

# КОНТРОЛЬ ЗА КАЧЕСТВОМ ФОСФАБЕНЗИДА

А. В. Литвиненко, Р. И. Тарасова, К. В. Пинягин

*Кафедра фармацевтической химии (зав.— доц. А. В. Литвиненко) Казанского медицинского университета, кафедра органической химии (зав.— проф. В. В. Москва) Казанского технологического университета*

Фосфабензид (гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты) — оригинальное отечественное лекарственное средство, рекомендуемое для лечения нервно-психических и других заболеваний [1]. Синтез фосфабензида осуществлен на основе реакции этилового эфира дифенилфосфинилуксусной кислоты с гидразином гидратом [4].

В настоящей работе представлены результаты исследования свойств фосфабензида с помощью комплекса физических, физико-химических и химических методов, позволяющих оценить его доброкачественность как фармакопейного препарата.

Разработка методов анализа для определения качества фосфабензида с последующим исследованием его физико-химических свойств проводилась по образцам препарата опытного промышленного изготовления. Контроль за качеством осуществлялся в соответствии с требованиями нормативно-технической документации. Подлинность фосфабензида устанавливали с помощью ИК- и УФ-спектроскопии.

ИК-спектр фосфабензида, снятый в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, содержит интенсивные полосы при 1184—1190 и 1684—1736  $\text{см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями фосфиноксидной и карбонильной групп. Деформационные и валентные колебания остатка гидразина в молекуле фосфабензида характеризуются соответственно полосами средней интенсивности в области 3245—3420  $\text{см}^{-1}$ .

УФ-спектр 0,01% водного или спиртового раствора фосфабензида в области от 240 до 300 нм имеет максимумы поглощения при  $260 \pm 1$  нм,  $265 \pm 1$  нм,  $272 \pm 1$  нм и минимумы поглощения при  $262 \pm 1$  нм и  $269 \pm 1$  нм, плечо в области 253—255 нм. УФ-спектр характеризует наличие дифенилфосфиновой группы в молекуле фосфабензида [8].

Присутствие функциональных групп в фосфабензиде дополнительно подтверждали с помощью следующих качественных реакций: — около 0,02 г фосфабензида сплавляют в тигле с 0,1 г калция оксида до прекращения выделения паров. К полученному остатку добавляют 3 мл азотной разведенной кислоты и фильтруют, а к фильтрату приливают 1 мл 5% водного раствора аммония молибдата, в результате появляется интенсивное желтое окрашивание (фосфор);

— около 0,01 г фосфабензида в 2 мл воды вносят в пробирку и прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата — на стенках пробирки образуется серебряное зеркало (гидразин);

— к 0,01 г фосфабензида в 2 мл воды добавляют 4 капли свежеприготовленного 1% водного раствора пентаминаминоферроата натрия; через 1—2 минуты возникает вишневое окрашивание, переходящее в оранжевое от добавления 1—2 капель раствора натрия гидроксид (гидразид кислоты);

— к 0,01 г фосфабензида в 2 мл спирта добавляют 1—2 капли 3% раствора железа (III) хлорида; появившееся фиолетовое окрашивание исчезает при добавлении минеральной кислоты (фосфабензид).

Одним из побочных продуктов синтеза фосфабензида является тетрафенилэтилендифосфин диоксид, который очень мало растворим в воде. Содержание его в препарате около 0,05% обуславливает образование мутных растворов. Контроль за качеством фосфабензида по показателю «прозрачность растворов» основан на том, что 1% водные растворы препарата по мутности должны выдержать сравнение с эталоном 1 по ГФ XI издания [3].

В процессе получения и очистки фосфабензида конечный продукт может загрязняться микроколичествами железа, которое образует окрашенный комплекс с дигидразидом железа [2, 5]. Для оценки качества фосфабензида по показателю «цветность раствора» в качестве растворителя был выбран 95% этанол, в котором интенсивнее, чем в воде, проявляются оттенки окраски исследуемых образцов. Испытанию подвергнуты 2% спиртовые растворы фосфабензида. Установлено, что растворы указанной концентрации по интенсивности окраски не превышают эталон цветности № 7а ГФ XI издания.

Наличие хлоридов в фосфабензиде вызвано синтезом. В образцах препарата их содержится не более 0,05%.

Примесь железа в фосфабензиде находится в виде комплексного соединения — дигидразида железа [2, 5]. Свойство последнего разрушаться до

ионов железа в кислой среде при нагревании позволило разработать метод колориметрического определения примеси железа в фосфабензиде на основе реакции с сульфосалициловой кислотой, исключающую предварительную минерализацию препарата. В образцах фосфабензида оказалось не более 0,005% примеси.

В качестве посторонних примесей в соответствии со схемой синтеза фосфабензида в целевом продукте присутствуют тетрафенилэтилендифосфина диоксид и гидразина гидрохлорид. Для их селективного выявления в фосфабензиде нами разработан метод с использованием хроматографии в тонких слоях сорбента [3]. Сорбент — пластинки Силуфол УФ-254, подвижная фаза — хлороформ—ацетон—спирт этиловый абсолютированный (6:6:1) при хроматографировании в парах аммиака, растворитель фосфабензида — 95% этанол. Реагент для обнаружения тетрафенилэтилендифосфина диоксида — реактив Драгендорфа, модифицированный по Мюнье, а для гидразина гидрохлорида — реактив Эрлиха. На хроматограммах фосфабензид проявляется обоими реактивами. Чувствительность обнаружения тетрафенилэтилендифосфина диоксида — 0,5 мкг, величина  $R_f$  — около 0,58. В качестве свидетеля для обнаружения примеси тетрафенилэтилендифосфина диоксида рекомендуем использовать сам фосфабензид в количестве 10 мкг. Величина  $R_f$  фосфабензида — около 0,4. На хроматограммах интенсивность окраски пятнамаркера сравнима с таковой пятна от 1,5 мкг примеси тетрафенилэтилендифосфина диоксида, что соответствует

ее содержанию в фосфабензиде около 0,75%.

Для определения примеси гидразина в фосфабензиде рекомендуем использовать 0,1 мкг гидразина гидрохлорида ( $R_f$  около 0,65). Чувствительность обнаружения примеси — около 0,02 мкг, что соответствует ее содержанию в фосфабензиде около 0,1%.

На основании полученных данных рекомендован следующий показатель качества — не менее 98,5%  $C_{14}H_{15}N_2O_2P$  в фосфабензиде в пересчете на сухое вещество.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Заиконникова И. В., Вальдман А. В., Козловская М. М., Ржевская Г. Ф. // Фармакол. и токсикол. — 1980. — № 4. — С. 334—338.
2. Литвиненко А. В., Тарасова Р. И., Пинягин К. В. // Решение актуальных задач фармации на современном этапе — М., 1994.
3. Пинягин К. В., Литвиненко А. В., Тарасова Р. И. Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. — М., 1991.
4. Разумов А. И., Тарасова Р. И. и др. // Журн. прикл. химии. — 1983. — Т. 56. — С. 342.
5. Тарасова Р. И., Воскресенская О. В. и др. // Журн. общей химии. — 1993. — Вып. 11. — С. 2547—2551.

Поступила 08.02.95.

#### QUALITY CONTROL OF PHOSPHABENZIDE

A. V. Litvinenko, R. I. Tarasova,  
K. V. Pinyagin

#### Summary

The quality control of phosphabenzide (hydrazide of diphenylphosphinylacetic acid) as a pharmacopoeial preparation is estimated by the following indices: specification, solubility, melting temperature, transparency and chrominance of solutions, iron, foreign impurities, quantitative determination on the basis of the complex of physical, physicochemical and chemical methods.

### ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКАЯ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ОСТРОЛОДОЧНИКА

С. М. Бахтина, Е. Е. Лесиовская, Е. И. Саканян,  
Е. В. Коноплева, К. Э. Кабишев

Кафедра фармакологии (зав. — проф. Л. В. Пастушенков), кафедра аптечной технологии лекарств (зав. — проф. Б. Л. Молдавер) Санкт-Петербургского химико-фармацевтического института

Проблема обезболивания всегда занимала одно из центральных мест в медицине. Среди болеутоляющих средств наибольшее значение имеют наркотические анальгетики, но их применение таит в себе опасность лекар-

ственной зависимости и сопряжено с многочисленными осложнениями. Актуален поиск более эффективных и менее опасных обезболивающих препаратов. Наиболее перспективной следует считать разработку таких аналь-