

Т. А. ПАЛЬЧЕВСЬКА¹ (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>), канд. хім. наук, доцент,
О. П. БАУЛА¹ (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, доцент,
В. І. БЕССАРАБОВ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>), канд. хім. наук, доцент,
К. В. ПАЛЬЧЕВСЬКИЙ² (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

¹ Київський національний університет технологій та дизайну

² Національна академія служби безпеки України. Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів СБ України, м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОМШОК 3,5-ДИНІТРО- ТА 3,5-ДІАМІНОБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ПІД ЧАС СИНТЕЗУ НАТРІЮ АМІДОТРИЗОАТУ

Ключові слова: натрію амідотризоат, йодовмісні рентгеноконтрастні препарати, метод Фірордта, 3,5-динітробензойна кислота, 3,5-діамінобензойна кислота, аналіти, бінарні суміші, молярний коефіцієнт поглинання

Т. А. PALCHEVSKA¹ (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

О. П. BAULA¹ (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. І. BESSARABOV¹ (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

К. В. PALCHEVSKYI² (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

¹ Kyiv National University of Technologies and Design

² National Academy of Security Service of Ukraine. Educational-scientific institute of retraining and advanced training of personnel of the Security Service of Ukraine, Kyiv

DEVELOPMENT OF METHODS OF DETERMINATION OF TECHNOLOGICAL HOUSES 3,5-DINITRO- AND 3,5-DIAMINOBENZOIC ACIDS AT SYNTHESIS OF SODIUM AMIDOTRIZOATE

Key words: method of Vierordt's, molar absorption coefficient, 3,5-dinitrobenzoic acid, 3,5-diaminobenzoic acid, iodine-containing X-Ray contrast agents, analites, binary mixtures, sodium amidotrizoate

Сучасні діагностичні методи візуалізації є невід'ємною складовою забезпечення якості надання медичних послуг населенню України. Для досягнення позитивних результатів у разі проведення досліджень урографії, ангиографії, артрографії, інтраопераційної холангіографії, ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), сіалогографії, фістулографії, гістеросальпінгографії та інших застосовують діагностичні лікарські засоби (ЛЗ) на основі контрастних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Під час вибору контрастних лікарських засобів необхідно враховувати три основні чинники: діагностичну інформативність, безпеку та вартість препарату. Найширше застосування у разі проведення діагностичних досліджень мають лікарські засоби на основі органічних йодовмісних АФІ, які поділяють на іоногенні та неіоногенні сполуки. Відомо [1, 2], що іоногенні препарати ефективні щодо діагностичної інформативності, але через високу осмолярність розчинів для ін'єкцій їх застосування супроводжується проявом низки негативних побічних реакцій. Результати доклінічних досліджень і клінічних випробувань підтверджують, що неіоногенні препарати у разі порівняння з іоногенними мають суттєві переваги щодо безпеки. Однак висока вартість цих лікарських засобів становить суттєву проблему їх економічної доступності для населення як в Україні, так і в інших країнах. З економічної точки зору іоногенні контрастні препарати є більш доступні і їх широко застосовують у медичній практиці.

Позитивний досвід застосування у діагностиці мають іоногенні контрастні препарати Тріомбраст, Урографін та Тразограф, що містять активний іоногенний фармацевтичний інгредієнт – натрію амідотризоат, за даними Державного реєстру лікарських засобів України за 2019 рік репрезентовані на фармацевтичному ринку України [3].

За хімічною будовою АФІ відносять до натрієвої солі 3,5-біс(ацетиламіно)-2,4,6-три-йодбензойної кислоти (амідотризоевої кислоти). Спосіб одержання натрію амідотризоату передбачає схему синтезу, яка включає стадію гідрування 3,5-динітробензойної кислота (3,5-дНБК) до одержання 3,5-діамінобензойної кислоти (3,5-дАБК), яка на наступній стадії проходить реакцію йодування йодмонохлоридом до одержання 3,5-діаміно-2,4,6-трийодбензойної кислоти, і на завершальній стадії здійснюється ацетилювання ароматичних аміногруп у структурі 3,5-діаміно-2,4,6-трийодбензойної кислоти з одержанням кислоти амідотризоевої, яку для забезпечення технологічності та біодоступності перетворюють у натрієву сіль (рис. 1).

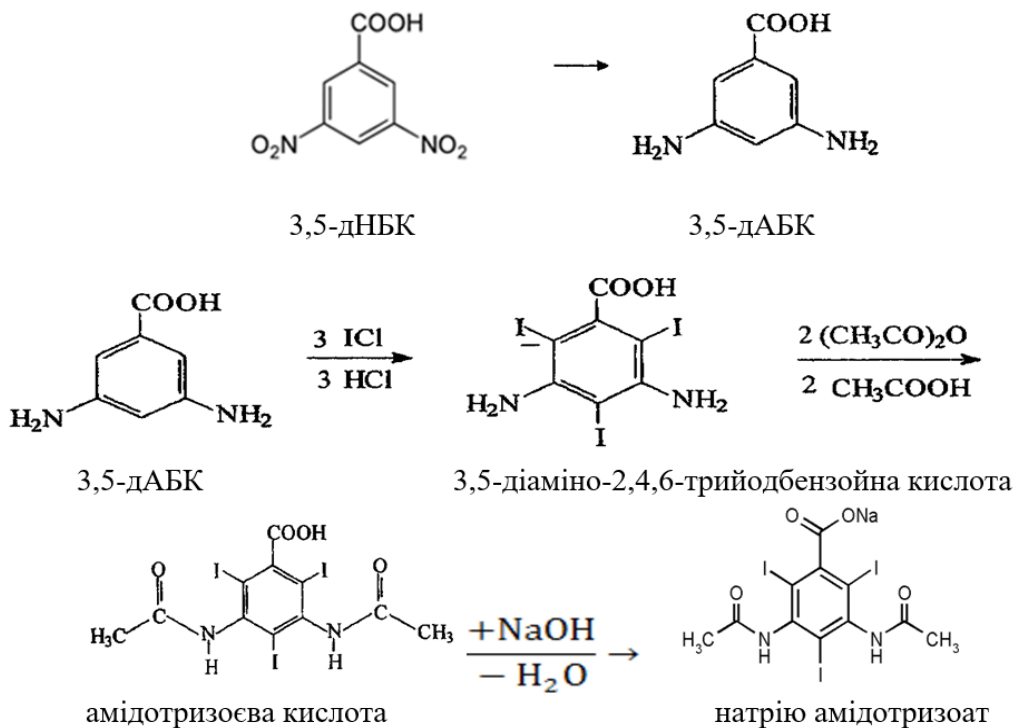


Рис. 1. Схема синтезу натрію амідотризоату

Згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP) до виробництва АФІ, якість лікарського засобу мають контролювати на кожній стадії технологічного процесу [4]. Вимоги до якості натрію амідотризоату наведено в монографії Державної фармакопеї України 2-го видання [5], відповідно до якої під час випробувань на чистоту здійснюють контроль на вільні ароматичні аміни, які можуть бути віднесені до технологічних домішок. Однак, враховуючи специфічні особливості технологічного процесу одержання натрію амідотризоату, надійного контролю потребують технологічні домішки на всіх стадіях синтезу. Особливої уваги потребує перша стадія синтезу натрію амідотризоату, а саме стадія гідрування 3,5-дНБК, на якій у разі не-селективного протікання можуть утворюватися продукти неповного гідрування нітрогруп, а також залишатися деяка кількість суміші кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК, що можуть перейти до АФІ як технологічні токсичні домішки. Для забезпечення якості лікарських засобів на основі активного фармацевтичного інгредієнту натрію амідотризоату актуальною задачею є розроблення методів контролю за повнотою протікання процесу відновлення нітрогруп до аміногруп та кількісного визначення 3,5-дНБК та 3,5-дАБК в бінарних сумішах, які відповідають вимогам ДФУ та валідаційним характеристикам.

Мета дослідження – розробити методику визначення технологічних домішок кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК у разі синтезу натрію амідотризоату зі застосуванням методу УФ-спектофотометрії, що дасть змогу визначати ці домішки без їх попереднього розділення як у міжопераційному контролі технологічного процесу, так і у готовому АФІ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були водні розчини кислот 3,5-дНБК (реактив кваліфікації ч. д. а.), 3,5-дАБК, а також їх суміші. Кислоту 3,5-дАБК одержували шляхом відновлення 3,5-дНБК залізним порошком, аналіз продукту відновлення виконували за методом діазотування [6]. Запис електронних спектрів поглинання і вимірювання абсорбції розчинів аналітів в інтервалі рН 4–10 в ультрафіолетовій області здійснювали на спектрофотометрі Specord UV VIS фірми «Analytik Jena AG», Німеччина.

Під час одержання математичних формул розрахунку концентрацій досліджуваних кислот у складі їх бінарних композицій було застосовано основні положення методу Фірордта.

Результати дослідження та обговорення

Серед різних напрямів сучасного фармацевтичного аналізу велике значення має контроль багатокомпонентних сумішей органічних сполук. Спектрофотометричні методи добре обґрунтовані в теоретичному відношенні та широко застосовуються на практиці, забезпечуючи досить високі показники точності і чутливості. Кількісне визначення компонентів (аналітів) сумішей без їх попереднього розділення значно скорочує тривалість дослідження. Метод зберігає свою значимість завдяки відносній доступності, економічним перевагам перед іншими фізико-хімічними методами.

В умовах сьогодення розроблення спектрофотометричних методик кількісного аналізу лікарських засобів на різних етапах їх виробництва, як для індивідуальних речовин, так і для багатокомпонентних сумішей – актуальна задача. Аналіз суміші зводиться до вимірювання оптичної густини поглинання (A) або пропускання на відповідному спектрі кожного аналіта. У випадку перекривання смуг поглинання компонентів для аналізу їх сумішей використовують методи, засновані на законі адитивності оптичної густини. Найвідомішим є метод Фірордта, який має широке застосування в фармацевтичному аналізі, сприяє підвищенню селективності аналізу, оскільки дає змогу аналізувати багатокомпонентні системи в умовах перекривання спектрів окремих складових речовин [7–11].

Метод Фірордта може бути використаний лише в тому разі, якщо поглинання всіх речовин, що входять до складу суміші, а також суміші в цілому підпорядковується основному закону світлопоглинання. Суть цього методу полягає у вимірі оптичної густини поглинання A як окремих речовин, так і їх суміші, за декількох довжин хвиль λ і складанні системи рівнянь, що включають невідомі концентрації компонентів суміші.

Для одночасного визначення n компонентів вимірюють оптичну густину (A) кожного за певною довжиною хвилі (λ), розраховують молярні коефіцієнти окремих компонентів в області концентрацій, в яких діють закони Бугера–Ламберта–Бера та адитивності, а потім підбирають умови для застосування спектрофотометричного методу аналізу багатокомпонентних систем.

Для проведення контролю за повнотою відновлення нітрогрупи до аміногрупи нами запропонована розробка та застосування спектрофотометричної аналітичної методики кількісного визначення 3,5-дНБК і 3,5-дАБК без їх попереднього розділення.

Кількісний аналіз розчинів кислот з одним аналітом

Метод заснований на вимірі оптичної густини водних розчинів, що містять одночасно суміш кислот при $4 < \text{pH} < 10$. Встановлено, що розчини кислоти 3,5-дНБК в інтервалі концентрацій $1\text{--}3 \cdot 10^{-5}$ М, а розчини кислоти 3,5-дАБК в інтервалі концентрацій $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$ М відповідають умовам закону Бугера–Ламберта–Бера та принципу

адитивності поглинання. Бінарні суміші аналітів готували так, щоб сумарна концентрація кислот знаходилася в межах $1-6 \cdot 10^{-5}$ М.

В УФ-області спектра смуги поглинання 3,5-дНБК та 3,5-дАБК кислот, а також їх сумішей перекриваються, області індивідуального поглинання компонентів відсутні. Аналіз УФ-спектрів водних розчинів індивідуальних кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК, наведених на рис. 2 (спектри 1 і 2), свідчить, що максимуми поглинання за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм обох аналітів знаходяться в області перекривання смуг. УФ-спектр 3 відповідає спектру поглинання штучної суміші досліджуваних кислот. Видно, що він розміщується в тому самому діапазоні довжин хвиль. Оптичну густину розчинів визначали за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм у кварцових кюветах із товщиною оптичного шару 1,0 см.

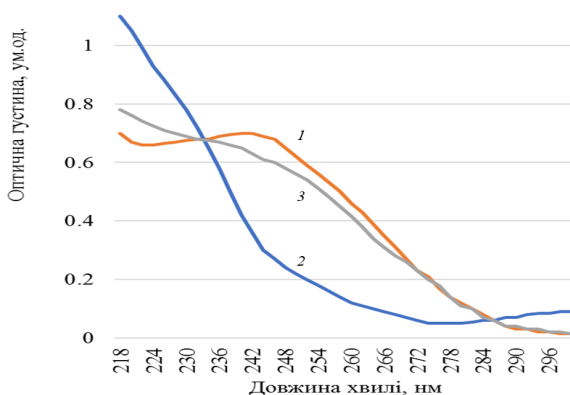


Рис. 2. Спектри поглинання водних розчинів кислот за рН 4:
1 – 3,5-дНБК, ($C_1 = 2 \cdot 10^{-5}$ М); 2 – 3,5-дАБК ($C_2 = 6 \cdot 10^{-5}$ М); 3 – їх суміш
($C_1 = 2,3 \cdot 10^{-5}$ М, $C_2 = 2,6 \cdot 10^{-5}$ М)

Для побудови калібрувального графіку було приготовлено водні розчини кислот 3,5-дНБК із концентрацією $1-3 \cdot 10^{-5}$ М та 3,5-дАБК із концентрацією $1-6 \cdot 10^{-5}$ М із точно взятих наважок. Розчинення кислот у воді здійснювали за нагрівання до $70-80$ °С. Для створення рН розчину в межах від 4 до 10 на кожні 250 мл розчину кислот додавали по 2,0 мл 0,01 М розчину натрій гідроксиду.

Встановлено, що для аналіту 3,5-дНБК в умовах дослідів молярний коефіцієнт поглинання ($\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$) однаковий і дорівнював $17\,940 \pm 150$. Для аналіту 3,5-дАБК в умовах дослідів молярні коефіцієнти поглинання за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм різні і дорівнювали, відповідно, $28\,890 \pm 220$ (ϵ_2^{218}) та $10\,770 \pm 80$ (ϵ_2^{240}).

В табл. 1 та 2 наведено результати дослідження залежності оптичної густини водних розчинів 3,5-дНБК та 3,5-дАБК від їх концентрацій за довжинами хвиль 218 нм та 240 нм.

Т а б л и ц я 1
Залежність оптичної густини 3,5-дНБК від концентрації кислоти у водних розчинах

Оптична густина, ум. од., A_1^{240} або A_1^{218}	0,22	0,38	0,54	0,7	0,84
Концентрація 3,5-дНБК, $C_1 \cdot 10^5$, М	0,7	1,0	1,6	2,0	2,8

Т а б л и ц я 2
Залежність оптичної густини 3,5-дАБК від концентрації кислоти у водних розчинах

Оптична густина, ум. од., A_2^{218}	0,14	0,31	0,4	0,49	0,52	0,64	0,8	1,1
Концентрація 3,5-дАБК, $C_2 \cdot 10^5$, М	0,85	1,7	2,3	2,85	2,9	3,7	4,7	6,0

На рис. 3 наведено калібрувальні графіки залежності оптичної густини водних розчинів досліджуваних кислот від їх концентрацій за довжинами хвиль 218 нм.

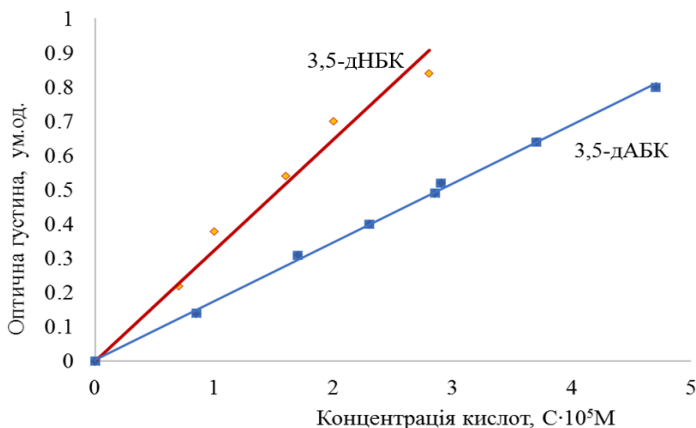


Рис. 3. Залежність оптичної густини водних розчинів кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК від їх концентрації за довжини хвилі 218 нм

Кількісний аналіз розчинів із двома аналітами

Згідно зі законом адитивності оптична густина розчинів кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК в області перекривання смуг поглинання за довжинами хвиль 218 та 240 нм, відповідно A^{218} та A^{240} , являється сумою поглинань обох компонентів (аналітів), тобто:

$$A^{218} = \varepsilon_1^{218} C_1 l + \varepsilon_2^{218} C_2 l, \quad (1)$$

$$A^{240} = \varepsilon_1^{240} C_1 l + \varepsilon_2^{240} C_2 l, \quad (2)$$

де C_1 – концентрація 3,5-дНБК, моль/л;

C_2 – концентрація 3,5-дАБК, моль/л;

l – товщина шару, см.

Розрахунки концентрацій кислот в їх бінарних сумішах, якщо $l = 1,0$ см, можна провести за такими формулами:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2^{218} A^{240} - \varepsilon_2^{240} A^{218}}{\varepsilon_1^{240} \varepsilon_2^{218} - \varepsilon_1^{218} \varepsilon_2^{240}}, \quad (3)$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1^{240} A^{218} - \varepsilon_1^{218} A^{240}}{\varepsilon_1^{240} \varepsilon_2^{218} - \varepsilon_1^{218} \varepsilon_2^{240}}. \quad (4)$$

Кількісне визначення кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК виконували в межах сумарної концентрації аналітів $1-6 \cdot 10^{-5}$ М.

Підставлення абсолютних значень молярних коефіцієнтів поглинання кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК у наведені формули (3) і (4) дає змогу розраховувати концентрацію кожної кислоти в бінарних сумішах:

$$C_1 = 8,887 \cdot 10^{-5} A^{240} - 3,313 \cdot 10^{-5} A^{218},$$

$$C_2 = 5,519 \cdot 10^{-5} A^{218} - A^{240}.$$

Розроблений СФ метод кількісного визначення суміші 3,5-динітро- та 3,5-діамінобензойних кислот у водних розчинах може бути впроваджений у промислове виробництво йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів, де на перших стадіях синтезу проводять відновлення відповідних нітробензойних кислот.

Строгий контроль за кількістю потрапляння можливих технологічних домішок на першій стадії синтезу натрію амідотризоата сприятиме підвищенню якості кінцевого продукту та зменшенню негативної побічної дії рентгеноконтрастного лікарського засобу у разі його застосування в діагностиці.

Висновки

1. Розроблено методику спектрофотометричного визначення в ультрафіолетовій області технологічних домішок 3,5-динітро- та 3,5-діамінобензойних кислот для першої стадії синтезу натрію амідотризоату.

2. Підбрано оптимальні умови для проведення спектрофотометрії водних розчинів індивідуальних кислот 3,5-дНБК і 3,5-дАБК та їх сумішей.
3. Визначено абсолютні значення молярних коефіцієнтів поглинання 3,5-дНБК та 3,5-дАБК кислот: 17940 ± 150 ($\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$) та 28890 ± 220 (ϵ_2^{218}) і 10770 ± 80 (ϵ_2^{240}) відповідно.
4. На основі методу Фіордта виведено математичні формули для розрахунку концентрацій досліджуваних кислот у складі бінарних композицій за їх сумарної концентрації $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$ М.
5. Вважаємо, що ця методика спектрофотометричного кількісного аналізу бінарних композицій кислот 3,5-НБК та 3,5-АБК може бути рекомендована для впровадження у виробництво натрію амідотризоату – основного активного інгредієнта іоногенних йодовмістних рентгеноконтрастних препаратів (Тріомбраз, Урографін, Тразограф), щоб забезпечити зменшення ймовірності потрапляння технологічних домішок у кінцевий продукт та підвищення якості.

Список використаної літератури

1. Сергеев П. В., Поляев Ю. А., Юдин А. Л., Шимановский П. Л. Контрастные средства. – М.: Известия, 2007. – 496 с.
2. Шимановский Н. Л. Контрастные средства. Руководство по рациональному применению. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 464 с. ISBN 978-5-9704-1270-1
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drll.com.ua/>
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13. 09. 2010 р. № 769 «Про затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки».
5. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – С. 469–724. ISBN 978-96478-8-7
6. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1968. – 944 с.
7. Власова И. В., Шилова А. В., Фокина Ю. С. Спектрофотометрическое определение активных компонентов в составе лекарственных препаратов с использованием метода Фирордта. Анализ препаратов «Тетралгин» и «Солпадеин» // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, № 11. – С. 53–56.
8. Eman S. El-Leithy, Rania S. Abdel-Rashid. Validation and application of Vierordt's spectrophotometric method for simultaneous estimation of tamoxifen/coenzyme Q10 in their binary mixture and pharmaceutical dosage forms // Asian J. Pharm. Sci. – 2016. – V. 11, Issue 2. – P. 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.02.005>
9. Цокова Т. Н., Котлова Л. И. Определение концентрации лекарственных смесей, содержащих пропифеназон, парацетамол, кофеин методом Фирордта // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 4. – С. 76–81. URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=12701>
10. Eman S. Elzanfaly et al. A smart simple spectrophotometric method for simultaneous determination of binary mixtures // J. Pharm. Analysis. – 2012. – V. 2, Issue 5. – P. 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2012.04.004>
11. Stolarczyk M. et al. Spectrophotometric method for simultaneous determination of valsartan and substances from the group of statins in binary mixtures // Acta Pharm. – 2017. – V. 67. – P. 463–478. <https://doi.org/10.1515/acph-2017-003>

References

1. Sergeev P. V., Poliaev Yu. A., Yudin A. L., Shimanovskiy P. L. Kontrastnie sredstva. – M.: Izvestiia, 2007. – 496 s.
2. Shimanovskiy N. L. Kontrastnie sredstva. Rykovodstvo po ratsionalnomu primeneniiu. – M.: Geotar-Media, 2009. – 464 s. ISBN 978-5-9704-1270-1
3. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupu: <http://www.drll.com.ua/>
4. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 13. 09. 2010 r., № 769 «Pro zatverdzhennia kontseptsii rozvutky Farmatsevtichnogo sektory galuzi okhorony zdorovia Ukrainy na 2011–2020 roku».
5. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 2. – S. 469–724. ISBN 978-96478-8-7
6. Veygand-Hilgetag. Metody eksperimenta v organicheskoy himii. – M.: Himiya, 1968. – 944 s.
7. Vlasova I. V., Shilova A. V., Fokina Yu. S. Spektrofotometricheskoe opredelenie aktivnykh komponentov v sostave lekarstvennykh preparatov s ispolzovaniem metoda Firordta. Analiz preparatov «Tetralgin» i «Solpadein» // Him.-farm. zh. – 2008. – T. 42, N 11. – S. 53–56.
8. Eman S. El-Leithy, Rania S. Abdel-Rashid. Validation and application of Vierordt's spectrophotometric method for simultaneous estimation of tamoxifen/coenzyme Q10 in their binary mixture and pharmaceutical dosage forms // Asian J. Pharm. Sci. – 2016. – V. 11, Issue 2. – P. 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.02.005>
9. Tsokova T. N., Kotlova L. I. Opredelenie konsentratsii lekarstvennykh smesey, sodержaschih propifenazon, parasetamol, kofein, metodom Firordta // Mezhdunar. zh. prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. – 2019. – N 4. – S. 76–81. URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=12701>
10. Eman S. Elzanfaly et al. A smart simple spectrophotometric method for simultaneous determination of binary mixtures // J. Pharm. Analysis. – 2012. – V. 2, Issue 5. – P. 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2012.04.004>
11. Stolarczyk M. et al. Spectrophotometric method for simultaneous determination of valsartan and substances from the group of statins in binary mixtures // Acta Pharm. – 2017. – V. 67. – P. 463–478. <https://doi.org/10.1515/acph-2017-003>

Надійшла до редакції 8 жовтня 2019 р.
Прийнято до друку 5 листопада 2019 р.

Т. А. Пальчевська ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

О. П. Баула ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. І. Бессарабов ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

К. В. Пальчевський ² (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

¹ Київський національний університет технологій та дизайну

² Національна академія служби безпеки України. Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів СБ України, м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОМІШОК 3,5-ДИНІТРО- ТА 3,5-ДІАМІНОБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ПІД ЧАС СИНТЕЗУ НАТРІЮ АМІДОТРИЗОАТУ

Ключові слова: натрію амідотризоат, йодовмісні рентгеноконтрастні препарати, метод Фірордта, 3,5-динітробензойна кислота, 3,5-діамінобензойна кислота, аналіти, бінарні суміші, молярний коефіцієнт поглинання

А Н О Т А Ц І Я

Позитивний досвід застосування у медичній діагностиці мають іоногенні контрастні препарати Триомб-раст, Урографін та Тразограф, що містять активний фармацевтичний інгредієнт натрію амідотризоат.

Здійснення якісного контролю напівпродуктів кожної стадії синтезу натрію амідотризоату для позбавлення можливості потрапляння технологічних токсичних домішок – суміші 3,5-динітро- та 3,5-діамінобензойних кислот (3,5-дНБК та 3,5-дАБК) до складу цільового продукту з метою підвищення безпеки рентгеноконтрастних препаратів у разі їх застосування є актуальним питанням сьогодення.

Мета роботи – розробити методику визначення технологічних домішок – кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК під час синтезу натрію амідотризоату із застосуванням методу УФ-спектофотометрії, що дасть змогу визначити ці домішки без їх попереднього розділення як у міжопераційному контролі технологічного процесу, так і у готовому продукті.

Об'єкти дослідження – водні розчини кислот 3,5-дНБК та 3,5-дАБК, а також їх бінарні суміші. Спектри поглинання аналітів фіксували за допомогою спектрофотометра Specord UV VIS в ультрафіолетовій області. Розрахунки концентрацій досліджуваних кислот у складі їх бінарних композицій здійснювали за методом Фірордта.

Встановлено, що максимуми поглинання водних розчинів 3,5-дНБК і 3,5-дАБК знаходяться за довжин хвиль 240 нм і 218 нм; в умовах експерименту молярний коефіцієнт поглинання для 3,5-динітробензойної кислоти був однаковий ($\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$) і дорівнював $17\,940 \pm 150$. Для розчинів 3,5-діамінобензойної кислоти молярні коефіцієнти поглинання були різні: за довжини хвилі 218 нм молярний коефіцієнт $\epsilon_2^{218} = 28\,890 \pm 220$, а за довжини хвилі 240 нм $\epsilon_2^{240} = 10\,770 \pm 80$.

На підставі методу Фірордта з урахуванням визначених нами молярних коефіцієнтів поглинання досліджуваних кислот було виведено математичні формули для кількісного аналізу складу сумішей при різних співвідношеннях аналітів у межах їх сумарної концентрації $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$ М.

СФ-метод Фірордта кількісного аналізу 3,5-динітро- і 3,5-діамінобензойних кислот, а також їх бінарних сумішей у водних розчинах може бути застосований в промисловому виробництві йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів, де на перших стадіях синтезу виконують відновлення відповідної нітробензойної кислоти.

Строгий контроль за можливою кількістю попадання технологічних домішок на першій стадії синтезу натрію амідотризоату – основного активного інгредієнта іоногенних йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів (Триомб-раст, Урографін, Тразограф) – сприятиме підвищенню якості кінцевого продукту і дасть змогу зменшити ступінь їх токсичності.

Т. А. Пальчевская ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

О. П. Баула ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. И. Бессарабов ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

К. В. Пальчевский ² (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

¹ Киевский национальный университет технологий и дизайна

² Национальная академия службы безопасности Украины. Учебно-научный институт переподготовки и повышения квалификации кадров СБ Украины, г. Киев

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ 3,5-ДИНИТРО- И 3,5-ДИАМИНОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ В ПРОЦЕССЕ СИНТЕЗА НАТРИЯ АМИДОТРИЗОАТА

Ключевые слова: натрия амидотризоат, йодосодержащие рентгеноконтрастные препараты, метод Фирордта, 3,5-динитробензойная кислота, 3,5-диаминобензойная кислота, аналиты, бинарные смеси, молярный коэффициент поглощения

А Н Н О Т А Ц І Я

Положительный опыт применения в медицинской диагностике имеют ионогенные контрастные препараты Триомб-раст, Урографин и Тразограф, содержащие активный фармацевтический ингредиент натрия амидотризоат.

Осуществление контроля качества полупродуктов каждой стадии синтеза натрия амидотризоата для предотвращения возможности попадания технологических токсичных примесей – смесей 3,5-динитро- и 3,5-диаминобензойных кислот (3,5 дНБК и 3,5-дАБК) в состав целевого продукта с целью повышения безопасности применения рентгеноконтрастных препаратов при диагностике является актуальным вопросом современности.

Цель работы – разработать методику количественного определения технологических примесей кислот 3,5-дНБК и 3,5-дАБК при синтезе натрия амидотризоата с использованием метода УФ-спектофотометрии, что позволит определять эти примеси без их предварительного разделения как при межоперационном контроле технологического процесса, так и в готовом продукте.

Объекты исследования – водные растворы кислот 3,5 дНБК и 3,5-дАБК, а также их бинарные смеси. Спектры поглощения аналитов фиксировали с помощью спектрофотометра Specord UV VIS в ультрафиолетовой области. Расчеты концентраций исследуемых кислот в составе их бинарных композиций проводили по методу Фирордта.

Установлено, что максимумы поглощения водных растворов 3,5-дНБК и 3,5-дАБК находятся при длинах волн 240 нм и 218 нм; в условиях эксперимента молярный коэффициент поглощения для 3,5-динитробензойной кислоты был одинаков ($\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$) и равен $17\,940 \pm 150$. Для растворов 3,5-диаминобензойной кислоты молярные коэффициенты поглощения были разные: при длине волны 218 нм молярный коэффициент $\epsilon_2^{218} = 28\,890 \pm 220$, а при 240 нм $\epsilon_2^{240} = 10\,770 \pm 80$.

На основании метода Фирордта, с учетом определенных нами молярных коэффициентов поглощения исследуемых кислот, были выведены математические формулы для количественного анализа состава смесей при разных соотношениях аналитов в пределах их суммарной концентрации $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$ М.

Спектрофотометрический метод Фирордта количественного анализа 3,5-динитро- и 3,5-диаминобензойных кислот, а также их смесей в водных растворах может быть применен в промышленном производстве йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, где на первых стадиях синтеза проводится восстановление нитробензойных кислот.

Строгий контроль за количеством попадания возможных технологических примесей на первой стадии синтеза натрия амидотризоата – основного активного ингредиента ионогенных йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов (триомбраст, урографин, тразограф) – будет способствовать повышению качества конечного продукта и позволит уменьшить степень его токсичности.

T. A. Palchevska ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

O. P. Baula ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

V. I. Bessarabov ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

K.V. Palchevskyi ² (<http://orcid.org/0000-0002-0410-1816>)

¹ Kyiv National University of Technologies and Design

² National Academy of Security Service of Ukraine. Educational-scientific institute of retraining and advanced training of personnel of the Security Service of Ukraine, Kyiv

DEVELOPMENT OF A METHODOLOGY FOR DETERMINING TECHNOLOGICAL IMPURITIES OF 3,5-DINITRO- AND 3,5-DIAMINO BENZOIC ACIDS IN THE PROCESS OF SYNTHESIS OF SODIUM AMIDOTRISOATE

Key words: sodium amidotrizoate, iodine-containing X-Ray contrast agents, Vierordt's method, 3,5-dinitrobenzoic acid, 3,5-diaminobenzoic acid, analytes, binary mixtures, molar absorption coefficient

A B S T R A C T

Ionogenic contrast preparations, Triombrast, Urographin and Trasograph containing the active pharmaceutical ingredient (APhI), sodium amidotrizoate, have a positive experience in medical diagnosis.

Qualitative control of intermediate products of each stage of AFI to prevent the possibility of technological toxic impurities – a mixture of 3,5-dinitro- and 3,5-diaminobenzoic acids (3,5-dNBK and 3,5-dABK) in the composition of the target product for safety X-ray contrast drugs in their application is a pressing issue today.

The aim of the work – to develop a method for determining the technological impurities of 3,5-dNBK and 3,5-dABK acids in the synthesis of amidotrizoate sodium using UV spectrophotometry, which will allow to determine these impurities without their preliminary separation both in the inter-operative process control and in the finished product.

The objects of study are aqueous solutions of 3,5-dNBK and 3,5-dABK acids, as well as their binary mixtures. The absorption spectra of the analytes were recorded using a Specord UV VIS spectrophotometer in the ultraviolet region. Calculations of the concentrations of the investigated acids in the composition of their binary compositions were performed according to the Vierordt's method.

It is found that the absorption maxima of aqueous solutions of 3,5-dNBK and 3,5-dABK are at wavelengths of 240 nm and 218 nm; in the experimental conditions, the molar absorption coefficient for 3,5-dinitrobenzoic acid was the same ($\epsilon_1^{240} = \epsilon_1^{218}$) and was equal to $17\,940 \pm 150$. For solutions of 3,5-diaminobenzoic acid, the molar absorption coefficients were different: for a wavelength of 218 nm, the molar $\epsilon_2^{218} = 28\,890 \pm 220$ and at a wavelength of 240 nm $\epsilon_2^{240} = 10\,770 \pm 80$.

Based on the Vierordt method, taking into account the molar absorption coefficients of the investigated acids, we determined mathematical formulas for the quantitative analysis of the composition of mixtures at different ratios of analytes within their total concentration $1\text{--}6 \cdot 10^{-5}$ M.

Spectrophotometric Vierordt's method of quantitative analysis of 3,5-dinitro- and 3,5-diaminobenzoic acids, as well as their binary mixtures in aqueous solutions can be applied in the industrial production of iodine-containing contrast agents, where in the first stages of synthesis, the corresponding nitrobenzoic acid is reduced.

Strict control of the possible amount of impurities in the first stage of synthesis of sodium amidotrizoate – the main active ingredient of ionic iodine-containing X-ray contrast drugs (Triombrast, Urographin, Trasograph) – will improve the quality of the final product and will allow to reduce the final product.

Електронна адреса для листування з авторами: palchevska_knutd@ukr.net

(Пальчевська Т. А.)