

¹О. М. Щербина, канд. фарм. наук, доцент, ²А. О. Бедзай,
¹Б. М. Михалічко, д-р хім. наук, професор
 (¹Львівський державний університет безпеки життєдіяльності,
²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького)

МЕТОДИКИ ЕКСПРЕС ВИЗНАЧЕННЯ ДАМІЛЕН МАЛЕЇНАТУ В ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОМУ АНАЛІЗІ

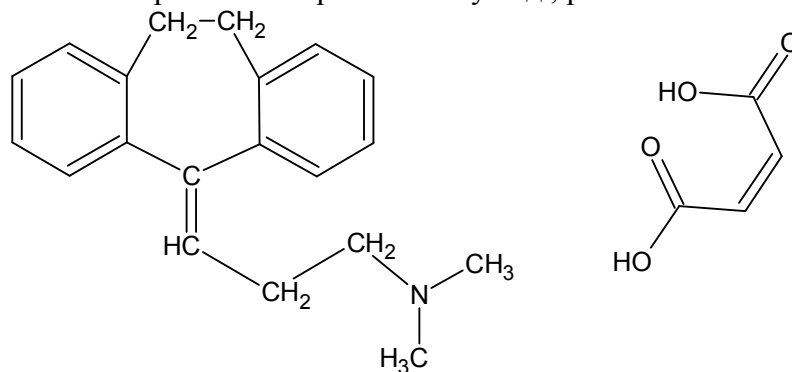
Запропоновано ряд реагентів для виявлення даміден малеїнату у розчинах. Вивчені спектральні характеристики даміден малеїнату в УФ-ділянці спектру у різних за полярністю розчинниках. Розроблено чутливий репродуктивний метод фотоколориметричного аналізу даміден малеїнату в таблетках, який базується на реакції утворення забарвленої сполуки при взаємодії даміден малеїнату з тропеоліном 00.

Ключові слова: даміден малеїнат, якісні реакції фотоколориметрія, спектрофотометрія.

Актуальність проблеми. Об'єктами хіміко-токсикологічного аналізу є сильно діючі лікарські засоби, які у відносно малих кількостях токсично діють на організм. Одним з таких препаратів є даміден малеїнат. Клінічна картина отруєння даміден малеїнатом (ДМ) характеризується запамороченням свідомості, судомою, зміною кров'яного тиску, розладами функції серцево-судинної системи. Препарат відноситься до списку Б.

Для ідентифікації і кількісного визначення цього препарату були розроблені методики гель-хроматографічного аналізу [1], рідинної хроматографії [2, 3], газо-хроматографічного [4, 5] та фотоколориметричного [6] аналізів. Однак, в хіміко-токсикологічному відношенні препарат вивчений недостатньо, тому розробка нових і вдосконалення існуючих методів аналізу є актуальним завданням.

ДМ застосовується в медицині як психотропний препарат. За структурою діючої речовини він не відрізняється від амітриптиліну, який є гідрохлоридом, а не малеїнатом [7]. Даміден малеїнат – 5-(3-диметилпропіліден малеїнат)-10,11-дигідродибензо-циклогептен малеїнат – білий кристалічний порошок малорозчинний у воді, розчиняється в спирті [7]:



Лікарські форми ДМ: желатинові капсули по 0,05 г, таблетки покриті оболонкою по 0,05 г, драже, розчини для внутрішньовенного і внутрішньом'язевого введення. Препарат випускається в Росії (виробник Озон 000) і в Словаччині. Синоніми ДМ: Амізол, Амінеурин, Амітон, Амітриптилін, Амітриптилін Нікомед, Амітриптилін-Гриндекс, Апо-Амітриптилін. Показання до застосування: маніакально-депресивний психоз, шизофренія, різні форми депресії.

Мета праці – вивчити реакційну здатність ДМ з рядом реагентів, вивчення УФ-спектрів в різних розчинниках, кількісне визначення ДМ в таблетках.

Експериментальна частина. Виявлення ДМ за допомогою якісних реакцій. Нами запропоновано виявляти ДМ кольоровими реакціями (табл. 1). Виготовлення реактивів для їх проведення описано в літературі [8, 9].

Визначення ДМ методом УФ-спектрофотометрії. Спектрофотометричні методи аналізу, при яких вимірювання оптичної густини проводиться при певній довжині хвилі, а не при інтервалі довжин хвиль, є більш чутливими ніж фотоколориметричні. Для зняття спектрів ДМ готували спиртовий розчин препарату і шляхом розведення одержували розчин з вмістом 20 мкг в 1 мл в різних розчинниках: 0,02 н. розчин сульфатної кислоти (рН 1,9), 0,1 н. розчин натрій гідроксиду (рН 12,7), фосфатний буферний розчин (рН 7,6), ацетатний буферний розчин (рН 4,6), хлороформ, метанол, вода (спектрофотометр СФ-26, кювета 1 см). При довжинах хвиль, що відповідали максимуму світлопоглинання визначали питомі та мольні показники поглинання (табл. 2).

Кількісне визначення ДМ в таблетках фотоколориметричним методом. Для кількісного визначення ДМ в таблетках ми розглянули можливість застосування розробленого нами раніше фотоколориметричного методу за реакцією з тропеоліном 00 [6]. Попередніми дослідженнями було встановлено, що наповнювачі, які входять до складу таблеток, з застосованими реактивами забарвлених продуктів реакції не утворюють, отже і не перешкоджають визначенню ДМ. Визначення препарату в таблетках проводили так: дві таблетки ДМ, кожна з яких містить по 0,05 г чистого препарату, розчиняли в 20 мл метанолу. Розчин фільтрували через паперовий фільтр, змочений етанолом. На одне визначення брали 1 мл одержаного фільтрату, переведення ДМ в забарвлений розчин проводили так як описано в роботі [6]. Розчин при цьому набував фіолетово-рожевого забарвлення. Нижні і верхні границі визначення ДМ в розчинах від 10 до 120 мкг в 5,5 мл кінцевого об'єму. Кількість препарату розраховували за калібрувальним графіком [6].

Результати та їх обговорення. Границі відкриття і забарвлення розчинів ДМ наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Реакції ідентифікації ДМ в розчинах

№ п/п	Реактив	Забарвлення, чутливість (мкг)
1	Драгендорфа	Жовтий осад, (3)
2	Калій тетратіоціанокобальтат $K_2[Co(SCN)_4]$	Синій осад, розчинний в ацетоні, (30)
3	Бромфеноловий синій	Яскраво-жовте, (5)
4	Тропеолін 00	Фіолетово-червоне, (10)
5	Калій перманганат	Жовте, (5)

Таким чином, із запропонованих реагентів найбільш чутливою є реакція з реактивом Драгендорфа, найменш чутливою – з калій тетратіоціанокобальтатом.

В молекулі ДМ є хромофорні групи, які зумовлюють наявність максимумів поглинання в УФ-спектрах. Спектри будували в координатах: довжина хвилі (λ) – оптична густина (А). Результати цих дослідів наведені в табл. 2 і на рис. 1.

Таблиця 2

Залежність світлопоглинання розчинів ДМ від природи розчинників

Розчинник	Довжина хвилі, нм	$E_{1cm}^{1\%}$	ϵ	$lg\epsilon$
Вода	238*	370	14541	4,1626
0,02 н. розчин сульфатної кислоти	237-240	370	14541	4,1626
Фосфатна буферна суміш	237-240	377	14816	4,2258
Ацетатна буферна суміш	237-240	356	13990	4,1458
Натрій гідроксид	осад	–	–	–
Метанол	–	–	–	–
Хлороформ	–	–	–	–

* середнє значення на згині

Для обчислення питомого ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) і мольного (ϵ) коефіцієнтів світлопоглинання готували розчини ДМ різних концентрацій в фосфатній буферній суміші. Вимірювали оптичну густину при 238 нм і проводили обчислення коефіцієнтів за формулами [8, 9]:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{CL}; \quad \epsilon = E_{1\text{см}}^{1\%} \frac{M}{10}$$

де $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання; A – оптична густина; C – концентрація у г в 100 мл; L – товщина шару рідини в кюветі; M – мольна маса ДМ.

Отримані результати наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Обчислення питомих коефіцієнтів світлопоглинання в фосфатній буферній суміші (усереднене значення трьох величин)

Концентрація мкг/мл	Оптична густина	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	ϵ
3	0,090	300	11805
5	0,175	350	13772
8	0,275	343	13497
10	0,370	370	14560
15	0,555	370	14560
20	0,755	377	14835
30	1,120	374	14717
35	1,320	377	14835
40	1,470	367	14444

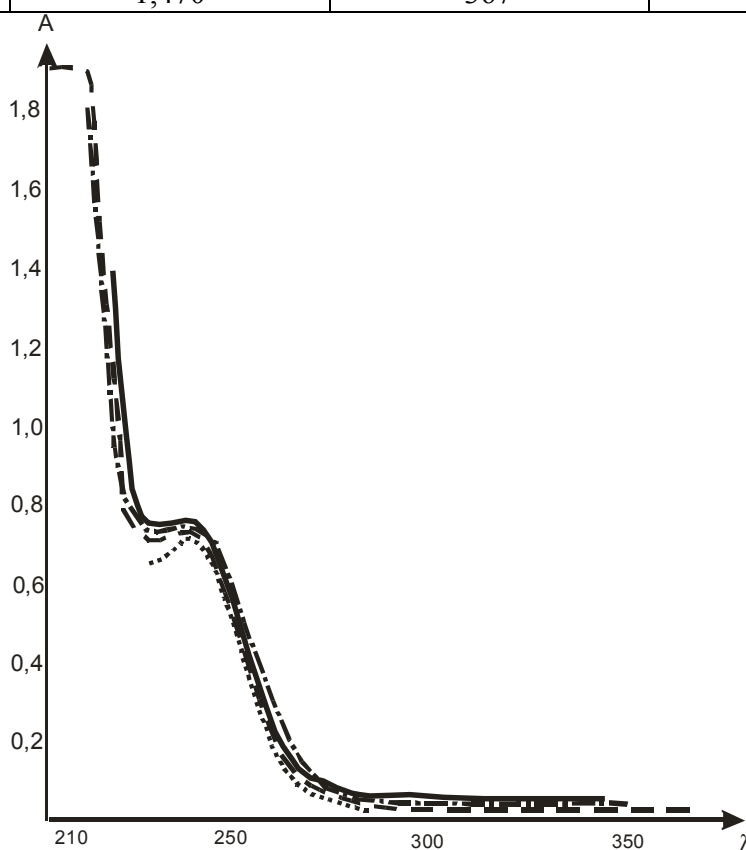


Рис. 1 Спектри поглинання ДМ (— вода; - - - 0,02 н. розчин сульфатної кислоти; . . . фосфатна буферна суміш; - · - · - ацетатна буферна суміш).

За результатами наведеними в табл. 3, можна зробити висновок, що оптична густина розчинів ДМ в фосфатній буферній суміші підпорядковується закону світлопоглинання Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 35 мкг/мл (середнє значення $E_{1cm}^{1\%} = 374$, $\varepsilon = 14701$). Результати визначення ДМ в таблетках наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати фотокolorиметричного визначення дамілен малеїнату в таблетках.

Взято ДМ для досліджу, мг	Об'єм розчину після розчинення таблеток, мл	Взято для аналізу		Знайдено ДМ		Метрологічні характеристики
		Розчину, мл	Концентрація ДМ в пробі, мг	у мг	у %	
100	20	1,00	5,00	4,90	98	$\bar{X} = 98$ $S = 1,58$ $S_{\bar{x}} = 0,71$ $\Delta\bar{X} = 1,96$ $\varepsilon = 2,78$ $\bar{X} + \Delta\bar{X} = 98 + 1,96$
		1,00	5,00	5,00	100	
		1,00	5,00	4,95	99	
		1,00	5,00	4,80	96	
		1,00	5,00	4,85	97	

Результати, наведені в табл. 4, показують, що розроблений фотокolorиметричний метод кількісного визначення ДМ може бути використований для визначення цього препарату в таблетках.

Висновки: 1) для ідентифікації ДМ запропоновано використовувати кольорові реакції та реакції осадження; 2) вивчено спектральні характеристики ДМ в різних розчинниках. Розраховані питомі і мольні коефіцієнти поглинання ДМ в цих розчинниках; 3) опрацьована методика фото колориметричного визначення ДМ в таблетках.

Література

1. Щербина О.М. Розподіл антидепресантів методом гель-хроматографії / О.М. Щербина // Фарм. журнал. – 1982 – № 4. – С. 69-70.
2. Щербина О.М. Разделение и идентификация мелипрамина и дамилен малеината молекулярной жидкостной хроматографией / О.М. Щербина, А.А. Аратскова, Л.В. Тарасова, Я.И. Яшин // Фармация. – 1983. – №3. – С. 46-47.
3. Щербина О. М. Кількісне визначення дамілен малеїнату, меліпрамину і фторацізину методом рідинної хроматографії / О. М. Щербина // Фарм. журнал. – 1983. – №6. – С. 40-42.
4. Щербина О. М. Аналіз антидепресантів методом газо – рідинної хроматографії / О.М. Щербина, М. К. Старчевський, В. П. Крамаренко // Фарм. журнал. – 1984. – №2. – С. 45-48.
5. Щербина О. М. Аналіз антидепресантів методом газо-рідинної хроматографії / О.М. Щербина, М. К. Старчевський, // Фарм. журнал. – 1985. – №1. – С. 65-67.
6. Щербина І. О. Екстракційно-фотометричне визначення дамілен малеїнату / І.О. Щербина, А. О. Бедзай, О. М. Щербина, Б. М. Михалічко // Вісник ЛДУБЖД. – 2008. – №2. – С. 126-129.
7. Германс С. К. Трициклическое антидепрессивное средство дамилен малеинат / Е. К. Германс // Хим. фарм. журнал. – 1974. – №9. – С. 60-62.
8. Крамаренко В. Ф. Фотометрия в фармацевтическом анализе / Крамаренко В. Ф., Попова В. И. – К.: Здоров'я, 1972. – 184 с.
9. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ. Практикум. – К. : Вища школа, 1982. – 272 с.

О. Н. Щербина, А. А. Бедзай, Б. М. Мыхаличко

МЕТОДИКИ ЭКСПРЕСС ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАМИЛЕН МАЛЕИНАТА В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Предложен ряд реагентов для обнаружения дамилен малеината (ДМ) в растворах. Изучены спектральные характеристики ДМ в УФ-области спектра в различных по полярности растворителях. Разработан чувствительный репродуктивный метод фотоколориметрического анализа ДМ в таблетках, который основывается на реакции образования окрашенного соединения при взаимодействии ДМ с тропеолином 00.

Ключевые слова: дамилен малеинат, качественные реакции, фотоколориметрия, спектрофотометрия.

O.N. Shcherbina, A.A. Bedzay, B.M. Mykhalitchko

TECHNIQUES OF EXPRESS-DEFINITION OF DAMILENUM MALEATE IN THE CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS

The number of reagents for detection of damilenum maleate (DM) in solutions is offered. The spectral characteristics of DM in UV-spectrum in different polar dissolvents are investigated. The responsive genesial method of a colorimetric analysis DM in tablets is designed. This method is grounded on response of derivation of pigmente connection at interaction of DM with tropeolinium 00.

Keywords: damilenum maleate, qualitative reactions, photocolorimetry, spectrophotometry.

