
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ АМИДА N-АЛЛИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

С.М. Басс, Т.И. Ярыгина,
Л.М. Коркодинова, Е.Р. Курбатов

Кафедра фармацевтической химии очного факультета
Пермская государственная фармацевтическая академия
ул. Полевая, 2, Пермь, Russia, 614081

Изучены физико-химические свойства, разработаны методики доказательства подлинности, доброкачественности и количественного определения субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты, рекомендованного для доклинических исследований в качестве противовоспалительного средства.

Ключевые слова: амид N-аллилантраниловой кислоты, субстанция, методы оценки качества.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — одна из наиболее часто применяемых в медицине групп лекарственных препаратов. В настоящее время не существует препарата, полностью удовлетворяющего требованиям высокой эффективности и безопасности, поэтому поиск и внедрение новых НПВС остается актуальной проблемой.

На кафедре фармацевтической химии очного факультета ПГФА синтезировано и исследовано новое биологически активное соединение — амид N-аллилантраниловой кислоты, проявляющее высокую противовоспалительную активность [2]. В связи с рекомендацией к доклиническим исследованиям встает необходимость разработки методов контроля качества и стандартизации субстанции и лекарственных форм указанного соединения.

Целью настоящего исследования явилось изучение физико-химических свойств, разработка методик доказательства подлинности, доброкачественности и количественного определения субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты. Исследования проведены на 3 сериях субстанции, полученных в ГОУ ВПО ПГФА.

Амид N-аллилантраниловой кислоты представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха. Практически не растворим в воде, легко растворим в диметилформамиде и ацетоне, мало растворим в этаноле 95%. Субстанция плавится без разложения в интервале температур от 140 до 142 °С. Потеря в массе при высушивании, определенная при 105 °С, не превышает 0,5%.

ИК-спектр соединения, снятый на спектрометре «Specord M-80» в дисках с калия бромидом в области от 4000 до 400 см⁻¹, имеет характеристические полосы поглощения. В области 3440 см⁻¹ присутствуют полосы, связанные с валентными колебаниями аминогруппы амидного фрагмента (CONH₂), при 3200 см⁻¹ наблюдаются валентные колебания вторичной аминогруппы (NH), а полоса поглощения в области 1632 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям карбонила амидной группы (CONH₂). Характерные полосы поглощения валентных колебаний углерод-углеродных связей ароматического кольца наблюдаются при 1600, 1580, 1512, 1440 см⁻¹.

Изучение УФ спектров 0,001% раствора амида N-аллилантраниловой кислоты в 95% этаноле показало, что в интервале длин волн от 190 до 400 нм имеется интенсивная полоса поглощения бензольного хромофора при 217 нм и менее интенсивные полосы при 258 нм и 378 нм (удельные показатели поглощения соответственно 2500, 620 и 315).

Для определения подлинности амида N-аллилантраниловой кислоты были предложены следующие реакции. Наличие в молекуле соединения амидной группы позволило провести гидроксамовую реакцию (наблюдалось вишневое окрашивание) и реакцию щелочного гидролиза (обнаруживался запах аммиака; влажная красная лакмусовая бумага окрашивалась в синий цвет). Наличие непредельной связи в субстанции доказывали реакцией Вагнера с перманганатом калия в кислой среде (происходило обесцвечивание раствора калия перманганата и выпадение коричневого осадка).

Хроматографию в тонком слое сорбента проводили на пластинках «Сорб-фил ПТСХ-П-В» (ТУ 26-11-17-89). В рамках изучения хроматографической подвижности амида N-аллилантраниловой кислоты и его специфических примесей (амида антраниловой кислоты и бромистого аллила) были опробованы 23 системы растворителей различного состава. Субстанцию и примеси растворяли в ацетоне, наносили на хроматографическую пластинку и хроматографировали восходящим способом. Затем пластинку сушили и обрабатывали парами йода в затемненной йодной камере в течение 10 минут. Отмечали появление желто-коричневых пятен.

Пятен бромистого аллила на хроматограммах не наблюдалось, что связано с летучестью этого соединения при комнатной температуре. Оптимального разделения амидов антраниловой и N-аллилантраниловой кислот удалось достичь в системе хлороформ : этанол (9 : 1); R_f субстанции и примеси соответственно 0,59 и 0,38.

На хроматограммах всех серий субстанций наблюдалось только одно пятно, что свидетельствует об отсутствии в исследуемом соединении посторонних примесей (в том числе амида антраниловой кислоты). Таким образом, метод ТСХ может быть использован в исследовании доброкачественности амида N-аллил-антраниловой кислоты.

Поскольку в молекуле соединения содержится амидная группа, для его количественного определения нами предложен видоизмененный метод Къельдаля, основанный на гидролизе указанной группы в щелочной среде. За основу взята методика количественного определения субстанции парацетама [1, 3]. Результаты апробации методики определения амида N-аллилантраниловой кислоты приведены в таблицах 1 и 2. Методика дает точные результаты, отгонка аммиака осуществляется в течение 30 минут.

Таблица 1

Результаты количественного определения субстанции

Навеска субстанции, г	Определено субстанции		Метрологические данные
	г	%	
0,3028	0,3023	99,83	$X_{\text{средн.}} = 99,53$ $S_x = 0,109$ $\Delta X_{\text{средн.}} = 0,30$ $\epsilon_{\text{средн.}} = \pm 0,30\%$
0,3045	0,3034	99,64	
0,3016	0,2991	99,17	
0,3015	0,3002	99,57	
0,2985	0,2969	99,46	

**Сравнительная метрологическая характеристика
результатов количественного определения различных серий субстанции (при n = 5)**

Норматив	Серия	$X_{\text{средн.}}$	S_x	$\Delta X_{\text{средн.}}$	$\epsilon_{\text{средн.}}, \%$
Не менее 99,0	1.06.10.08	99,49	0,165	0,46	$\pm 0,46$
	2.05.03.09	99,54	0,113	0,31	$\pm 0,31$
	3.08.04.09	99,46	0,0944	0,26	$\pm 0,26$

Разработанные методики анализа амида N-аллилантраниловой кислоты для субстанции этого соединения являются наиболее перспективными и будут использованы при разработке методик его определения в лекарственных препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля (ОФС 42-0052-07) // Государственная фармакопея РФ. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. — Разд. 18. — С. 101—104.
- [2] Шакирова А.Б., Коркодинова Л.М., Васильева М.Ю. и др. Амид N-аллилантраниловой кислоты, проявляющий противовоспалительную, анальгетическую и антигипоксическую активности // Патент № 2180656, Россия, заявл. 26.07.2000. — Перм. Гос. Фармац. акад. — № 2000119954; опубли. 20.03.02; приор. 26.07.00. — 3 с.
- [3] ФС 42-0269-07. Пирацетам.

ELABORATION THE METHODS OF VALUATOIN THE QUALITY SUBSTANCE OF AMIDE N-ALLYLANTHRANYLIC ACID

S.M. Bass, T.I. Yarygina,
L.M. Korkodinova, E.R. Kurbatov

The chair of pharmaceutical chemistry
Perm state pharmaceutical academy
Polevaya str., 2, Perm, Russia, 614081

The physical and chemical properties were studied; the metodics of proof the identity, good quality and quantitative analysis of substance of amide N-allylanthranylic acid are developed. This substance was recommended for predclinical investigation as anti-inflammatory drug.

Key words: amide N-allylanthranylic acid, substance, valuation the quality.