

DOI: <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2020-86-3-20-24>

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕТРАЦИАНОЭТИЛЕНА В КАЧЕСТВЕ ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО РЕАГЕНТА В АНАЛИЗЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

© Елена Васильевна Турусова*, Олег Евгеньевич Насакин

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Россия, 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, 15;

*e-mail: elvastur@ya.ru

*Статья поступила 23 октября 2019 г. Поступила после доработки 18 декабря 2019 г.
Принята к публикации 22 января 2020 г.*

Рассмотрена возможность применения тетрацианоэтилена (ТЦЭ) в качестве фотометрического реагента для определения анальгина в лекарственных препаратах. Фотометрируемую форму получали в водной фазе в ацетатной буферной среде (рН 3,13). Образующийся π -комплекс имеет два максимума поглощения на длинах волн 400 и 420 нм с молярными коэффициентами поглощения $1,56 \cdot 10^4$ и $1,62 \cdot 10^4$ соответственно. В связи с высокой лабильностью фотометрического реагента оптическую плотность комплекса необходимо измерять сразу же после его получения. Методами молярных отношений и изомолярных серий установили состав π -комплекса (1:1). Рассчитанное значение его константы устойчивости составило $1,42 \cdot 10^6$. На основании проведенных исследований разработана спектрофотометрическая (СФ) методика определения анальгина в лекарственных препаратах с пределом определения 42,63 мкг/мл (погрешность не превышает 3,0 % отн.) в диапазоне содержаний аналита 20 – 100 мкг/мл. Апробацию СФ методики определения анальгина проводили при анализе таблеток и раствора для инъекций отечественного производства: наблюдается хорошая сходимость результатов определения действующего вещества по разработанной и арбитражной (ФС.2.1.0003.15) методикам. Найденное содержание анальгина в лекарственной форме соответствует заявленному. Разработанная методика характеризуется простотой выполнения, доступностью аппаратного оформления и может быть рекомендована для определения анальгина в условиях обычной контрольно-аналитической лаборатории.

Ключевые слова: тетрацианоэтилен; анальгин; определение; спектрофотометрия.

THE USE OF TETRACYANOETHYLENE AS A PHOTOMETRIC REAGENT IN ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

© Elena V. Turusova*, Oleg E. Nasakin

I. N. Ulyanov Chuvash State University, 15, Moskovsky prosp., Cheboksary, 428015, Russia; *e-mail: elvastur@ya.ru

Received October 23, 2019. Revised December 18, 2019. Accepted January 22, 2020.

A possibility of using tetracyanoethylene (TCNE) as a photometric reagent for determination of the dipyrone content in pharmaceuticals is considered. A photometric form was obtained in the aqueous phase in an acetate buffer medium (pH 3.13). The resulting π -complex revealed two absorption bands at (400 and 420) nm with molar absorption coefficients of 1.56×10^4 and 1.62×10^4 , respectively. Due to a high lability of the photometric reagent, the optical density of the complex thus formed must be measured immediately after preparation. The composition and possible mechanism of π -complex formation were determined using the methods of molar ratios and isomolar series: the active substance interacts with the reagent in a molar ratio 1:1. The calculated value of the stability constant of the formed π -complex was 1.42×10^6 . Proceeding from the obtained data, a spectrophotometric method of dipyrone determination in drugs is developed with a detection limit of 42.63 $\mu\text{g/ml}$ (the error of determination being below 3.0%). The linear dependence of the analytical signal on the concentration of the active substance is observed in the range of 20 – 100 $\mu\text{g/ml}$. Testing of the spectrophotometric method for dipyrone determination was carried out on tablets and injection solutions manufactured in Russia. There is a good convergence between the results of dipyrone determination by the developed and arbitration methods (pharmacopoeia monograph 2.1.0003.15). The analysis revealed that the content of dipyrone in the dosage form corresponds to the declared. The developed technique is easy to use accessible in equipment and can be recommended for determination of dipyrone in conditions of a conventional analytical laboratory.

Keywords: tetracyanoethylene; dipyrone; determination; spectrophotometry.

Введение

Одной из наиболее важных задач, стоящих перед современной фармацевтической химией, является не только поиск соединений, обладающих высокой биологической активностью и минимальной токсичностью [1–4], но и разработка экспрессных методов их определения. Согласно ГФ РФ (IV издание) для определения физиологически активных соединений (ФАС) в лекарственных средствах (ЛС) используют хроматографические (ВЭЖХ, ТСХ) и спектрометрические методы анализа, позволяющие контролировать содержание компонентов как в простых, так и комплексных препаратах. Однако применение для этой цели хроматографических методов (в частности, ВЭЖХ) ограничено сложностью и дороговизной аппаратного оформления. Несмотря на доступность оборудования и простоту выполнения анализа, наиболее существенным недостатком СФ методов является низкая селективность. Устранить это ограничение позволяет применение новых селективных фотометрических реагентов, к которым можно отнести и тетрацианоэтилен (ТЦЭ), который выступает в качестве π -акцептора в реакциях переноса заряда с ФАС (донором электронов), сопровождающихся образованием окрашенных комплексов [5–9].

Цель исследования — разработка простой и чувствительной СФ методики определения анальгина в ЛС на основе его реакции с тетрацианоэтиленом.

Экспериментальная часть

Реагенты и растворы. В работе использовали метамизол натрия (Wuhan United Pharmaceutical Co UAO. Ltd, Китай), тетрацианоэтилен (чда). Кислотность выдерживали введением в реакционную систему ацетатного ($\text{pH} = 2,1–5,2$) или фосфатного ($\text{pH} = 6,75$ и $7,0$) буферных растворов.

Аппаратура. Для исследования окрашенных форм использовали спектрофотометр СФ-56 (Россия). Значение pH определяли с помощью ионометра «рХ-150МИ» со стеклянным индикаторным электродом.

Фармацевтическую субстанцию массой $0,200$ г количественно переносили в мерную колбу на 100 мл и доводили объем раствора до метки деионизированной водой. Рабочий раствор готовили разбавлением исходного в 20 раз.

Аликвотную часть рабочего раствора ($0,5–2,5$ мл) количественно переносили в мерную колбу на 25 мл, содержащую 5 мл ацетатного буферного раствора с pH $3,13$ и $1,5$ мл $1,25 \cdot 10^{-4}$ М раствора ТЦЭ, доводили объем полученного раствора до метки деионизированной водой и фотометрировали при 420 нм относительно раствора

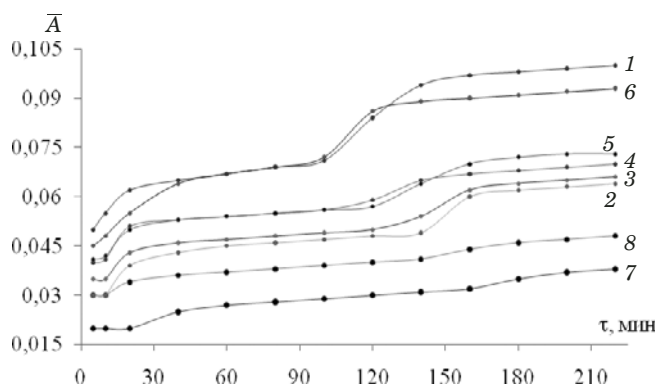


Рис. 1. Изменение во времени оптической плотности 10^{-3} М водных (1–6) и этанольных (7, 8) растворов ТЦЭ при различных значениях pH : 1 — 7,0; 2 — 2,1; 3 — 3,13; 4 — 4,6; 5 — 5,2; 6 — 6,75; 7 — 3,13 (96 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); 8 — 3,13 (70 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)

Fig. 1. Time dependence of the absorbance of 10^{-3} M water (1–6) and ethanol (7, 8) TCNE solutions at different pH : 1 — 7.0; 2 — 2.1; 3 — 3.13; 4 — 4.6; 5 — 5.2; 6 — 6.75; 7 — 3.13 (96 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); 8 — 3.13 (70 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)

сравнения. Содержание ФАС определяли по градуировочному графику, построенному на основании анализа модельных растворов. Правильность полученных результатов контролировали методом добавок и арбитражным титриметрическим методом, рекомендованным ГФ РФ (ФС.2.1.0003.15).

Обсуждение результатов

Согласно данным работы [6] оптимальной средой для получения π -комплекса считают ацетонитрильную, однако многие ФАС, в том числе и анальгин, характеризуются низкой растворимостью в данном реагенте. Кроме того, на устойчивость ТЦЭ влияет не только природа растворителя, но и кислотность реакционной среды.

Влияние природы растворителя и кислотности на устойчивость ТЦЭ. В связи с тем, что анальгин хорошо растворим в воде и умеренно — в 96 %-ном этаноле, устойчивость ТЦЭ в данных растворителях исследовали в зависимости от кислотности реакционной среды (рис. 1). Анализ полученных зависимостей свидетельствует о двухступенчатом гидролизе реагента, протекающего при времени экспозиции 220 мин. Введение буферного раствора ($\text{pH} \leq 3,13$) лишь незначительно стабилизировало реагент в водной фазе (см. рис. 1, кривые 2, 3), что также наблюдается и при замене растворителя на 96 %-ный этанол (см. рис. 1, кривая 7). Однако введение буферного раствора (pH $3,13$) в спиртовую фазу, содержащую реагент, привело лишь к снижению его устойчивости (см. рис. 1, кривая 8). На основании полученных результатов дальнейшую разработку СФ методики определения анальгина в ЛС проводили в водной среде при pH $3,13$. В связи

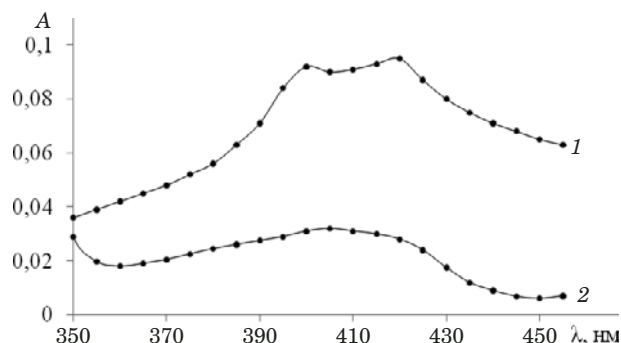


Рис. 2. Спектры поглощения π -комплекса (1) и реагента (2) ($C_{\text{ФАС}} = 5,88 \cdot 10^{-6}$ моль/л, $C_{\text{ТЦЭ}} = 1,875 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $l = 1$ см)

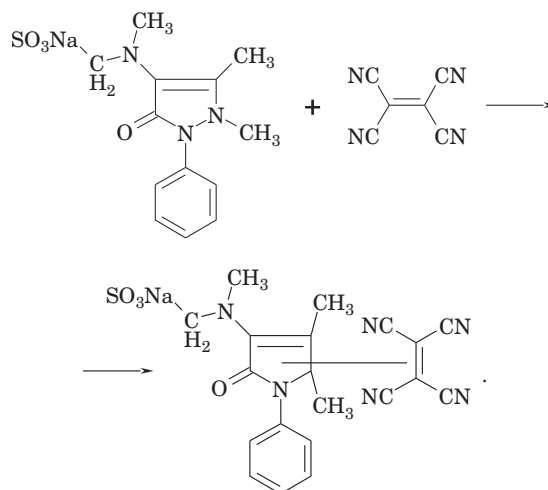
Fig. 2. Absorption spectra of π -complex (1) and reagent (2) ($C_{\text{FAS}} = 5.88 \times 10^{-6}$ M, $C_{\text{TCNE}} = 1.875 \times 10^{-4}$ M, $l = 1$ cm)

с низкой стабильностью реактива возникает необходимость фотометрирования окрашенной формы в течение 5 мин после ее образования.

Исследование состава π -комплекса. Согласно спектральным характеристикам (рис. 2) образующийся π -комплекс имеет два максимума поглощения на длинах волн 400 и 420 нм, молярные коэффициенты светопоглощения составляют $1,56 \cdot 10^4$ и $1,62 \cdot 10^4$ соответственно. Кроме того, в связи с низкой устойчивостью реагента возникает необходимость измерения оптической плотности сразу же после образования комплекса.

Стехиометрические коэффициенты реакции комплексообразования устанавливали методами молярных отношений и изомолярных серий (рис. 3), согласно которым аналгин взаимодействует с ТЦЭ в молярном соотношении 1:1. На

этом основании можно предположить следующий механизм взаимодействия:



Рассчитанная константа устойчивости образующегося π -комплекса составила $1,42 \cdot 10^6$.

Основные аналитические характеристики СФ методики определения аналгина следующие: уравнение градуировочной характеристики — $y = 0,0019x \pm 0,0018$ ($R^2 = 0,9992$); предел определения — 42,63 мкг/мл; линейный динамический диапазон — 20 – 100 мкл/л; диапазон определяемых содержаний — 20 – 150 мкг/мл.

Апробацию СФ методики проводили при анализе образцов таблетированной и инъекционной форм аналгина.

Определение аналгина в таблетированной форме. Препарат массой 0,200 г, полученный в результате растирания 10 таблеток, количественно переносили в мерную колбу на 100 мл и доводили объем раствора до метки деионизированной водой. Рабочий раствор готовили разбавлением исходного в 20 раз. Перед анализом полученный

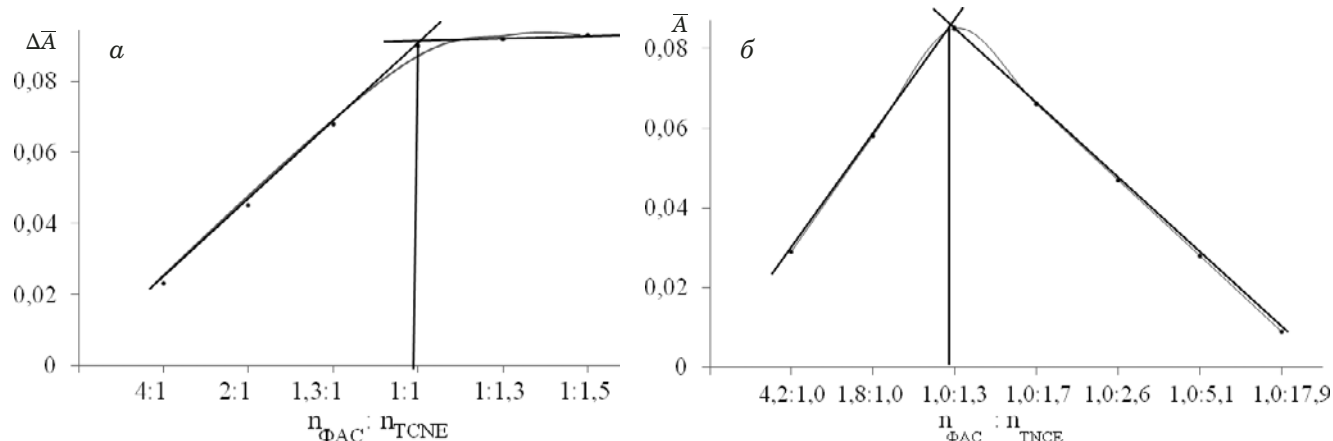


Рис. 3. Зависимости изменения оптической плотности от молярного соотношения ФАС к лиганду (а) и оптической плотности поглощающего раствора от состава изомолярного раствора (б) ($C_{\text{ФАС}} = 5,88 \cdot 10^{-6}$ моль/л, $C_{\text{ТЦЭ}} = 1,875 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $l = 1$ см)

Fig. 3. The dependences of the absorbance on the molar ratio of dipyrone to ligand (a) and on the composition of the isomolar solution (b) ($C_{\text{dipyrone}} = 5.88 \times 10^{-6}$ M, $C_{\text{TCNE}} = 1.875 \times 10^{-4}$ M, $l = 1$ cm)

раствор отфильтровывали, отбрасывая первые 10 мл фильтра.

Аликвотную часть рабочего раствора (0,5 мл) количественно переносили в мерную колбу на 25 мл, содержащую 5 мл ацетатного буферного раствора (рН 3,13) и 1,5 мл $1,25 \cdot 10^{-4}$ М раствора ТЦЭ, доводили объем раствора до метки деионизированной водой и фотометрировали при 420 нм относительно раствора сравнения. Правильность полученных результатов контролировали методом добавок и арбитражным титриметрическим методом, рекомендованным ГФ РФ (ФС.2.1.0003.15) (табл. 1)

Анализ полученных результатов свидетельствует о соответствии содержания аналгина в данных образцах указанному на упаковке препара-

та. Найденные содержания действующего компонента не выходят за рамки допустимых отклонений (0,475 – 0,525 г, что соответствует 95,0 – 105,0 %).

Определение аналгина в растворе для внутримышечного и внутривенного введения. Содержимое 5 ампул количественно переводили в мерную колбу на 25 мл и доводили объем раствора до метки деионизированной водой. Рабочий раствор готовили разбавлением исходного в 200 раз.

Для получения фотометрируемой формы в мерную колбу на 25 мл количественно переносили 0,1 мл рабочего раствора, прибавляли 5 мл ацетатного буферного раствора (рН 3,13) и 1,5 мл $1,25 \cdot 10^{-4}$ М раствора ТЦЭ, затем доводили объ-

Таблица 1. Результаты определения аналгина в таблетированной форме ($n = 5$; $P = 0,95$)

Table 1. The results of dipyrone determination in pills ($n = 5$; $P = 0.95$)

Образец ($m = 500$ мг)	Введено, мг	Найдено					
		СФ				Титриметрия	
		$m \pm \Delta m$, мкг	S_r , %	в препарате, %	S_r , %	в препарате, %	S_r , %
Анальгин-Ультра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ЗАО «ФармВИЛАР», серия 080718, 08.2023)	0,00	$49,00 \pm 1,90$	3,88	$98,00 \pm 2,50$	2,55	$98,10 \pm 1,90$	1,94
	1,00	$74,10 \pm 2,40$	3,24	$98,20 \pm 2,60$	2,65		
	2,00	$99,00 \pm 2,50$	2,53	$98,00 \pm 2,60$	2,65		
Анальгин-ЭкстраКап® (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск, серия 50517, 06.2019)	0,00	$49,30 \pm 1,85$	3,75	$98,60 \pm 2,50$	2,54	$98,70 \pm 2,20$	2,23
	1,00	$74,25 \pm 2,40$	3,23	$98,50 \pm 2,50$	2,54		
	2,0	$99,25 \pm 2,55$	2,57	$98,50 \pm 2,60$	2,64		
Анальгин (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск, серия 300119, 02.2024)	0,00	$49,25 \pm 1,85$	3,76	$98,50 \pm 2,55$	2,59	$98,50 \pm 2,00$	2,03
	1,00	$74,30 \pm 2,45$	3,30	$98,60 \pm 2,55$	2,59		
	2,00	$99,30 \pm 2,50$	2,52	$98,60 \pm 2,60$	2,64		
Анальгин-Ультра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», п. Оболенск, серия 370315, 04.2020)	0,00	$49,15 \pm 1,80$	3,66	$98,30 \pm 2,50$	2,54	$98,25 \pm 1,90$	1,93
	1,00	$74,20 \pm 2,35$	3,17	$98,40 \pm 2,55$	2,59		
	2,00	$99,20 \pm 2,50$	2,52	$98,40 \pm 2,55$	2,59		
Анальгин (ОАО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, серия 310316, 04.2021)	0,00	$49,05 \pm 1,90$	3,87	$98,10 \pm 2,50$	2,55	$98,30 \pm 1,95$	1,98
	1,00	$74,20 \pm 2,40$	3,23	$98,40 \pm 2,60$	2,64		
	2,00	$99,15 \pm 2,50$	2,52	$98,30 \pm 2,55$	2,59		

Таблица 2. Результаты определения аналгина в растворе для внутривенного и внутримышечного введения ($n = 5$; $P = 0,95$)

Table 2. The results of dipyrone determination in solution for intravenous and intramuscular injections ($n = 5$; $P = 0.95$)

Анальгин, раствор для в/в и в/м введения 500 мг/мл	Введено, мг	Найдено					
		СФ				Титриметрия	
		$m \pm \Delta m$, мг	S_r , %	в препарате, мг/мл	S_r , %	в препарате, мг/мл	S_r , %
(ФГУП «Армавирская биофабрика», п. Прогресс, серия 590818, 09.2021)	0,0	$0,098 \pm 0,003$	3,06	$490,0 \pm 14,0$	2,86	$497,0 \pm 10,5$	2,11
	50,0	$0,124 \pm 0,003$	2,42	$495,0 \pm 14,5$	2,93		
	100,0	$0,149 \pm 0,003$	2,01	$495,0 \pm 14,5$	2,93		
(ОАО «Ереванская химико-фармацевтическая фабрика», г. Ереван, серия 070416, 05.2019)	0,0	$0,099 \pm 0,003$	3,03	$495,0 \pm 14,0$	2,86	$500,0 \pm 11,0$	2,20
	50,0	$0,123 \pm 0,003$	2,44	$490,0 \pm 14,0$	2,86		
	100,0	$0,148 \pm 0,003$	2,03	$490,0 \pm 14,0$	2,86		

ем раствора деионизированной водой до метки. Дальнейшее определение проводили по вышеуказанной методике.

Правильность полученных результатов контролировали методом добавок и титриметрически (ФС.2.1.0003.15). Результаты определения приведены в табл. 2.

Найденное СФ методом содержание анальгина согласуется с результатами арбитражного (ФС.2.1.0003.15) метода и не выходит за рамки норм допустимых отклонений (485 – 515 мг/мл), а следовательно, данная лекарственная форма соответствует требованиям нормативных документов по содержанию в ней действующего компонента.

Заключение

Таким образом, в результате взаимодействия анальгина с ТЦЭ в кислой среде ($\text{pH} \leq 3,13$) наблюдается образование π -комплекса состава 1:1, имеющего максимумы поглощения на длинах волн 400 и 420 нм ($\epsilon = 1,56 \cdot 10^4$ и $1,62 \cdot 10^4$ соответственно). Разработанная методика определения анальгина характеризуется доступностью и простотой выполнения и может быть рекомендована для его определения в условиях любой контрольно-аналитической лаборатории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crisan M., Halip L., Bourosh P., et al. Synthesis, structure and toxicity evaluation of ethanolamine nitro/chloronitrobenzoates: a combined experimental and theoretical study / Chem. Cent. J. 2017. Vol. 11. Article 129. DOI: 10.1186/S13065-017-0346-5.
2. Malinowska M., Mirosław B., Sikora E., et al. New lupeol esters as active substances in the treatment of skin damage / PLoS One. 2019. Vol. 14. N 3. e0214216. DOI: 10.1371/journal.pone.0214216.
3. Кулаков И. В., Нуркенов О. А. Синтез и биологическая активность производных алкалоида цитизина / Химия в интересах устойчивого развития. 2012. Т. 20. № 3. С. 275 – 289.
4. Кодониди И. П., Новиков О. О., Кулешова С. А. и др. Синтез новых N-гидроксифенильных и толильных производных пиримидин-4(1H)-она, обладающих противовоспалительной активностью / Фармацевтическая и токсикологическая химия. Серия: Фармация и фармакология. 2017. Т. 5. № 6. С. 556 – 567. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567.
5. Srinivas B., Yadagiriswamy P., Venkateshwarlu G. Quantitative determination of drugs in bulk and tablet form by using tetracyanoethylene / Int. J. Pharm. Sci. Res. 2016. Vol. 7. N 5. P. 1985 – 1990. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.715).1985-90.
6. Sujatha G., Swami P. Y., Venkateshwarlu G. Spectrophotometric determination of drugs in bulk and in pharmaceutical dosage forms by using tetracyanoethylene / Mater. Today: Proc. 2016. Vol. 3. N 10. Part B. P. 3652 – 3659. DOI: 10.1016/j.matpr.2016.11.009.
7. Rao S. Spectrophotometric determination of drugs using tetracyanoethylene as analytical reagent / Asian J. Res. Chem. 2014. Vol. 7. N 1. P. 25 – 32.
8. Alizadeh N., Hemati F. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate in pure and dosage forms using 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane and tetracyanoethylene / Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. 2014. Vol. 52. N 1. P. 109 – 114. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2014.01.003.
9. Elguero J., Alkorta I. The extraordinary richness of the reaction between diazomethane and tetracyanoethylene: Can computational calculations shed light on old papers? / New J. Chem. 2019. Vol. 43. N 20. P. 7831 – 7838. DOI: 10.1039/C9NJ00824A.

REFERENCES

1. Crisan M., Halip L., Bourosh P., et al. Synthesis, structure and toxicity evaluation of ethanolamine nitro/chloronitrobenzoates: a combined experimental and theoretical study / Chem. Cent. J. 2017. Vol. 11. Article 129. DOI: 10.1186/S13065-017-0346-5.
2. Malinowska M., Mirosław B., Sikora E., et al. New lupeol esters as active substances in the treatment of skin damage / PLoS One. 2019. Vol. 14. N 3. e0214216. DOI: 10.1371/journal.pone.0214216.
3. Kulakov I. V., Nurkenov O. A. Synthesis and biological activity of cytosine alkaloid derivatives / Khimiya Interes. Ustoich. Razvit. 2012. Vol. 20. N 3. P. 275 – 289 [in Russian].
4. Kodonidi I. P., Novikov O. O., Kuleshova S. A., et al. Synthesis of new N-hydroxyphenyl and tolyl derivatives of pyrimidin-4(1H)-one with anti-inflammatory activity / Pharmacy and Pharmacology. 2017. Vol. 5. N 6. P. 556 – 567. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567.
5. Srinivas B., Yadagiriswamy P., Venkateshwarlu G. Quantitative determination of drugs in bulk and tablet form by using tetracyanoethylene / Int. J. Pharm. Sci. Res. 2016. Vol. 7. N 5. P. 1985 – 1990. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.715).1985-90.
6. Sujatha G., Swami P. Y., Venkateshwarlu G. Spectrophotometric determination of drugs in bulk and in pharmaceutical dosage forms by using tetracyanoethylene / Mater. Today: Proc. 2016. Vol. 3. N 10. Part B. P. 3652 – 3659. DOI: 10.1016/j.matpr.2016.11.009.
7. Rao S. Spectrophotometric determination of drugs using tetracyanoethylene as analytical reagent / Asian J. Res. Chem. 2014. Vol. 7. N 1. P. 25 – 32.
8. Alizadeh N., Hemati F. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate in pure and dosage forms using 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane and tetracyanoethylene / Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. 2014. Vol. 52. N 1. P. 109 – 114. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2014.01.003.
9. Elguero J., Alkorta I. The extraordinary richness of the reaction between diazomethane and tetracyanoethylene: Can computational calculations shed light on old papers? / New J. Chem. 2019. Vol. 43. N 20. P. 7831 – 7838. DOI: 10.1039/C9NJ00824A.