

УДК 543:615.2/3 + 311.21

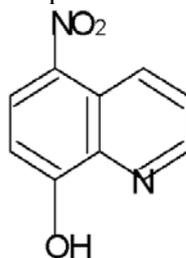
## ИДЕНТИФИКАЦИЯ НИТРОКСОЛИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕКСАЦИАНОФЕРАТОВ (II) КОБАЛЬТА (II) И МЕДИ (II), ИММОБИЛИЗОВАННЫХ В ЖЕЛАТИНОВОЙ МАТРИЦЕ

© 2005 Л.П. Логинова, О.Ю. Нестеренко, И.В. Кудрис

Изучено взаимодействие нитроксолина с иммобилизованными в желатиновой пленке  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  и  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  и вызванные этим изменения в спектрах поглощения пленок. Желатиновые пленки, содержащие  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , предложены в качестве новых тест-средств для обнаружения и полуколичественного определения нитроксолина в фармацевтическом препарате 5-НОК. Определены границы области ненадежной реакции при визуальной индикации тест-средств; получены оценки предела обнаружения ( $C_{\text{min}}$ ) нитроксолина и нижней границы диапазона концентраций ( $C_n$ ), определяемых по цветовой шкале.

Контроль качества фармацевтических препаратов предусматривает проверку на подлинность, заключающуюся в идентификации активного ингредиента. Выполнение реакций идентификации традиционными методами «мокрой» химии требует лабораторных условий. Однако лабораторному контролю подвергается лишь незначительная часть фармацевтических препаратов, поступающих в сети распределения и реализации; массовый же контроль лекарств осуществляется на основе внешнего осмотра упаковки и самой лекарственной формы [1]. Возможности контроля качества лекарств можно расширить, используя простые и экспрессные, пригодные для анализа вне лабораторий тест-методы идентификации фармацевтических ингредиентов.

Препарат 5-НОК, широко применяющийся в медицинской практике, содержит в качестве действующего начала нитроксолин — 5-нитро-8-оксихинолин:



Нитроксолин обладает широким спектром противомикробного действия, активен по отношению к некоторым грибам и микробам, и в то же время является довольно токсичным препаратом [2].

Цель настоящей работы заключалась в создании тест-средств для идентификации нитроксолина, пригодных для испытания на подлинность препарата 5-НОК.

Нитроксолин, как и 8-оксихинолин, образует устойчивые комплексные соединения с ионами многих металлов [3]. Один из приемов доказательства подлинности нитроксолина — образование черно-зеленого окрашивания при взаимодействии с раствором хлорида железа (III) [4].

В работах О.В. Михайлова и сотр. [5-7] предложено получать комплексы  $\text{Co}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Fe}(\text{III})$  и других металлов с органическими лигандами, используя комплексообразователь в форме соответствующего гексацианоферрата общей формулы  $\text{Me}_n[\text{Fe}(\text{CN})_6]_m$ , иммобилизованного в желатиновой пленке; такие системы получили название металлгексацианоферрат(II)-желатин-иммобилизованных матриц (МГФ-ЖИМ). Для получения МГФ-ЖИМ использовались желатиновые слои коммерческих фотографических пленок [5-7]. В них по стандартной технологии обработки фотопленок получали гексацианоферрат(II) серебра(I), из которого обменной реакцией получали иммобилизованные гексацианоферраты(II) других металлов. При обработке пленки раствором органического лиганда, в частности, фотометрического реагента, окраска пленки менялась, что свидетельствовало об образовании комплекса. И твердофазный реагент, и получаемый комплекс в желатиновой матрице имеют высокую степень дисперсности, поэтому окрашенные пленки прозрачны; их предложено использовать как удобные и прочные образцы для измерения электронных спектров поглощения малорастворимых соединений [5].

Идея иммобилизации твердофазного реагента в желатиновой матрице представляется перспективной для создания средств тест-анализа. Как реакционная среда для тест-анализа желатиновая плёнка обладает такими преимуществами как гидрофильность, прозрачность, возможность работы с пробами малого объема, стабильность во времени, возможность документирования результатов испытаний.

В качестве реагентов для тест-обнаружения и определения нитроксолина наиболее удобными среди желатин-иммобилизованных гексацианоферратов оказались гексацианоферраты меди (II) и кобальта (II). Для них, как показали предварительные опыты, наблюдается наиболее контрастное изменение цвета при взаимодействии с нитроксолином.

### Экспериментальная часть

Реагенты и растворы. В работе использовали препарат нитроксолина, извлеченный из готовой лекарственной формы 5-НОК (нитроксолин) производства LEK d.d. LJUBLJANA, Pharmaceutical and Chemical Company, а также рибофлавин фарм.; стандартный проявитель №1; натрий лимоннокислый, ч.д.а.; винную кислоту, ч.; калий гексацианоферрат (III), ч.д.а.; медь (II) хлорид, ч.; кобальт (II) хлорид, ч.

Для приготовления исходного раствора нитроксолина с молярной концентрацией 0.01 моль/л 4 драже препарата 5-НОК механически очищали от окрашенной оболочки, измельчали и 0.60 г полученного порошка растворяли в 100 мл раствора гидроксида натрия с молярной концентрацией 0.074 моль/л, нерастворившийся наполнитель отделяли фильтрованием через бумажный фильтр "синяя лента". Концентрацию нитроксолина определяли броматометрически по методике, приведенной в [3] для оксихинолина. Рабочие растворы с рН около 12.8 готовили, последовательно разбавляя исходный раствор раствором гидроксида натрия с молярной концентрацией 0.074 моль/л.

Раствор рибофлавина молярной концентрации 0.01 моль/л готовили растворением точной навески в растворе 0.074 моль/л гидроксида натрия. Необходимый для обработки пленок раствор тиосульфата натрия с молярной концентрацией 1.6 моль/л (массовая доля 25 %), готовили по [8], стандартизовали по навескам йода. Раствор гидроксида натрия, свободный от карбонатов, готовили по [9], стандартизовали по навескам адипиновой кислоты.

В качестве исходного материала для получения желатин-иммобилизованных реагентов использовали киноплёнку "Микрат-300". Пленку проявляли раствором стандартного проявителя №1, в 1 л которого содержится 5 г метола, 6 г гидрохинона, 40 г безводного сульфита натрия, 31 г карбоната натрия. Для обработки пленок использовали также:

- раствор № 1, 1 л которого содержит 88 г натрия лимоннокислого, 8 г феррицианида калия;
- раствор № 2, 1 л которого содержит 8 г хлорида меди(II);
- раствор № 3, 1 л которого содержит 6 г хлорида кобальта(II).

Аппаратура. Спектры поглощения в видимой области регистрировали на фотометре КФК-3, помещая исследуемую плёнку в держателе непосредственно в кюветное отделение прибора. Пленки промывали, используя аппарат для встряхивания АБУ-60 ТУ64-1-2451-78.

Получение гексацианоферратов (II) меди (II) и кобальта(II), иммобилизованных в желатиновой пленке. Для получения желатиновых плёнок с иммобилизованными  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  и  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  за основу взяли методику, описанную в [5]. Время выдерживания плёнок в растворах реагентов подбирали таким образом, чтобы получить плёнки с необходимыми для проводимой работы свойствами: прозрачностью, однородностью и оптимальной интенсивностью окраски, позволяющей отчётливо наблюдать аналитический эффект.

Образец плёнки "Микрат-300" экспонировали в отражённом белом свете в течение 0.5 с, проявляли в течение 4 мин при 20 °С, промывали 30 мин в проточной воде и фиксировали, погружая в водный раствор тиосульфата натрия с молярной концентрацией 1.6 моль/л на 10 мин. Затем пленку в течение 15 мин промывали в воде и сушили. Проявление, промывку и фиксирование пленки выполняли в полной темноте. Полученную пленку, содержащую мелкодисперсное металлическое серебро, помещали в раствор №1 на 10 мин при температуре 25 °С для образования иммобилизованного  $\text{Ag}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , затем на 30 мин помещали в раствор №2, промывали в дистиллированной воде. Образовавшийся хлорид серебра удаляли, погружая пленку на 10 мин в водный раствор тиосульфата натрия с молярной концентрацией 0.097 моль/л. Полу-

ченную пленку с иммобилизованным  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  промывали дистиллированной водой в течение 5 мин и сушили.

Желатиновые плёнки с иммобилизованным  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  получали по той же схеме, используя вместо раствора № 2 раствор № 3. Пленки, используемые в качестве образцов сравнения при измерении спектров поглощения желатин-иммобилизованных МГФ, фиксировали после обработки раствором №1.

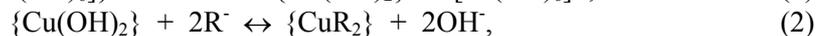
### Результаты и обсуждение

Комплекс нитроксолина с ионами железа (III) в желатиновой пленке не удалось получить: плёнка, содержащая  $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ , при контакте со щелочным раствором нитроксолина меняла голубую окраску на светло-коричневую, свойственную иммобилизованному  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ . Для идентификации нитроксолина решено было использовать гексацианоферраты других металлов. Как показали предварительные испытания, нитроксолин образует в растворе с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  зелено-жёлтый осадок, с ионами  $\text{Co}^{2+}$  — красно-жёлтый осадок, желтеющий после фильтрации и промывания водой, возможно, вследствие окисления  $\text{Co}(\text{II})$  до  $\text{Co}(\text{III})$ .

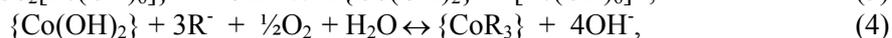
Плёнки с иммобилизованными  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  или  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  помещали в щелочной раствор нитроксолина ( $\text{pH} > 12$ ) на 6 мин, затем промывали дистиллированной водой в течение 15 мин с помощью аппарата для встряхивания, сушили и использовали для визуального наблюдения окраски или измерения светопоглощения.

Розово-коричневая окраска иммобилизованного в желатиновой плёнке  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  при контакте с раствором нитроксолина переходит в зелено-жёлтую, близкую к окраске продукта, осаждаемого при взаимодействии нитроксолина с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  в растворе. Пленки, содержащие  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , при контакте с раствором нитроксолина изменяют окраску от светло-зелёной до жёлтой, причем окраска развивается несколько быстрее, чем в случае  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ .

Согласно О.В. Михайлову [6], взаимодействие МГФ-ЖИМ с органическими реагентами, в том числе производными 8-оксихинолина, проходит через стадию образования малорастворимого гидроксида соответствующего металла ( $\text{Co}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$  или  $\text{Fe}(\text{III})$ ). Мелкодисперсный гидроксид является “полигоном” для дальнейшего образования комплекса с органическим лигандом. Тогда изменение окраски желатин-иммобилизованных гексацианоферратов при контакте со щелочным раствором нитроксолина можно объяснить протеканием реакций:



а также:

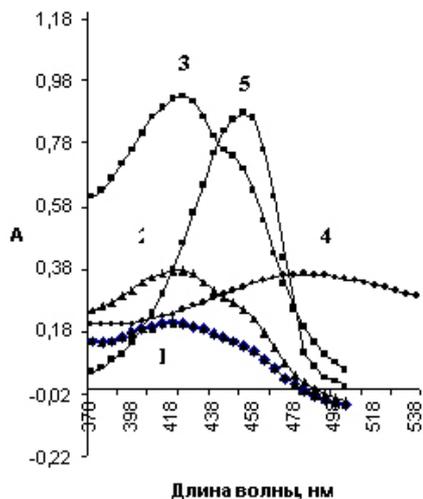


где символы в фигурных скобках относятся к желатин-иммобилизованным реагентам.

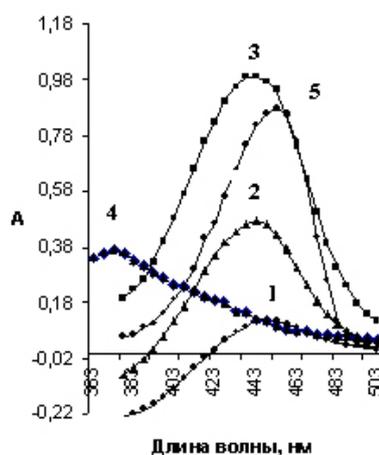
На рис. 1 и 2 приведены спектры поглощения плёнок с иммобилизованными реагентами после контакта с растворами нитроксолина разных концентраций. В спектрах появляются новые полосы с максимумами поглощения при длине волны 422 нм (плёнка, содержащая комплекс нитроксолина с ионами меди) и 442 нм (плёнка, содержащая комплекс нитроксолина с ионами кобальта).

Интенсивность новых полос поглощения увеличивается при увеличении концентрации нитроксолина в растворе. При использовании пленок, содержащих  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , зависимость светопоглощения от концентрации нитроксолина в растворе линейна в диапазоне концентраций нитроксолина от 1 ммоль/л до 5 ммоль/л ( $\lambda=422$  нм, рис. 3). Отрицательные значения поглощения в длинноволновой части спектра (рис. 1, кривые 1 и 2) объясняются тем, что поглощение измеряли против пленок, содержащих исходный  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  ( $\lambda_{\text{max}} 483$  нм, кривая 4, рис.1). При контакте пленок со щелочным раствором иммобилизованный  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  вымывается (уравнение (1)). При таком выборе образца сравнения свободный член линейной зависимости значимо отличается от нуля (рис. 3, первое уравнение). Более адекватным образцом сравнения при фотометрировании следует признать пленку, обработанную раствором щелочи с такой же концентрацией, как и в реакции с нитроксолином. В этом случае свободный член менее значимый (рис. 3, второе уравнение).

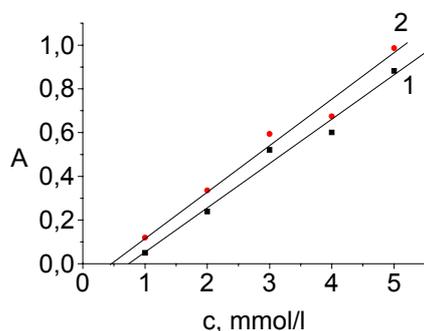
Спектры поглощения иммобилизованного комплекса кобальта с нитроксолином ( $\lambda_{\max}$  442 нм) и исходного  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  ( $\lambda_{\max}$  373 нм) перекрываются в меньшей степени, чем это наблюдалось для соединений меди(II). Вымывание  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  из плёнок в щелочном растворе хотя и отражается на спектрах поглощения в коротковолновой области (рис. 2, кривые 1 и 2), но меньше влияет на результат измерения светопоглощения при 442 нм. Поэтому линейная зависимость светопоглощения от концентрации нитроксолина в растворе наблюдается в более широком диапазоне концентраций — от 1 ммоль/л до 9 ммоль/л нитроксолина (рис. 4), а свободный член зависимости незначительно отличается от нуля. Угловой коэффициент зависимости существенно увеличивается, если светопоглощение измерять против исходной пленки, обработанной раствором щелочи (рис. 4).



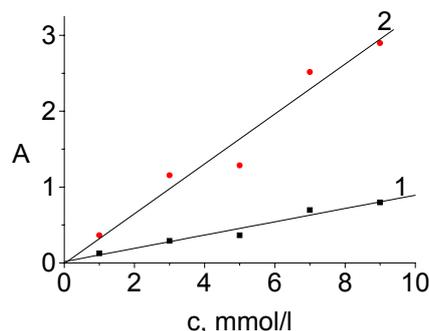
**Рис. 1.** Спектры поглощения плёнок с иммобилизованными реагентами.  
1, 2, 3 - комплексы  $\text{Cu}(\text{II})$  с нитроксолином (концентрация нитроксолина в растворе 1, 2,5, 5 ммоль/л соответственно);  
4 -  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (образец сравнения - холостая плёнка);  
5 - щелочной раствор 0.010 ммоль/л нитроксолина (раствор сравнения - 0.07 моль/л  $\text{NaOH}$ .)



**Рис. 2.** Спектры поглощения плёнок с иммобилизованными реагентами.  
1, 2, 3 - комплексы  $\text{Co}(\text{III})$  с нитроксолином (концентрация нитроксолина в растворе 1, 10 ммоль/л, 100 ммоль/л соответственно);  
4 -  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (образец сравнения - холостая плёнка);  
5 - щелочной раствор 0.010 ммоль/л нитроксолина (раствор сравнения - 0.07 моль/л  $\text{NaOH}$ .)



**Рис. 3.** Зависимость светопоглощения плёнки, содержащей  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , от концентрации нитроксолина в растворе; образец сравнения - пленка, содержащая  
1 -  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , 2 -  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ .  
Уравнения прямых:  
1 -  $A = (-0.15 \pm 0.06) + (203 \pm 17) \cdot C$ ,  
2 -  $A = (-0.08 \pm 0.06) + (207 \pm 18) \cdot C$ .



**Рис. 4.** Зависимость светопоглощения плёнки, содержащей  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , от концентрации нитроксолина в растворе; образец сравнения - пленка, содержащая  
1 -  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , 2 -  $\text{Co}(\text{OH})_2$ .  
Уравнения прямых:  
1 -  $A = (0.02 \pm 0.06) + (88 \pm 11) \cdot C$ ,  
2 -  $A = (0.0 \pm 0.2) + (321 \pm 42) \cdot C$ .

Поскольку щелочные растворы нитроксолина также окрашены в жёлтый цвет ( $\lambda_{\max}$  453 нм), можно предположить, что окрашивание желатиновых пленок обусловлено не комплексобразованием, а сорбцией нитроксолина пленкой. Возможность удерживания пленкой красителя, не взаимодействующего с МГФ, изучена на примере рибофлавина, растворы которого также имеют желтую окраску [10]. Пленки, содержащие иммобилизованный  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , при контакте со щелочным раствором рибофлавина в жёлтый цвет не окрашивались, а лишь меняли окраску от светло-зелёной до светло-коричневой, соответствующей образованию в желатиновой плёнке  $\text{Co}(\text{OH})_2$ . Это дополнительное свидетельство в пользу того, что изменение окраски пленки в щелочном растворе нитроксолина объясняется образованием металлокомплекса.

**Таблица 1.** Результаты описания распределения частот обнаружения нитроксолина в области ненадежной реакции известными функциями распределения; пленка, содержащая  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

Вид распределения		Общее число наблюдений (N)		
		90	150	180
Нормальное	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=8} (\alpha=5\%)=15.5)$	12.86	8.49	7.87
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=8} (\alpha=5\%)=0.45)$	0.28	0.38	0.35
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	2.4	2.7	2.8
Логнормальное	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=8} (\alpha=5\%)=15.5)$	6.72	1.97	2.07
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=8} (\alpha=5\%)=0.45)$	0.15	0.20	0.17
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	2.5	2.7	2.7
Вейбулла	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=8} (\alpha=5\%)=15.5)$	2.05	1.15	1.34
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=8} (\alpha=5\%)=0.45)$	0.12	0.22	0.22
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	2.6	2.8	2.8
Экспоненциальное	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=8} (\alpha=5\%)=15.5)$	3.59	1.81	2.08
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=8} (\alpha=5\%)=0.45)$	0.16	0.35	0.36
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	2.9	3.0	3.0

**Таблица 2.** Результаты описания распределения частот обнаружения нитроксолина в области ненадежной реакции известными функциями распределения; пленка, содержащая  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

Вид распределения		Общее число наблюдений		
		90	150	180
Нормальное	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=7} (\alpha=5\%)=14.1)$	<b>20.92</b>	12.44	4.50
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=7} (\alpha=5\%)=0.48)$	0.44	0.37	0.30
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	0.77	0.85	0.92
Логнормальное	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=7} (\alpha=5\%)=14.1)$	<b>39.64</b>	<b>26.92</b>	<b>18.36</b>
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=7} (\alpha=5\%)=0.48)$	<b>0.52</b>	<b>0.50</b>	<b>0.50</b>
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	0.78	0.88	0.93
Вейбулла	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=7} (\alpha=5\%)=14.1)$	<b>21.57</b>	<b>14.25</b>	6.73
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=7} (\alpha=5\%)=0.48)$	0.44	0.39	0.33
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	0.71	0.78	0.84
Экспоненциальное	$\chi^2_{\text{экс}} (\chi^2_{f=7} (\alpha=5\%)=14.1)$	<b>132.52</b>	<b>41.82</b>	<b>28.62</b>
	$\lambda_{\text{экс}} (\lambda_{f=7} (\alpha=5\%)=0.48)$	<b>0.98</b>	<b>0.64</b>	<b>0.61</b>
	$C_{\min} \cdot 10^{-5}$ моль/л	1.03	1.06	1.13

Жирным шрифтом выделены полученные значения критериев, превышающие значения 5%-ной точки соответствующего распределения.

**Таблица 3.** Метрологические характеристики тест-систем на основе желатин-иммобилизованных гексацианоферратов

Иммуни- лизованный реагент	Область ненадёжной реакции, $10^{-5}$ моль/л (мг/л)	Относительная шири- на области ненадёж- ной реакции	$C_{\min}$ , мг/л	$C_{\min}$ , $10^{-5}$ моль/л	$C_{\text{н}}$ , мг/л	$C_{\text{н}}$ , $10^{-5}$ моль/л
$\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	0.94 – 2.8 (1.8 – 5.3)	1.9	5.1	2.6	7.5	4.0
$\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	0.03 – 0.91 (0.06 – 1.7)	30	1.7	0.86	2.7	1.4

Наблюдаемые спектральные эффекты (рис. 1-4) позволяют использовать желатиновые плёнки, содержащие иммобилизованные  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  и  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , как для спектрофотометрического определения нитроксолина, так и в качестве тест-средств для визуальной индикации нитроксолина.

Важнейшими характеристиками тест-методик с визуальной индикацией являются область ненадёжной реакции (ОНР), предел обнаружения ( $c_{\min}$ ), а в случае количественных определений по цветовой стандартной шкале — нижняя граница диапазона определяемых концентраций ( $c_{\text{н}}$ ). Для определения этих характеристик использована методика, описанная в [11].

Границы области ненадежной реакции для пленок, содержащих  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  и  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , заметно отличаются и равны соответственно  $(0.94-2.8) \cdot 10^{-5}$  моль/л и  $(0.03-0.91) \cdot 10^{-5}$  моль/л. Н.П. Комарь связывал устойчивость тест-системы с полушириной ОНР: чем она меньше, тем лучше реакция в аналитическом смысле [12]. Для сопоставления тест-систем, у которых ОНР относятся к разным диапазонам концентраций, удобно использовать значение относительной ширины ОНР, равное отношению разности концентраций на верхней и нижней границе к значению концентрации на нижней границе ОНР. Сопоставление значений относительной ширины ОНР — 1.9 для пленок, содержащих  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , и 30 для пленок, содержащих  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , свидетельствует о преимуществах первой тест-системы как более надёжной и устойчивой к внешним воздействиям при идентификации и обнаружении нитроксолина.

Вид функций, описывающих распределение экспериментальных частот обнаружения нитроксолина в ОНР, выбирали с помощью критериев  $\chi^2$  и Колмогорова-Смирнова ( $\lambda$ ), как описано в [11, 13]. В табл. 1 и 2 приведены вычисленные значения статистик  $\chi^2_{\text{эксп}}$ ,  $\lambda_{\text{эксп}}$ ,  $c_{\min}$  для исследованных тестовых систем.

Для пленок, содержащих иммобилизованный  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  и имеющих малую относительную ширину ОНР, распределение эмпирических частот обнаружения нитроксолина в ОНР не противоречит ни одной из гипотез о виде распределения (табл. 1). Оценка предела обнаружения  $C_{\min}$  зависит скорее от объема эксперимента, чем от вида функции распределения. Исключение составляют завышенные оценки  $C_{\min}$ , полученные при использовании функции экспоненциального распределения (табл. 1).

Меньшая устойчивость к внешним воздействиям тест-системы на основе  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  проявилась в том, что для выявления вида распределения частот понадобилось больше наблюдений в ОНР, чем в случае кобальтсодержащих пленок. При 90 наблюдениях эмпирические частоты обнаружения не соответствовали ни одной из функций распределения; при числе наблюдений выше 150 распределение частот соответствовало функции нормального распределения и, в несколько меньшей степени, — функции распределения Вейбулла (табл. 2). Полученные оценки метрологических характеристик приведены в табл. 3.

Тест-обнаружению нитроксолина могут мешать другие производные 8-оксихинолина и 8-меркаптохинолина. Сходный с нитроксолином аналитический эффект наблюдался при контакте пленки, содержащей  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , со щелочным раствором 8-оксихинолина (розово-коричневая окраска переходила в светло-зелёную) и при контакте пленки, содержащей  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , с раствором фармацевтического препарата энтеросептола (5-хлор-7-йод-8-оксихинолина), при этом светло-зелёная окраска переходила в желтую.

Таким образом, желатиновую пленку, содержащую иммобилизованный гексацианоферрат (II) кобальта(II), можно использовать для идентификации нитроксолина в лекарственном препарате 5-НОК, а также для визуального обнаружения и полуколичественного определения нитроксолина в других объектах. Применение пленочных тест-средств удобнее, чем выполнение реакций в растворе, поскольку можно не отделять вспомогательные вещества лекарственной формы, не растворимые в воде (фармацевтические эксципиенты); индикаторные плёнки удобнее хранить и утилизировать после использования, чем растворы реагентов; результаты тест-испытаний можно документировать.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України "Про затвердження правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах", №584 від 16.12.2003.
2. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. Киев: "Здоров'я", 1989. 640 с.
3. Виноградов А.В., Елинсон С.В. Оксихинолин. М.: Наука, 1979. 438 с.
4. Безуглий П. О., Українець І. В. Фармацевтична хімія. Харків: "Золоті сторінки", 2002. 447с.
5. Михайлов О.В., Половняк В.К.// Заводск. лаборатория. 1989. Т. 55. №12. с. 34.
6. Михайлов О.В. // Коорд. химия. 2000. Т. 26. №10. с. 750.
7. Михайлов О.В. // Рос. хим. журнал. 2000. Т. 19. №3. с. 70.
8. Кольтгоф И.М., Белчер Р., Стенгер В.А., Матсуяма Дж. Объёмный анализ. М.: ГОНТИ, 1961. 556 с.
9. Кольтгоф И.М., Сендел Е.Б. Количественный анализ. М.: ГОНТИ, 1938. 712 с.
10. Мелентьева Т.А. Фармацевтическая химия. М.: Медицина, 1976.- Т.1. 109 с.
11. Решетняк Е.А., Никитина Н.А., Холин Ю.В.// Вестн. Харьк. ун-та. 2003. Вып. 10. №596. с. 90.
12. Комарь Н.П. Основы качественного химического анализа. Харьков: Издательство Харьковского университета, 1955. Т. 1. 442 с.
13. Островская В.М., Решетняк Е.А., Никитина Н.А., Пантелеймонов А.В., Холин Ю.В.// Журн. аналит. химии. 2004. Т. 59. №10. с. 1101.

*Поступила в редакцию 15 июля 2005 г.*

Kharkov University Bulletin. 2005. №669. Chemical Series. Issue 13(36). L.P. Loginova, O.Yu. Nesterenko, I.V. Kudris. Identification of nitroxoline with  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  and  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  fixed in gelatin matrix.

The interaction of nitroxoline with  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  and  $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  immobilized in gelatin films has been investigated. Gelatin films containing immobilized  $\text{Co}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  are suggested as new test-systems for identification and semi-quantitative determination of nitroxoline in drug 5-NOX. The unreliable reaction area under visual indication has been studied. The detection limit and determination limit for these techniques with the use of colour scale was estimated.