

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014154549/15, 31.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
31.12.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.12.2014

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2016 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 10.10.2016 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: КРЫЛЬСКИЙ Д.В. и СЛИВКИН А.И. Гетероциклические лекарственные вещества (лекарственные вещества с гетероциклической структурой). Учебное пособие по фармацевтической химии, Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. САДИВСКИЙ В.М. Разработка способов количественного определения некоторых лекарственных средств по реакции с дилитуровой (см. прод.)

(72) Автор(ы):

Калашников Валентин Петрович (RU),  
Сливкин Алексей Иванович (RU),  
Дьякова Нина Алексеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВПО "ВГУ") (RU)

C2  
C3  
C01  
C99  
C99  
C2  
UR U  
2 5 9 9 1 0 3  
C 2Адрес для переписки:  
394006, г. Воронеж, Университетская пл., 1,  
ФГБОУ ВПО "ВГУ", ЦКТ

## (54) СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДАНДИОНА-1,3

(57) Реферат:

Изобретение относится к области аналитической химии и касается способа определения лекарственных средств производных индандиона-1,3 в порошках фениндион, омефин, метиндион. Сущность способа заключается в том, что точные навески порошков фениндиона, омефина и метиндиона растворяют в мерной колбе емкостью 100 мл сначала в 20-30 мл метанола, выдерживают при комнатной температуре до полного растворения и перемешивания, затем доводят тем же

растворителем до метки объемы растворов. С помощью пипетки отбирают точные объемы приготовленных растворов фениндиона и метиндиона, объемы растворов омефина, подкисляют 2,5 мл 0,1 н раствора соляной кислоты и обрабатывают 3,5 мл 0,1%-ного метанольного раствора антрана в соляной кислоте в течение 5-6 минут. Далее измеряют оптическую плотность окрашенных растворов с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны 590 нм. 5 ил., 4 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):  
кислотой и 2-нитроиндандионом-1,3 // Автореф. дисс., Харьков, 1991. БУДАНЦЕВ Л.А. Разработка методик анализа для выявления фальсифицированных лекарственных средств // Автореф., Москва, 2011.

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 599 103<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
G01N 33/15 (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014154549/15, 31.12.2014

(24) Effective date for property rights:  
31.12.2014

Priority:

(22) Date of filing: 31.12.2014

(43) Application published: 20.07.2016 Bull. № 20

(45) Date of publication: 10.10.2016 Bull. № 28

Mail address:  
394006, g. Voronezh, Universitetskaja pl., 1, FGBOU  
VPO "VGU", TSKT

(72) Inventor(s):

Kalashnikov Valentin Petrovich (RU),  
Slivkin Aleksej Ivanovich (RU),  
Dyakova Nina Alekseevna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
professionalnogo obrazovaniya "Voronezhskij  
gosudarstvennyj universitet" (FGBOU VPO  
"VGU") (RU)

(54) METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF MEDICINAL AGENTS OF INDANDIONE-1,3 DERIVATIVES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: proposed method comprises dissolving accurate weighed portions of powders of phenyndion, omephin and methindione in a 100 ml measuring flask first in 20-30 ml of methanol, held at room temperature until complete dissolution and stirring, then adding same solvent to mark of volume of solutions. Pipette is used to collect accurate volumes of prepared solutions of phenyndion and methindione, volumes of solutions of omephin, acidified with 2.5 ml

of 0.1 n hydrochloric acid solution and treated with 3.5 ml of 0.1% methanol solution of anthrone in hydrochloric acid for 5-6 minutes. Then optical density of coloured solutions is measured using a photoelectric colorimeter at wavelength 590 nm.

EFFECT: disclosed is a method for determining medicinal agents of indandione-1,3 derivatives in powders of phenyndion, omephin and methindione.

1 cl, 5 dwg, 4 tbl, 1 ex

R U 2 5 9 9 1 0 3 C 2

R U 2 5 9 9 1 0 3 C 2

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к фармацевтическому анализу, и может быть использовано для количественного определения лекарственных средств производных индандиона-1,3, а именно фениндиона, омефина и метиндиона в субстанциях.

<sup>5</sup> Исследуемые производные индандиона-1,3 представляют собой кристаллические вещества, растворимые в метаноле [1].

Известен способ количественного определения производных индандиона-1,3, заключающийся в растворении анализируемой пробы в метаноле, выдерживании до полного растворения при комнатной температуре и перемешивании и прибавлении <sup>10</sup> того же растворителя до метки. Затем аликовтную часть приготовленного раствора обрабатывают 0,1%-ным метанольным раствором химического реактива в соляной кислоте при слабом нагревании. Появляется окрашивание, которое фотоэлектроколориметрируют [1].

Недостатками известного способа являются малая чувствительность и <sup>15</sup> неспецифичность.

Известен способ количественного определения фениндиона, который проводят с использованием реакции бромирования (10%-ный спиртовый раствор брома). Избыток брома определяют йодометрически, т.е. добавлением смеси йодистого калия и β-нафтона. Одна часть брома связывается с β-нафтоном, другая - выделяет йод, который титруется <sup>20</sup> 0,1%-ным раствором тиосульфата натрия в присутствии крахмала [3].

Недостатками известного способа являются малая чувствительность и неспецифичность.

Задачей настоящего изобретения является устранение недостатков ранее известных способов.

<sup>25</sup> Технический результат изобретения заключается в увеличении точности, специфичности и чувствительности количественного определения лекарственных средств производных индандиона-1,3, а также в снижении токсичности способа за счет использования лишь нетоксичных реагентов.

Технический результат достигается тем, что точные навески порошков фениндиона <sup>30</sup> (около 0,030 г), омефина (около 0,050 г) и метиндиона (около 0,030 г) растворяют в мерной колбе емкостью 100 мл сначала в 20-30 мл метанола, выдерживают при комнатной температуре до полного растворения и перемешивания, затем доводят тем же растворителем до метки объемы растворов. С помощью пипетки отбирают точные объемы приготовленных растворов фениндиона и метиндиона [2,0, 3,0, 4,0, 5,0 и 6,0 <sup>35</sup> мл], объемы растворов омефина (II) [0,5, 0,6, 0,7, 0,8 и 0,9 мл], подкисляют 2,5 мл 0,1 н раствора соляной кислоты и обрабатывают 3,5 мл 0,1%-ного метанольного раствора антранона в соляной кислоте, приготовленного по примеру 1, в течение 5-6 минут. Проявляется зеленое окрашивание, переходящее сразу в сине-зеленое, устойчивое в <sup>40</sup> течение 2 часов. Предполагаемые результаты реакции представлены на фиг. 1.

<sup>40</sup> Оптическую плотность окрашенных растворов измеряют с помощью фотоэлектроколориметра КФК-2 при длине волны 590 нм и толщине поглощающего слоя 10,0 мм. Раствор сравнения - метанол. Строятся калибровочные графики.

Количественное определение исследуемых производных индандиона-1,3 проводят методом наименьших квадратов после статической отработки калибровочных графиков.

<sup>45</sup> Подчинения интенсивности окрашивания растворов закону Бугера-Лаберта-Бера находятся в пределах концентраций фениндиона и метиндиона от 0,6 мг до 1,8 мг, для субстанции омефина от 0,25 мг до 0,45 мг. Коэффициенты а и в исследуемых производных индандиона-1,3 вычислены после статической обработки калибровочных графиков

методом наименьших квадратов и представлены в фиг. 2-4.

Пример 1. Приготовление 0,1%-ного метанольного раствора химического реактива. В конической колбе емкостью 200 мл растворяют 0,2 г антрана - I в 100 мл метанола, добавляют 25 мл конц. соляной кислоты и перемешивают. Доводят объем раствора до 200 мл тем же растворителем. Приготовленный раствор сохраняют в склянке из темного стекла в течение 2-х суток.

Сравнительные данные, подтверждающие преимущества предлагаемого способа количественного определения лекарственных средств производных инданциона-1,3 перед прототипом, приведены в фиг. 5.

Относительная ошибка определения производных инданциона-1,3 в субстанциях не более  $\pm 0,79\%$ . Разработанный способ количественного определения лекарственных средств производных инданциона-1,3 является простым в выполнении и дает воспроизводимые результаты.

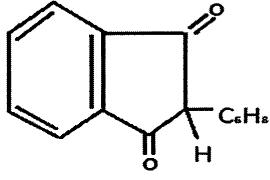
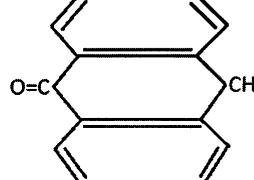
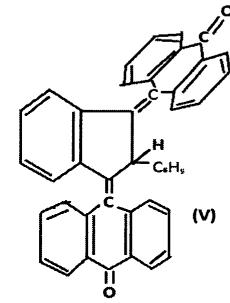
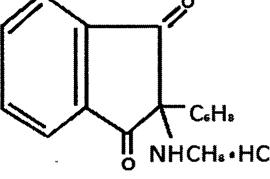
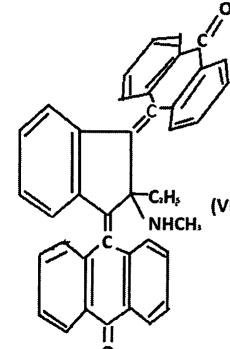
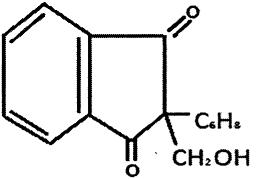
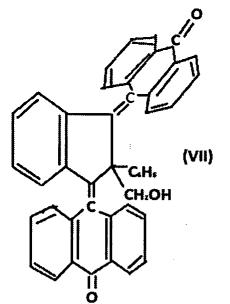
#### Литература

1. Химический энциклопедический словарь. - М.: Сов. Энциклопедия, 1983. - 792 с.
2. Туркевич М.М. Фармацевтическая химия / М.М. Туркевич. - Киев: Высшая школа, 1973. - 495 с.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: В 2 ч. Ч. 1: Общая фармацевтическая химия. Ч. 2: Специальная фармацевтическая химия: Учебник по фармацевт. химии для студ. фармацевт. вузов и фак. / В.Г. Беликов. - 3-е изд., перераб. и доп. - Пятигорск: Пятигорская гос. фармацевт. акад., 2003. - 713 с.

#### Формула изобретения

Способ количественного определения лекарственных средств производных инданциона-1,3 в порошках фениндион, омефин, метиндион, включающий растворение точных навесок порошков в метаноле при комнатной температуре, обработку приготовленного раствора метанольным раствором антрана в соляной кислоте при слабом нагревании и последующее фотоколориметрирование появившегося окрашивания, отличающийся тем, что точные навески порошков фениндиона (0.030 г), омефина (0.050 г) и метиндиона (0.030 г) растворяют в мерной колбе емкостью 100 мл сначала в 20-30 мл метанола, выдерживают при комнатной температуре до полного растворения, затем доводят тем же растворителем до метки объемы растворов, с помощью пипетки отбирают точные объемы приготовленных растворов фениндиона и метиндиона [2,0, 3,0, 4,0, 5,0 и 6,0 мл], объемы растворов омефина (II) [0,5, 0,6, 0,7, 0,8 и 0,9 мл], подкисляют 2,5 мл 0,1 н раствора соляной кислоты, обрабатывают 3,5 мл 0,1%-ного метанольного раствора антрана в соляной кислоте, оптическую плотность окрашенных растворов измеряют с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны 590 нм и толщине поглощающего слоя 10,0 мм.

СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОИЗВОДНЫХ  
ИНДАНДИОНА – 1,3

Исследуемые препараты	Химический реагент	Предполагаемые продукты реакций
		
Фениндион (I)	(IV) антрон в H <sup>+</sup> (HCl) (К)	
		
Метиндион (III)		
		
Омефин (II)		

(I), (II), (III) – исходные субстанции

(IV) - реагент

(V),(VI),(VII) - продукты реакций

Фиг. 1

## Результаты количественного определения фениндиона в субстанции

Объём раствора V, мл	Содержание вещества, C, мг	Оптическая плотность поглощения, A	Найдено		Метрологическая характеристика
			C, мг	%	
Субстанция 0,30 мг 1,0 мл раствора, a=0,0018; b=0,298					
2,0	0,60	0,180	0,5980	99,66	X=99,976%
3,0	0,90	0,270	0,9000	100,00	S=0,625
4,0	1,20	0,362	1,2087	100,73	S <sub>x</sub> =0,280
5,0	1,50	0,445	1,4872	99,15	Δx=0,778
6,0	1,80	0,540	1,8060	100,34	E=±0,78%

Фиг. 2

## Результаты количественного определения омефина в субстанции

Объём раствора V, мл	Содержание вещества, C, мг	Оптическая плотность поглощения, A	Найдено		Метрологическая характеристика
			C, мг	%	
Субстанция 0,5 мг 1,0 мл раствора, a=0,0004; b=0,0400					
0,5	0,25	0,100	0,2490	99,60	X=100,018%
0,6	0,30	0,120	0,2990	99,67	S=0,637
0,7	0,35	0,142	0,3540	101,14	S <sub>x</sub> =0,286
0,8	0,40	0,160	0,3996	99,90	Δx=0,794
0,9	0,45	0,180	0,4490	99,78	ε=±0,79%

Фиг. 3

## Результаты количественного определения метиндиона в субстанции

Объём раствора V, мл	Содержание вещества, C, мг	Оптическая плотность поглощения, A	Найдено		Метрологическая характеристика
			C, мг	%	
Субстанция 0,3 мг в 1,0 мл раствора, a=0,0014; b=0,298					
2,0	0,60	0,180	0,5993	99,83	X=99,992%
3,0	0,90	0,270	0,9013	100,14	S=0,462
4,0	1,20	0,360	1,2034	100,28	S <sub>x</sub> =0,207
5,0	1,50	0,445	1,4885	99,24	Δx=0,576
6,0	1,80	0,540	1,8073	100,41	ε=±0,58%

Фиг. 4

Сравнительные данные, подтверждающие преимущества предлагаемого способа количественного определения лекарственных средств производных индандиона- 1,3 перед прототипом

Характеристика	Предлагаемый способ	Прототип
Время анализа	15 мин	30 мин
Расход препарата	0,25 - 1,8 мг	0,1 г
Сущность метода	Определение ведётся по фармакологической активной части молекулы (по кетонной группе)	Метод неводного титрования
Токсичность реактивов	Применяемые реагенты: анtron, соляная кислота, метанол, - не токсичны	Применяемые реагенты: хлорная кислота, ледяная уксусная кислота, уксусный ангидрид, ртуть (II) ацетат, - токсичны
Специфичность метода	Метод специфичен – позволяет определять препараты в присутствии продуктов разложения	Метод не специфичен – не позволяет определять препараты в присутствии продуктов разложения
Селективность метода	Не мешают определению продукты гидролиза	Мешают определению продукты гидролиза
Относительная ошибка определения	±0,79%	±2,78%

Фиг. 5

Авторы: В.П. Калашников, А.И. Сливкин, Н.А. Дьякова