

Введение Среди производных бензофуроксанов синтезирована субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана, обладающая антигельминтными свойствами [1,2]. При своей малой токсичности ЛД₅₀ 3500 мг/кг субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана обладает высокой эффективностью [3]. Для стандартизации фармацевтической субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана необходимо изучить ее физические и физико-химические свойства, разработать точные и надежные методы анализа. Целью исследований является изучение физических и физико-химических свойств субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана, разработка методики количественного определения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана методом потенциометрического титрования в водно-органической среде. Экспериментальная часть По внешнему виду субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана представляет собой аморфный порошок оранжевого цвета. Первоначально было проведено исследование растворимости субстанции 5,7-бис-(метанитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана согласно критериям Государственной Фармакопеи Российской Федерации [4]. Установлено, что субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана практически не растворяется в воде, этаноле 96 %, хлороформе, умеренно растворима в ацетоне и диметилформамиде, мало растворима в ацетонитриле и легко растворима в диметилсульфоксиде. Для идентификации субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана были использованы методы УФ-, ИК-спектроскопии. Рис. 1 - Электронные спектры поглощения в растворителях 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана (8 мкг/мл): 1 - ацетонитрил, 2 - диметилформамид, 3 - диметилсульфоксид, 4 - ацетон На рисунке 1 представлены электронные спектры поглощения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана, которые сняты на спектрофотометре СФ-56 [5]. Согласно рисунку 1 электронный спектр поглощения 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензо-фуроксана в диметилсульфоксиде и в диметилформамиде имеет максимум поглощения при 437 ± 2 нм, электронный спектр поглощения 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана в ацетоне и в ацетонитриле имеет максимум поглощения при 375 ± 2 нм. ИК-спектр субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана снят на ИК-спектрометре Bruker ALPHA с приставкой НПВО Alpha-E. В ИК-спектре 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана присутствуют следующие характеристические полосы поглощения (см⁻¹): 3319 (NH связи), 1602 (бензофуроксанный цикл), 1553 и 1529 (NO₂ группы) (рис. 2). Рис. 2 - ИК-спектр поглощения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензо-фуроксана Для определения температуры плавления субстанции 5,7-бис-(мета-

нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана применяли метод дифференциальной сканирующей калориметрии. Рис. 3 - Дериватограмма субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана

Согласно рисунку 3 установлено, что субстанция 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана плавится с разложением при температуре 200,7 °C. Важным этапом при создании лекарственного препарата является разработка точных и надежных методов его анализа. В результате отсутствия стандартного образца субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана для его количественного определения был разработан метод потенциометрического титрования в водно-органической среде. Метод потенциометрического титрования характеризуется высокой чувствительностью и точностью. Этот метод является ведущим для определения содержания действующего вещества в фармацевтических субстанциях [4, 6].

Вследствие наличия у субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана слабо выраженных кислотных свойств, в качестве титранта выбран 0,1 моль/л едкий натр [7]. Потенциометрическое титрование проводилось на иономере ЭВ-74 со стеклянным индикаторным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения. В мерном стакане вместимостью 100 мл растворили 0,01 г (точная навеска) субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в 25 мл ацетонитрила и добавили 25 мл воды сверхчистой, полученной на установке Millipor Waters. В полученный раствор погрузили электроды и тщательно перемешали с помощью магнитной мешалки. После добавления каждой порции титранта (0,025 мл) раствор тщательно перемешивали и фиксировали значение электродного потенциала. Титрование проводили до достижения значения электродного потенциала относительно постоянным. Также был проведен холостой опыт, согласно которому холостой объем 0,1 моль/л едкого натра составил 0,025 мл. По полученным данным построили график зависимости величины электродного потенциала от объема титранта, и получили кривую потенциометрического титрования (рис. 4).

Рис. 4 - Кривая потенциометрического титрования субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана

Начальное значение электродного потенциала субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в смеси вода-ацетонитрил (50 %-50 %) составило 180 мВ. Содержание активного вещества в субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в % рассчитывали по формуле:

$$W = \frac{V}{V_k} \cdot K_p \cdot m \cdot (100 - W)$$

где V - объем 0,1М раствора натра едкого, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл; V_k - объем 0,1М раствора натра едкого, пошедший на титрование в контрольном опыте, мл; K_p - коэффициент поправки 0,1М раствора натра едкого; m - навеска 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана, г; W - потеря в массе при высушивании, %. Результаты и их обсуждение

Содержание активного вещества в очищенной субстанции 5,7-

бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана составило 99,99 %. Проведена проверка разработанной методики потенциометрического титрования субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана на модельных образцах, полученных из очищенной субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана. Правильность аналитической методики количественного определения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана методом потенциометрического титрования проверена на модельных образцах с содержанием от 80 до 120 % от теоретической концентрации субстанции. Результаты анализа трех модельных образцов представлены в табл. 1, из которой видно, что коэффициент вариации результатов количественного определения 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в модельных образцах равен 1,015 % и не превышает 2 %. Это доказывает возможность применения разработанной методики для количественного определения субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана. Таблица 1 - Определение субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана в модельных образцах (n = 9, P = 0,95) Заложено, г

Найдено	Метрологические характеристики	г	%	0,008	0,008	0,008	0,010	0,010	0,010	0,012	0,012	0,012	0,0079	0,0080	0,0080	0,0099	0,0102	0,0101	0,0120	0,0119	0,0120	98,75	100,00	100,00	99,00	102,00	101,00	100,00	99,17	100,00
---------	--------------------------------	---	---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	-------	--------	--------	-------	--------	--------	--------	-------	--------

n=9, f=8, P=95 % $t(95\%, 8)=2,31$ $\bar{x}=99,99\%$ $S^2=1,03$ $S=1,015\%$ $Sr=1,015\%$ $\Delta\bar{x}=0,78\%$

Выводы 1. Изучены физико-химические свойства субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана. 2. Изучены спектральные характеристики субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана методами УФ-, ИК- спектроскопии, оценена возможность применения этих методов для идентификации и подтверждения структуры субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана. 3. Разработана и доказана правильность методики количественного анализа субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана методом потенциометрического титрования.