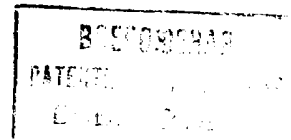




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



- 1
- (21) 4348741/30-04  
(22) 23.12.87  
(46) 07.09.89. Бюл. № 33  
(71) Каунасский медицинский институт  
(72) З.И. Барстейгене, П.В. Вайнаускас и А.К. Прашкявичюс  
(53) 543.42.063(088.8)  
(56) Тропиновый эфир  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -(пара-ацетоксифенил)пропионовой кислоты гидрохлорид. Фармакопейная статья Troparphenum. 42-216-73.
- (54) СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПАФЕНА  
(57) Изобретение относится к аналитической химии, в частности к количест-

2

венному определению тропифена. С целью повышения чувствительности определения и его упрощения раствор анализируемой пробы в воде обрабатывают 1,4-(2,4,5-триметил-1-сульфонат натрий-циклогексил-3-амино)пергидроантирахином при pH 1,8-3,0. Полученный ассоциат экстрагируют хлороформом, экстракт обрабатывают щелочным раствором боракса с последующим фотометрированием образующейся водной фазы. Относительная ошибка определения тропифена в субстанции и в лиофилизированном порошке не превышает  $\pm 1,65\%$ , чувствительность способа выше в 15 раз. 6 табл.

Изобретение относится к способу количественного определения тропифена, который может найти применение в работе контрольно-аналитических лабораторий.

Цель изобретения - повышение чувствительности определения и его упрощение.

**Пример 1.** Определение тропифена в субстанции. В делительную воронку вносят 1 мл водного раствора тропифена (0,25 мг в пробе), прибавляют 8 мл универсальной буферной смеси с pH 2,75, 1 мл 0,1%-ного водного раствора реагента и 10 мл хлороформа. Смесь взбалтывают в течение 3 мин, затем оставляют для разделения фаз на 10 мин. После разделения фаз хлороформный слой переносят в делительную воронку, содержащую 10 мл 3,8%-ного раствора боракса в 0,2 н. раст-

воре гидроксида натрия, и встряхивают 10-15 с. После отстаивания фаз отделяют окрашенный щелочный раствор. Оптическую плотность окрашенного щелочного раствора измеряют с помощью фотоэлектроколориметра КФК - 2 (светофильтр при  $\lambda = 590 \pm 10$  нм, кювета 20 мм). В качестве раствора сравнения берут 3,8%-ный раствор боракса в 0,2 н. растворе гидроксида натрия.

Построение калибровочного графика. В делительные воронки вносят по 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 мл стандартного раствора тропифена, в 1 мл которого содержится 0,25 мг препарата, затем во все делительные воронки прибавляют раствор УБС (pH 2,75) до 9 мл, по 1 мл 0,1%-ного раствора реагента, по 10 мл хлороформа и поступают, как указано выше. Используя полученные значения оптической плотнос-

ти (табл. 1), строят калибровочный график. Подчиняемость закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается в пределах концентраций тропифена (0,025-0,25 мг/мл).

Используя калибровочный график, определяют количество анализируемого препарата. Этот метод можно применить для количественного определения тропифена как в субстанции, так и в лиофилизированном порошке.

**Пример 2.** Количественное определение тропифена в лиофилизированном порошке. Содержимое одного флакона 0,02 г количественно переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, растворяют в воде и доводят до метки.

В делительную воронку вносят 10 мл хлороформа, 8 мл универсальной буферной смеси (рН 2,75), 1 мл анализируемого препарата и 1 мл 0,1%-ного раствора реагента. Далее поступают аналогично примеру 1.

Расчет концентрации тропифена в лиофилизированном порошке можно проводить не только по калибровочному графику, но и по следующей формуле:

$$C \% = \frac{D \cdot 0,00025 \cdot V_p \cdot 100}{D_{ст} \cdot V_x \cdot 0,02}$$

где D - оптическая плотность анализируемого раствора;

$D_{ст}$  - оптическая плотность стандартного раствора ( $D_{ст} = 0,79$ , при содержании 0,25 мг/мл тропифена);

0,00025 - содержание тропифена в 1 мл стандартного раствора;

$V_x$  - объем исследуемого раствора, взятый на анализ;

$V_p$  - объем, в котором растворена навеска тропифена, взятая на анализ;

0,02 - количество тропифена в одном флаконе.

В табл. 2 приведены сравнительная оценка и результаты количественного определения тропифена в субстанции и в лиофилизированном порошке известным и предлагаемым способами.

В табл. 3 приведены данные о зависимости величины оптической плотности от рН универсальной буферной смеси (УБС).

Из результатов табл. 3 следует, что ионный ассоциат тропифена и реагента в наибольших количествах экстрагируется хлороформом при рН 1,8-3,0.

В дальнейших исследованиях используется раствор универсальной буферной смеси с рН 2,75.

В табл. 4 представлены данные о зависимости величины оптической плотности от объема 0,1%-ного раствора реагента.

Из данных табл. 4 следует, что для полного образования ионного ассоциата между тропифеном и реагентом, необходимо прибавить 0,5-2 мл 0,1%-ного раствора кислотного ярко-синего антрахинонового красителя. В дальнейших исследованиях прибавляют по 1 мл раствора указанного реагента.

Установлено, что для достижения оптимальных условий количественного определения тропифена, основанного на взаимодействии препарата с кислотным ярко-синим антрахиноновым красителем, необходимо брать 1-2 мл раствора тропифена, содержащего в этом объеме 0,05-0,25 мг этого препарата, 7-8 мл раствора универсальной буферной смеси с рН 2,75, 1 мл 0,1%-ного раствора реагента и 10 мл хлороформа.

Данные о значениях оптической плотности после обработки проб растворами различных концентраций гидроксидов натрия и калия, содержащих 3,8% боракса, приведены в табл. 5.

Из данных табл. 1 следует, что более подходящими для полного разрушения ионного ассоциата тропифена и красителя являются 0,15 н. - 0,25 н. растворы гидроксида натрия, содержащие боракс. В дальнейшем применяют 0,2 н. раствор гидроксида натрия, содержащий боракс.

Результаты изучения влияния количества боракса в 0,2 н. растворе гидроксида натрия на растворимость красителя, освободившегося из ионного ассоциата, приведены в табл. 6.

Данные из табл. 6 свидетельствуют о том, что полное растворение освободившегося из ионного ассоциата красителя в 0,2 н. растворе гидроксида натрия наблюдается при присутствии в 0,2 н. растворе гидроксида натрия 3,4-4,0% боракса. Наиболее воспроизводимые результаты оптической плотности освободившегося красителя достигаются при его растворении в 0,2 н. растворе гидроксида натрия, содержащего 3,6-3,8% боракса. В дальнейшем для растворения освободившегося из ионного ассоциата красителя пробы обраба-

тывают 3,8%-ным раствором боракса в 0,2 н. растворе гидроксида натрия.

Установлено, что для того, чтобы соблюдалась прямая зависимость оптической плотности освободившегося красителя от количества препарата, пробу, содержащую до 0,25 мг тропифена, следует обработать 0,5-2 мл 0,1%-ного раствора кислотного яркого антрахинонового красителя (0,25 тропифена соответствует  $5,63 \cdot 10^{-7}$  моль этого препарата). В 0,5-2 мл 0,1%-ного раствора красителя содержится  $7,12 \cdot 10^{-7}$  -  $2,8 \cdot 10^{-6}$  моль этого красителя. Следовательно, в анализируемой пробе тропифен и реагент должны иметь молярное соотношение 1:1,26-4,97.

Предлагаемый способ количественного определения тропифена более простой в исполнении, исключает применение безводных растворителей и токсического ацетата окиси ртути.

Предлагаемый способ характеризуется более высокой точностью, чем известный. Относительная ошибка определения тропифена в субстанции и в лиофилизированном порошке предлагаемым способом не превышает  $\pm 1,65\%$ , в то время как относительная ошибка определения тропифена в субстанции и лиофилизированном порошке известным методом составляет 2,55%.

Чувствительность предлагаемого способа в сравнении с известным при анализе тропифена в субстанции выше в 15 раз.

Предлагаемым способом возможно определение тропифена не только в субстанции и лиофилизированном порошке, но и в объектах биологического происхождения.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ количественного определения тропифена, отличающийся тем, что, с целью повышения чувствительности определения и его упрощения, раствор анализируемой пробы в воде обрабатывают 1,4-(2,4,5-триметил-1-сульфонат натрия-циклогексил-3-амино) пергидроантрахиноном при pH 1,8-3,0 экстрагируют полученный асциат хлороформом, экстракт обрабатывают щелочным раствором боракса с последующим фотометрированием образующейся водной фазы.

Т а б л и ц а 1

Взято, мл	Количество тропифена, мг	Оптическая плотность			
		D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>ср</sub>
0,1	0,025	0,07	0,08	0,08	0,08
0,2	0,05	0,15	0,16	0,16	0,16
0,4	0,10	0,31	0,32	0,33	0,32
0,6	0,15	0,46	0,47	0,48	0,47
0,8	0,20	0,64	0,64	0,64	0,64
1,0	0,25	0,78	0,79	0,80	0,79

Т а б л и ц а 2

Известный способ		Предлагаемый способ			
Навеска, г	Найдено, %	Метрологические характеристики	Навеска, г	Найдено, %	Метрологические характеристики
Тропафен в субстанции *					
0,3	99,67	$\bar{x} = 98,87$	0,02	99,70	$\bar{x} = 100,32$
0,3	98,33	S = 1,74	0,02	101,25	S = 0,85
0,3	101,33	$S_{\bar{x}} = 0,78$	0,02	99,70	$S_{\bar{x}} = 0,38$
0,3	96,67	$\epsilon_{0,95} = 2,17$	0,02	101,25	$\epsilon_{0,95} = 1,05$
0,3	98,33	$A_{0,95} = \pm 2,19$	0,02	99,70	$A_{0,95} = \pm 1,05$
		a = 96,68-101,06			a = 99,27-101,02
Тропафен в лиофилизированном порошке в флаконах по 0,02 г					
0,3	96,67	$\bar{x} = 99,20$	0,02	99,70	$\bar{x} = 99,37$
0,3	98,33	S = 2,04	0,02	98,10	S = 1,32

## Продолжение табл. 2

Известный способ		Предлагаемый способ			
Навеска, г	Найдено, %	Метрологические характеристики	Навеска, г	Найдено, %	Метрологические характеристики
0,3	101,33	$S_{\bar{x}} = 0,91$	0,02	98,10	$S_{\bar{x}} = 0,59$
0,3	98,33	$\varepsilon_{0,95} = 2,53$	0,02	101,25	$\varepsilon_{0,95} = 1,64$
0,3	101,33	$A_{отн} = \pm 2,55$ $a = 96,65-101,75$	0,02	98,10	$A_{отн} = \pm 1,6$ $a = 97,72-101,02$

\* Точную навеску тропифена (0,02 г), определяя его в субстанции предлагаемым способом, растворяют в 100 мл воды, для анализа берут 1 мл полученного раствора.

Т а б л и ц а 3

Взято, мл	Количество тропифена, мг	pH УБС	Взято 0,1%-ного раствора реагента, мл	D (среднее из трех определений)
1,0	0,25	1,8	1,0	0,86
1,0	0,25	2,0	1,0	0,83
1,0	0,25	2,5	1,0	0,79
1,0	0,25	2,75	1,0	0,79
1,0	0,25	3,0	1,0	0,79
1,0	0,25	3,5	1,0	0,76
1,0	0,25	4,0	1,0	0,74
1,0	0,25	5,0	1,0	0,68
1,0	0,25	6,0	1,0	0,65

Т а б л и ц а 4

Взято, мл	Количество тропифена, мг	pH УБС	Взято 0,1%-ного раствора реагента	D (среднее из трех определений)	
20					
25					
30	1,0	0,25	2,75	0,3	0,62
	1,0	0,25	2,75	0,5	0,79
	1,0	0,25	2,75	0,8	0,79
	1,0	0,25	2,75	1,0	0,79
	1,0	0,25	2,75	1,3	0,79
35	1,0	0,25	2,75	1,5	0,79
	1,0	0,25	2,75	2,0	0,79

Т а б л и ц а 5

Количество тропифена в пробе, мг	Концентрация растворов NaOH и KOH	Оптическая плотность освободившегося красителя из ионного ассоциата при обработке его 3,8%-ными растворами	
		NaOH	KOH
0,25	0,15 н	0,79; 0,80; 0,80	0,76; 0,77; 0,77
0,25	0,20 н	0,79; 0,80; 0,81	0,77; 0,78; 0,78
0,25	0,25 н	0,79; 0,80; 0,80	0,76; 0,76; 0,77

Т а б л и ц а 6

Количество тропафена в пробе, мг	Оптическая плотность освободившегося из ионного ассоциата красителя в 0,2 н. растворе гидроксида натрия, содержащего боракс, %			
	3,4	3,6	3,8	4,0
0,25	0,78	0,79	0,79	0,78
0,25	0,80	0,79	0,79	0,79
0,25	0,79	0,80	0,80	0,79
0,25	0,81	0,80	0,80	0,80

Редактор А. Козориз      Составитель С. Хаванская  
 Техред М. Ходанич      Корректор М. Максимишинец

---

Заказ 5422/45      Тираж 789      Подписное  
 ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

---

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101