Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.065:547.728:54.062

ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГАЛІДОРУ

С.В.Баюрка, В.В.Болотов, С.А.Карпушина, В.С.Бондар, О.О.Маміна

Національна фармацевтична академія України

Розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення галідору за реакцією утворення іонного асоціату препарату з кислотним азобарвником — похідним теофілідину. Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера у межах концентрацій від 10 до 100 мкг галідору у досліджуваній пробі при відносній помилці визначення ±2,64%. Математична залежність оптичної густини (А) забарвлених розчинів від концентрації (х) галідору у пробі описується рівнянням: А=0,011084х.

Галідор (бенциклану фумарат) — 1-бензил-1-(3-диметиламінопропокси)-циклогептану фумарат є міотропним спазмолітиком, який знайшов застосування у сучасній медицині при фармакотерапії багатьох захворювань, викликаних спазмами гладких м'язів [7]. Встановлена токсична дія галідору [1], при деяких умовах вказаний препарат може бути причиною отруєння [8].

Слід зазначити, що кількість отруєнь препаратами спазмолітичної дії за останній час дещо зросла [5]. Оскільки клінічна картина отруєнь спазмолітиками, зокрема галідором, не характерна, важливе значення для встановлення причини інтоксикації мають результати хіміко-токсикологічного дослідження. При цьому необхідним етапом є кількісний аналіз біологічних об'єктів (крові, сечі, органів трупа) на вміст в них токсичних речовин ендогенного характеру [10].

Методи кількісного визначення галідору, придатні для дослідження біологічного матеріалу на вказаний препарат, розроблені не в повній мірі. При дослідженні біологічних об'єктів виникає необхідність визначення дуже малих кількостей лікарських речовин, часто у присутності домішок, які заважають проведенню аналізу. Тому методи, які використовують для досліджень, повинні бути високочутливими та по можливості специфічними.

При виконанні хіміко-токсикологічних досліджень широке застосування знайшли спектральні методи: УФ-спектрофотометрія та фотоколориметрія, зокрема, екстракційна фотометрія [4, 11].

Метод УФ-спектрофотометрії для кількісного визначення галідору застосувати не можна, тому що вказаний препарат не має характерного поглинання у межах довжин хвиль від 200 до 400 нм [9].

Екстракційна фотометрія відзначається високою чутливістю і простотою, а також дозволяє проводити визначення токсичних речовин у присутності деякої кількості домішок з біологічних об'єктів [2]. Для галідору розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення, заснована на реакції утворення іонних асоціатів препарату з гексатіоціанатомолібдатом (V) калію [9]. Однак зазначена методика виявилась недостатньо чутливою (250 мкг у 30 мл кінцевого об'єму).

Метою нашого дослідження була розробка чутливої методики екстракційно-фотометричного визначення галідору на основі реакції утворення іонного асоціату препарату з кислотним азобарвником — похідним теофілідину, який за хімічною будовою є 4-метиламіно-5-метилкарбамоїлімідазол-2-азо-4'- бензолсульфокислотою [3].

Експериментальна частина

Як реагент використовували 0,1% розчин азобарвника у воді. Було встановлено, що при pH водного середовища в межах 2,8-9,0 сам азобарвник не екстрагується хлороформом. Для створення необхідних значень pH використовували універсальну буферну суміш Бріттона-Робінсона [6]. З галідором азобарвник утворює іонні асоціати, які екстрагуються хлороформом при pH 2,8-3,1. Інтенсивність рожевого забарвлення іонних асоціатів у хлороформі виявилася низькою. У зв'язку з цим ми прагнули підвищити чутливість методу шляхом руйнування іонного асоціату за допомогою ацетатного буферного розчину з pH 6, що вміщує 0,1% сульфату міді (II). Значення pH буферного розчину обрано за умови, що при цьому комплексоутворення сягає максимуму. При струшуванні хлороформного розчину іонного асоціату зі вказаним буферним розчином водний шар набуває інтенсивного рожевого забарвлення, що пов'язано з реекстракцією азобарвника і утворенням його комплексу з іонами міді (II) [3].

При визначенні оптичної густини забарвлених розчинів використовували світлофільтр з $\lambda_{еф.}$ 540±10 нм (фотоколориметр КФК-2). Для розрахунку вмісту галідору в досліджуваних розчинах використовували калібрувальний графік.

Методика побудови калібрувального графіка. Для побудови калібрувального графіка використовували стандартний водний розчин галідору, який вміщував 100 мкг препарату в 1 мл.

Таблиця

Результати екстракційно-фотометричного визначення галідору, розраховані за допомогою калібрувального графіка (середнє з п'яти визначень)

Взято галідору, мкг	Оптична густина	Знайдено галідору		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
10	0,10	10	100,0	$\bar{X}$ = 101,0
20	0,22	21	105,0	S = 2,54
30	0,34	31	103,3	$S_{\bar{x}}$ = 1,04
60	0,67	60	100,0	ΔX = 2,67
80	0,88	79	98,75	ε = 2,64
100	1,11	99	99,0	$\bar{X}\pm\Delta\bar{X}$ = 101,0±2,64

У ділильні лійки вносили по 3,5 мл універсальної буферної суміші Бріттона-Робінсона (pH 3,0) по 0,1; 0,2; 0,3; 0,6; 0,8 та 1,0 мл стандартного розчину галідору у воді, по 2,5 мл 0,1% розчину азобарвника. Вміст ділильних лійок доводили дистильованою водою до загального об'єму 7 мл, додавали 15 мл хлороформу і струшували на протязі 5 хв., а потім залишали для розділу фаз на 5 хв. Відкидаючи перші з хлороформних витяжок (близько 0,5-1,0 мл), відокремлювали їх по 14 мл і переносили до ділильних лійок, які вмішували по 10 мл 0,1% розчину сульфату міді (II) в ацетатному буферному розчині (pH 6). Ділильні лійки струшували протягом 3 хв., залишали на 5 хв. для розділу фаз. Оптичну густину водного шару вимірювали на фотоколориметрі КФК-2 (світлофільтр з λ 540±10 нм; товщина шару рідини — 20 мм; розчином порівняння був ацетатний буферний розчин, який вмішував 0,1% сульфату міді (II)).

Результати та їх обговорення

Результати кількісного визначення галідору в розчинах, розраховані за допомогою калібрувального графіка, наведені в таблиці.

Було встановлено, що світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера у межах концентрацій від 10 до 100 мкг галідору у 10 мл кінцевого об'єму. Як видно з наведених у таблиці даних, відносна помилка визначення середнього результату складає ±2,64%.

За методом регресійного аналізу була встановлена математична залежність оптичної густини (A) забарвлених розчинів від концентрації (x) галідору у пробі, яку можна описати за допомогою рівняння: A=0,011084x.

За методом ізомолярних серій було встановлено, що галідор утворює іонні асоціати з азобарвником — похідним теофілідину у співвідношенні 1:1.

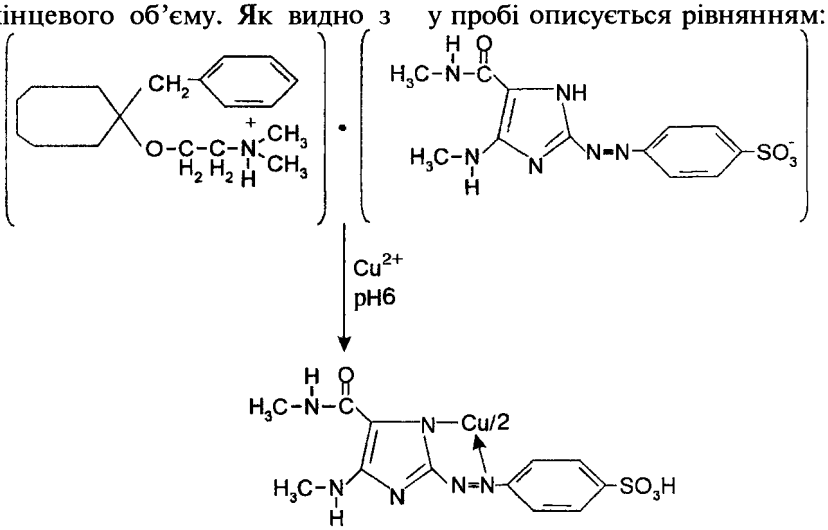
Процес утворення іонного асоціату галідору з азобарвником-похідним теофілідину та подальшого руйнування асоціату можна представити за схемою.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення галідору на основі реакції утворення іонного асоціату з азобарвником — похідним теофілідину.

2. Встановлено, що світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера у межах концентрацій від 10 до 100 мкг галідору у досліджуваній пробі, а відносна помилка визначення складає 2,64%.

3. Математична залежність оптичної густини (A) забарвлених розчинів від концентрації (x) галідору у пробі описується рівнянням: A=0,011084x.



Схема

ЛІТЕРАТУРА

1. *Белоус А.М., Лемешко В.В., Ясайтис А.А. // Биохимия. — 1976. — Т. 41, вып. 5. — С. 881-885.*
2. *Болотов В.В., Баюрка С.В., Карпушина С.А. // Клінічна фармація. — 1997. — Т.1, № 1. — С. 100-103.*
3. *Болотов В.В., Холин Ю.В., Джуманазаров А.А., Онов А.О. // Журн. неорган. химии. — 1995. — Т.40, №3. — С. 492-495.*
4. *Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. — К.: Вища школа, 1995. — 423 с.*
5. *Круть М.И., Зарафьянц Т.Н. // Суд.-мед. экспертиза. — 1991. — №3 — С. 36-38.*
6. *Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. — М.: Химия, 1962. — 288 с.*
7. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей в 2-х частях. — Х.: Торсинг, 1997. — Т.1. — С. 435.*
8. *Серегов И.Н., Мальцева А.А. // Здравоохранение Белоруссии. — 1976. — №2. — С. 79-80.*
9. *Ушбаев К.У. Химико-токсикологическое исследование препаратов спазмолитического действия и их метаболизм: Дисс. ... д-ра фарм. наук. — Алма-Ата, 1983. — 296 с.*
10. *Clarkes's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. 2-nd Edit. — London: The pharmaceutical press, 1986. — 1223 p.*
11. *Iatlow P. // Am.J.Med.Technol. — 1973. — Vol. 39. — P. 104.*

УДК 615.065:547.728:54.062

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЛИДОРА

С.В.Баюрка, В.В.Болотов, С.А.Карпушина, В.С.Бондарь, Е.А.Мамина

Разработана методика экстракционно-фотометрического определения галидора по реакции образования ионного ассоциата препарата с кислотным азокрасителем — производным теофиллидина. Светопоглощение окрашенных растворов подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 10 до 100 мкг галидора в исследуемой пробе при относительной ошибке определения ±2,64%. Математическая зависимость оптической плотности (А) окрашенных растворов от концентрации (х) галидора в пробе описывается уравнением: А=0,011084х.

UDC 615.065:547.728:54.062

EXTRACTION-PHOTOMETRIC DETERMINATION OF GALIDOR

S.V.Bayurka, V.V.Bolotov, S.A.Karpushina, V.S.Bondar, Ye.A.Mamina

The method of extraction-photometric determination of galidor has been developed. It is based on the reaction of the preparation with acid azocolourant, which is derivative of theophyllidine. Light-absorption of the coloured solutions is subjecting to the relationship of Buger-Lambert-Bere in concentration bounds of galidor from 10 to 100 mkg in studied probe with the relative error of the determination ±2,64%. The mathematical dependence of optical density (A) of coloured solutions upon concentration (x) of galidor in probe has been described by the equation: A=0,011084x.

Довідник "ВФ"

X ювілейна Міжнародна спеціалізована виставка **"Охорона здоров'я — 2001"** проходила під егідою Міністерства охорони здоров'я за підтримки Кабінету Міністрів України. Відкриття її було призначено на 29 жовтня поточного року.

Відкрив виставку ***віце-прем'єр-міністр України*** **В.Семиноженко**. Він зачитав послання ***Президента України*** **Л.Кучми** організаторам, учасникам і гостям виставки.

Ця виставка вважається найбільшою в Україні, а нинішня особлива — ювілейна. На ній представлені новітні досягнення 250 провідних вітчизняних та зарубіжних компаній, де фахівці та організатори системи охорони здоров'я мають змогу поспілкуватися, обмінятися досвідом, встановити взаємовигідні ділові контакти у цій винятково важливій галузі.

До присутніх звернувся ***Міністр охорони здоров'я України*** **В.Москаленко**. Він акцентував увагу на тому, що система охорони здоров'я в незалежній Україні була визначена одним з пріоритетних напрямків діяльності, "оскільки в служінні людині, задоволенні її матеріальних і духовних потреб бачимо сенс влади, обраної народом".

Протягом 7-9 років постійними учасниками виставки є близько 40 компаній, серед яких *АВД, БІОМЕД, БОФУР ІПСЕН ІНТЕРНАСЬОНАЛЬ, СІМЕНС, УКРМЕДПРОМ, ПФАЙЗЕР* та ін., а також українські заводи-виробники: *Державне Київське підприємство по виробництву бактерійних препаратів "Біофарма", НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"* (Київ), *"Галичфарм"* (Львів), *ВАТ "Гемопласт"* (Білгород-Дністровський), *ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"* (Київ), *ВАТ "Фармацевтична фірма "Здоров'я"* (Харків), *ВАТ "Київмедпрепарат", ЗАТ "ЕОФ "Креома-фарм"* (Київ), *ВАТ "Ліктрави"* (Житомир), *ОП "Луганський хіміко-фармацевтичний завод", ТОВ "Нутрімед"* (Київ), *компанія "Стиролбіофарм" ВАТ "Концерн "Стирол"* (Горлівка), *ДП "Біостимулятор"* (Одеса), *Дослідний завод ДНЦЛЗ* (Харків), *ДФП "Здоров'я народу"* (Харків), *ЗАТ "Індар"* (Київ), *ДП "Львівдіалік", ВАТ "Фармак"* (Київ), *ЗАТ "Фармація-2000"* (Київ), *ВАТ "ХФЗ "Красная звезда"* (Харків).

Цього року на виставці вдруге був представлений стенд швейцарської фірми *"SYMA"*, ексклюзивним дистриб'ютером якої є компанія *"ЗовнішЕкспоБізнес"*.

У дні роботи виставки пройшло святкування 95-річчя фармацевтичного заводу *"Галичфарм"*, який вперше на цьому міжнародному форумі демонстрував свої досягнення.

Виставка відкрила нові можливості для українських виробників ліків і сприятиме розвитку цієї галузі в Україні, а через рік ми познайомимося з її новими здобутками.