*УДК 543.632.4:543.632.5*

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ ГРУППЫ ХИНАЗОЛИН- 4(3H)-ОНА**

**Е.С. Мищенко, Д.С. Лазарян**

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,*

*357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,*

*E-mail:* *ekaterina-mischenko1809@mail.ru*

*Имеются литературные данные, доказывающие перспективность использования новой субстанции3-[2-(4-метоксифениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3н)-она(Лабораторный* шифр-VMA-10-18). ***Цель*** *–разработка методик анализа по определению подлинности с помощью реакций окрашивания и показателей чистоты: растворимости, температуры плавления, прозрачности и цветности.* ***Материалы и методы.*** *Показатели «Внешний вид», «Растворимость», «Температура плавления», «Прозрачность и цветность» определяли согласно требованиям ГФ XIIIизд.Определение подлинности проводили химическим методом с помощью цветных реактивов(Марки, Фреде, Манделина, Эрдмана, концентрированных серной и азотной кислот).* ***Результаты****.По показателю «Внешний вид» субстанция представляетсобой белый кристаллический порошок, без запаха. Субстанция трудно растворима в воде, растворима в диметилсульфоксиде, растворима в спирте этиловом и умеренно растворима в ацетоне.Температура плавления субстанции находится в интервале от 230 до 231 °С. По показателям прозрачности и цветности, субстанция прозрачная и не превышает эталон окраски Y7. при опрделении подлинности установили, что субстанция окрашивается с реактивом Фреде в сине-зеленый цвет, который постепенно переходит в желтый,с реактивом Манделина образуется зеленое окрашивание, переходящее в пурпурное,с реактивом Эрдмана появляется красное окрашивание, переходящее в желтое.*

***Ключевые слова****: хиназолин-4(3Н)-он, 3-[2-(4-метоксифениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3н)-он, физические свойства, физико-химические свойства, фармацевтический анализ, подлинность*

**ВВЕДЕНИЕ**. По статистическим данным цереброваскулярные заболеваниясоставляют в экономически развитыхстранах около 15%. В России в год заболевают острыми нарушениями мозгового кровообращения около 460тыс. человек. Таким образом каждые1,5 минуты кто-то из россиян подвергается инсульту [1,2].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются группой заболеваний (точнее клинических синдромов), развивающихся вследствие острого расстройства кровообращения головного мозга при атеросклеротических и неатеросклеротических поражениях[3,4].

Все случаи проблем мозгового кровообращения с острым течением можно разделить на две группы:

1) инсульт;

2) преходящее нарушение мозгового кровообращения. Преходящее нарушение от острого отличают по его длительности: если симптомы наблюдаются менее суток, то процесс считается преходящим, в противном случае – инсультом[5-7].

Возникновение депрессивного состояния после инсульта обусловлено совокупным влиянием органического поражения ЦНС и реакции пациента на соматическую патологию и изменение качества жизни[8].Основной группой психотропных препаратов в лечениипостинсультной депрессии являются антидепрессанты, анксиолитики и ноотропы[9,10].

С этой целью на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета было синтезировано биологически активное соединение – производное хиназолина: 3-[2-(4-метоксифениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3н)-он. Субстанция защищена патентом RU2507 199C, который действует с 10.09.2012.

Психотропные эффекты субстанции объясняются ее влиянием на серотонин и допаминэргические системы, а цереброваскулярное действие сопряжено с активацией эндотелиальной нитроксидсинтазы (eNOS).

**ЦЕЛЬ**. Целью данной работы является разработка методик анализа новой субстанции 3-[2-(4-метоксифениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3н)-он - (VMA-10-18) по определению подлинности и показателей чистоты.

Для достижения поставленной цели необходимо изучить физические и физико-химические свойства субстанции, разработать методики определения подлинности химическим методом и показателей чистоты.

**МЕТОДЫ***.* Показатели «Внешний вид», «Растворимость», «Температура плавления», «Прозрачность и цветность» определяли согласно требованиям ГФ XIII изд. Определение подлинности проводили химическим методом с помощью цветных реактивов(Марки, Фреде, Манделина, Эрдмана, концентрированных серной и азотной кислот).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.***Внешний вид.* 3-[2-(4-Метоксифениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3Н)-он представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха.

*Растворимость*. Растворимость устанавливали согласно требованиям ГФ XIII ОФС.1.2.1.0005.15. В результате исследований получены данные, представленные в табл.1[11]

***Таблица 1 – Результаты определения растворимости субстанции***

|  |  |
| --- | --- |
| ***Растворитель*** | ***Термин*** |
| Вода очищенная  | Трудно растворим |
| Диметилсульфоксид | Растворим |
| Спирт этиловый 95% | Растворим |
| Ацетон | Умеренно растворим |

*Температура плавления*. Температуру плавления образцов 4 серии субстанцииустанавливали в соответствии с требованиями ГФ XIII ОФС.1.2.1.0011.15 . Полученные результаты представлены в таблице 2.

***Таблица 2 – Результаты определения температуры плавления субстанции VMA-10-18***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | **Серия БАС** | **№ пробы** | **Температура плавления, ̊С** | **Средняя температура, ̊С** |
|  | **Серия 3** | 1 | 229,8 | 230,9 |
| 2 | 231 |
| 3 | 232 |
|  | **Серия 6** | 1 | 230,4 | 230,4 |
| 2 | 229,8 |
| 3 | 231 |
|  | **Серия 5** | 1 | 229,6 | 230 |
| 2 | 230,2 |
| 3 | 230,2 |
|  | **Серия 11** | 1 | 229,5 | 231 |
| 2 | 231,5 |
| 3 | 232 |

Согласно представленным данным температура плавления субстанции располагается в диапазоне от 230 до 231 °С.

Для определения *прозрачности и цветности растворов* биологически активного соединения группы хиназолина использовали 1% водные растворы и поступали в соответствии с требованиями ГФ XIIIизд.ОФС.1.2.1.0007.15 и ОФС.1.2.1.0006.1513].

***Таблица 3 – Результаты определения прозрачности и цветности растворов субстанции VMA-10-18***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Серия БАС | Прозрачность раствора | Цветность раствора |
| Серия 3 | Раствор прозрачный | Не превышает окраску эталона Y7 |
| Серия 5 | Растворпрозрачный | Не превышает окраску эталона Y7 |
| Серия 6 | Растворпрозрачный | Не превышает окраску эталона Y7 |
| Серия 7 | Растворпрозрачный | Не превышает окраску эталона Y7 |
| Серия 11 | Растворпрозрачный | Не превышает окраску эталона Y7 |

Данные таблицы свидетельствуют о том, что исследуемая субстанция прозрачная и не превышает эталон окраски Y7.

**Реакции подлинности**

Для разработки методик определения подлинности изучаемой субстанции нами использован химический метод(реакции окрашивания). Полученные данные представлены в таблице 4.

***Таблица4 – Результаты определения подлинности субстанции***

|  |  |
| --- | --- |
| **Реактив** | **Окрашивание** |
| Фреде  | окрашивается в сине-зеленый цвет, который постепенно переходит в желтый. |
| Эрдмана | красное окрашивание, переходящий в желтый |
| Манделина | зеленое окрашивание, переходящее в пурпурное |
| Марки | Отсутствует |
| Концентрированная азотная кислота | Отсутствует |
| Концентрированная серная кислота | Отсутствует |

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**В результате проведенной работы определены следующие показатели чистоты исследуемой субстанции: внешний вид, растворимость, температура плавления, прозрачность и цветность. Разработаны методики определения подлинности с помощью реакций окрашивания.

***БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК***

1. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина. - 1976. – с. 284.
2. Чеботарева Н.М. Хирургическое лечение внутримозговых крово -излияний, обусловленных артериальной гипертензией. АМН СССР. М.: Медицина, 1984. – с. 176.
3. Рахимбаев Р.С. Лечение острого нарушения мозгового кровообращения на современном этапе. Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2008. № 1-2 (6-7). С. 2-17.
4. **Н.Н. Яхно, В.А. Парфенов. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения.//**  "Consilium medicum", Том 2/N 12/2000. URL: http://meduxete.ru/vestnik.html\_statja\_25.html(дата обращения: 28.10.2017) /
5. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г., Кистенев Б.А. и др. Ка-винтон в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения новые аспекты действия. //Журнал Лечение нервных болезней, 2002. №3(8). - С. 19-24.
6. Агеева В.Г., Лондон Е.М., Ходарев С.В. Восстановительное лечение больных, перенесших мозговой инсульт, в амбулаторных условиях.// Врач скорой помощи. 2009. № 5. -С.24-35.
7. А. В., Шамуйлова М. М., Вовк В. И., Скорикова Ю. С. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 4 (14). – С. 220–223.
8. Горбачева С.М., ШпрахВ.В. Острые нарушения мозгового кровообращения (клиника, диагностика, лечение на догоспитальном этапе)//Методические рекомендации / Иркутск, 2006.-С.36.
9. Вахнина Н.В. Депрессия после инсульта: причины, диагностика и лечение/ Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2013. №4 (45). С. 40-48.
10. Грищенко Ю.С. Терапия постинсультной депрессии как фактор улучшения качества жизни пациентов на реабили- тационном этапе // Грищенко Ю.С., Дудин И.И. / Якутский медицинский журнал. 2013. № 3 (43). С. 46-49.
11. ОФС.1.2.1.0005.15 Растворимость.
12. ОФС.1.2.1.0011.15 Температура плавления.
13. ОФС.1.2.1.0007.15 Прозрачность и степень мутности жидкостей.