.
2. Проведений експериментальний аналіз ІЧ-спектрів дозволив розробити і запропонувати методики ідентифікації досліджуваних сполук як у субстанціях, так і у лікарських формах.
3. На підставі кількісної оцінки інтенсивності основних смуг вбирання ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну за різної концентрації речовини та встановлення межі підпорядкування оптичної густини закону світловбирання розроблені та запропоновані практичні методики кількісного визначення цих сполук в індивідуальних препаратах та лікарських формах.
4. Показано, що за допомогою ІЧ-спектроскопії можливе визначення ступеня розпаду досліджуваних сполук і термін їх зберігання не повинен перевищувати 2 - 3 роки.
5. Встановлено, що для якісного визначення ступеня розпаду речовин необхідно використовувати як самі ІЧ-спектри, так і їх другі похідні.

### Список опублікованих праць здобувача за темою дисертації

1. Казмірчук Л.В., Зіменковський Б.С., Казмірчук Г.В. Ідентифікація та кількісне визначення еуфіліну у препараті та лікарських формах методом ІЧ-спектроскопії // Фармац. журн. - 1993. - № 4. - С. 62-65.
2. Казмірчук Л.В., Зіменковський Б.С., Казмірчук Г.В.

Ідентифікація та кількісне визначення ксантинолу нікотинату у препараті та в лікарських формах методом ІЧ-спектроскопії // Фармац.журн. - 1993. - № 5. - С. 60-62.

3. Казмірчук Л.В., Зіменковський Б.С., Казмірчук Г.В. Ідентифікація та кількісне визначення рибоксину в препараті та лікарських формах методом ІЧ-спектроскопії // Фармац.журн. - 1995. - № 5. - С. 77-79.

4. Казмірчук Л.В., Зіменковський Б.С. Застосування ІЧ-спектроскопії для визначення ступеня розкладу еуфіліну, ксантинолу нікотинату та рибоксину у процесі зберігання // Фармац.журн. - 1995. - №6.-С.94-95.

5. Казмірчук Л.В., Зіменковський Б.С. ИК-Спектрометрия в аналізі деяких похідних пурина // Тез.докл.научно-практ.конф. "Перспективи створення і виробництва лікарських засобів в Україні". - Одеса, 1993, - С. 332-333.

Казмірчук Л.В. "Сучасні методи аналізу лікарських препаратів - похідних пурину за допомогою ІЧ-спектроскопії". - Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія і фармакогнозія, Львівський державний медичний університет, 1997.

Дисертація містить теоретичне обґрунтування та експериментальні дані з практичного використання ІЧ-спектроскопії в якісному і кількісному аналізах похідних пурину - ксантинолу нікотинату, рибоксину та еуфіліну в препаратах і в лікарських формах. Вивчена ступінь розпаду молекул досліджуваних сполук за умов прискореного старіння. Показана можливість використання другої похідної ІЧ-спектра для визначення ступеня розпаду сполук.

**Ключові слова:** ксантинолу нікотинат, рибоксин, еуфілін, ІЧ-спектроскопія, якісний аналіз, кількісний аналіз, прискорене старіння, друга похідна ІЧ-спектрів.

Казмірчук Л.В. "Современные методы анализа лекарственных препаратов - производных пурина с помощью ИК-спектроскопии". - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия, Львовский государственный медицинский университет, 1997.

Диссертация содержит теоретическое обоснование и экспериментальные данные по практическому применению ИК-спектроскопии в качественном и количественном анализе производных пурина - ксантинола никотината, рибоксина и эуфиллина в препаратах и в лекарственных формах. Изучена степень распада молекул исследуемых соединений в условиях ускоренного старения. Показана возможность использования второй производной ИК-спектра для определения степени распада соединений.

**Ключевые слова:** ксантинола никотинат, рибоксин,

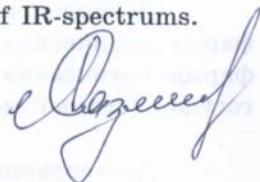
зүфиллин, ИК-спектроскопия, качественний анализ, количественний анализ, ускоренное старение, вторая производная ИК-спектров.

L.Kazmirchuk " Modern methods of remedies analysis - the derivatives of purine by means of IR-spectroscopy ". - The manuscript.

The dissertation for receiving of scientific degree the candidate of pharmaceutical sciences, the speciality 15.00.02 -pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, Lviv State medical University, 1997.

The dissertation maintain theoretic and experimantal data of practical use of IR-spectroscopy in qualitative and quantitative analysis of purine's derivatives - Xantinoli nicotinas, Riboxini, Euphyllini in remedies and in drugs form. The degree of molecule disintegration, which was investigated and was learned in the conditions of accelerated growing old. The ability of secondary derivative of IR-spectrum was showed for definition of junctions' disintegration degree.

**Key words:** Xantinoli nicotinas, Riboxinum, Euphyllinum, IR-spectroscopy, qualitative analysis, quantitative analysis, accelerated growing old, the secondary derivative of IR-spectrums.









AB 38.873  
**AB 38.873**