

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

УДК 615.235:591.4

РОЗПОДІЛ ТА ЗБЕРІГАННЯ БРОМГЕКСИНУ ТА АМБРОКСОЛУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

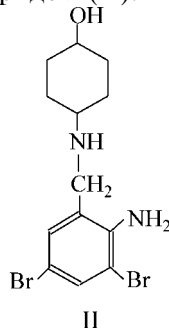
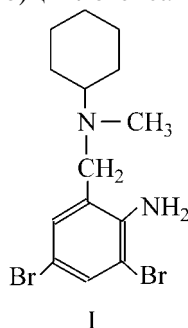
С.М.Полуян, В.В.Болотов, Г.О.Бур'ян

Національний фармацевтичний університет

Вивчено розподіл бромгексину та його метаболіту амброксолу в органах отруєних щурів. За результатами проведених досліджень встановлено, що при летальних отруєннях бромгексином та амброксомом найбільшу кількість бромгексину виявлено у шлунку з вмістом 81,7%, у кишечнику з вмістом 10,33%, у печінці — 3,51% та нирках — 2,37%; амброксолу — у шлунку з вмістом 46,2%, у кишечнику з вмістом 16,42%, у печінці — 14,53% та нирках — 4,03%. Встановлено, що після 40-добового зберігання в біологічному матеріалі (тканині печінки) за допомогою методу ізолювання хлороформом можна виділити до 12% бромгексину та до 13% амброксолу за допомогою 96% спирту етилового.

Одним з найнеприємніших симптомів захворювань верхніх дихальних шляхів є кашель. Допомогти усунути цей симптом можна при використанні відхаркувальних та муколітичних засобів. Для лікування захворювань органів дихання в медичній практиці використовується широкий арсенал засобів, які мають муколітичну дію, до яких належить бромгексин та його метаболіт амброксол [3, 6, 7].

За хімічною структурою бромгексин (бісальвон) є N-(2-аміно-3,5-дибромбензил) — N-метилциклогексиламіну гідрохлоридом (I), а амброксол (лазолван) — транс-4-(2-аміно-3,5-дибромбензил-аміно)циклогексанолу гідрохлоридом (II).



Препарати використовуються при лікуванні гострих та хронічних бронхітів різної етіології, туберкульозу легенів, гострої та хронічної пневмонії

[4]. Недивлячись на досить низьку токсичність препаратів, є випадки отруєння бромгексином [2, 11].

У доступній літературі ми знайшли описання методів аналізу препаратів [8, 9, 10], але не відшукали відомостей щодо їх розподілу в органах отруєних тварин і термінів зберігання в біологічному матеріалі при гнилісному розкладанні. Тому бромгексин становить інтерес у хіміко-токсикологічному відношенні, а у зв'язку з цим хіміко-токсикологічного значення набуває і його метаболіт амброксол.

Отруйні речовини після надходження до організму всмоктовуються в кров і розносяться до органів і тканин. Найбільша кількість крові і розчинених у ній отрут проходить через серце, легені, печінку, мозок. Речовини, які потрапили в організм пероральним шляхом, можуть також певний час знаходитись у різних відділах шлунково-кишкового тракту.

Більшість речовин, які стали причиною отруєння, через певний час при гнитті біологічного матеріалу піддаються різним хімічним перетворенням. Внаслідок цього деякі речовини з часом неможливо виявити в біологічному матеріалі.

Метою нашої роботи було вивчення розподілу препаратів в органах отруєних ними тварин, а також дослідження впливу розкладання біологічного матеріалу на зберігання препаратів в ньому протягом 40 діб.

Експериментальна частина

Відомо, що гостра токсичність (LD₅₀) бромгексину для щурів при пероральному введенні складає 10 г/кг маси тіла, а для амброксолу — 13,4 г/кг маси тіла щура [11].

Для вивчення розподілу бромгексину та амброксолу в органах отруєних тварин використовували щурів масою 50-90 г, що не одержували їжі протягом доби.

Щурам вводили за допомогою зонда в шлунок розчин бромгексину з розрахунку 10000 мг/кг, для амброксолу 13400 мг/кг. Піддослідні тварини загинули протягом 24 годин, після чого щурів декапітували. Для дослідження брали кров, серце, мозок, печінку, нирки, легені, шлунок і кишечник

Таблиця 1

Розподіл бромгексину в органах отруєних ним тварин

Вага щура, г	Введено бромгексину, мг	Об'єкт дослідження	Вага об'єкта, г	Знайдено бромгексину, мг	
				у взятому об'єкті	у перерахунку на 100 г об'єкта
70	700,0	сеча	0,75	0,124	16,53
		серце	0,15	0,029	19,33
		мозок	0,46	0,060	13,04
		печінка	4,10	1,123	27,39
		нирки	0,58	0,799	137,75
		легені	0,39	0,413	105,89
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,35 8,95	29,96 3,756	688,74 41,97
85	850,0	сеча	0,80	0,132	16,5
		серце	0,20	0,034	17,0
		мозок	0,54	0,071	13,15
		печінка	4,60	1,248	27,13
		нирки	0,65	0,872	134,3
		легені	0,45	0,480	106,67
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,80 9,35	33,12 3,985	690,0 42,62
90	900,0	сеча	1,00	0,184	18,40
		серце	0,25	0,045	18,08
		мозок	0,60	0,079	13,17
		печінка	4,80	1,458	30,38
		нирки	0,75	0,984	131,2
		легені	0,55	0,560	101,8
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	5,00 9,55	33,970 0,184	679,4 44,99

із вмістом. Паралельно ставили контрольні дослідження з відповідними органами.

Виділення бромгексину проводили з застосуванням розробленого нами методу ізолювання

препарату за допомогою хлороформу [5], а для амброксолу використовували ізолювання 96% спиртом етиловим [5]. У всіх випадках для виділення бромгексину та амброксолу використовували

Таблиця 2

Розподіл амброксолу в органах отруєних ним тварин

Вага щура, г	Введено амброксолу, мг	Об'єкт дослідження	Вага об'єкта, г	Знайдено амброксолу, мг	
				у взятому об'єкті	у перерахунку на 100 г об'єкта
50	700,0	сеча	0,80	0,326	40,75
		серце	0,15	0,034	22,35
		мозок	0,80	0,063	7,87
		печінка	2,75	3,155	114,7
		нирки	0,65	0,875	134,6
		легені	0,15	3,662	2441,3
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	3,60 7,00	10,038 3,569	278,8 50,98
65	910,0	сеча	1,00	0,413	41,3
		серце	0,24	0,053	22,08
		мозок	1,05	0,079	7,52
		печінка	3,10	3,421	110,35
		нирки	0,71	0,957	134,79
		легені	0,20	4,295	2147,5
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,10 7,45	10,687 3,842	260,66 51,57
70	980,0	сеча	1,05	0,437	41,62
		серце	0,28	0,060	21,43
		мозок	1,06	0,075	7,08
		печінка	3,30	3,638	110,24
		нирки	0,79	1,075	136,08
		легені	0,25	4,612	1844,8
		шлунок з вмістом кишечник з вмістом	4,35 7,95	10,915 4,050	250,92 50,94

Таблиця 3

Вміст бромгексину в біологічному матеріалі, що піддався гнилісним змінам у залежності від термінів зберігання (середнє з 5 визначень)

Внесено бромгексину, мкг	Термін зберігання проби, діб	Виділено бромгексину, %
2000,0	1	59,7
2000,0	10	36,75
2000,0	20	19,05
2000,0	30	15,37
2000,0	40	11,92

10-кратний об'єм хлороформу або етанолу відповідно по відношенню до маси органу, який досліджували. Кількісне визначення та виявлення бромгексину та амброксолу у витяжках проводили, як описано нами раніше [1, 5]. Результати досліджень наведені в табл. 1 та табл. 2.

Для дослідження зберігання бромгексину та амброксолу в біологічному матеріалі використовували модельні суміші печінки трупа людини, яка загинула від травм, із препаратом. До 10 г подрібненої печінки додавали 1 мл водного розчину бромгексину або амброксолу, що містив 2000 мкг препарату, перемішували і залишали проби на зберігання при температурі 5°C на 1, 10, 20, 30 і 40 діб. Паралельно ставили контрольні досліди.

Після зазначених термінів зберігання бромгексин виділяли за допомогою розробленого нами методу ізолювання препарату хлороформом [5], а амброксол — за допомогою методу ізолювання 96% спиртом етиловим [5].

Виявлення бромгексину та амброксолу в отриманих витяжках із біологічного матеріалу проводили методом ТШХ [1, 5], а кількісне визначення — УФ-спектрофотометричним методом [1, 5].

Результати та їх обговорення

За результатами проведених досліджень і як свідчать дані табл. 1 та 2 встановлено, що при летальних отруєннях бромгексином та амброксолом найбільшу кількість бромгексину виявлено у шлунку з вмістом 81,7%, у кишечнику з вмістом 10,33%, у печінці — 3,51% та нирках — 2,37%; амброксолу — у шлунку з вмістом 46,2%, у кишеч-

Таблиця 4

Вміст амброксолу в біологічному матеріалі, що піддався гнилісним змінам у залежності від термінів зберігання (середнє з 5 визначень)

Внесено амброксолу, мкг	Термін зберігання проби, діб	Виділено амброксолу, %
2000,0	1	42,80
2000,0	10	32,73
2000,0	20	19,44
2000,0	30	16,92
2000,0	40	12,81

нику з вмістом 16,42%, у печінці — 14,53% та нирках — 4,03%.

Таким чином, при проведенні хіміко-токсикологічного дослідження бромгексину та амброксолу варто відбирати шлунок і кишечник із вмістом, печінку та нирки.

Слід відзначити, що недивлячись на те, що як об'єкти дослідження для бромгексину і амброксолу ми рекомендуємо брати легені та шлунок із вмістом, амброксол більше накопичується у легенях, а бромгексин — у шлунку з вмістом. Крім того, для амброксолу ми також рекомендуємо брати на дослідження печінку, що недоцільно робити для бромгексину через його незначну кількість.

Дані табл. 3 та 4 свідчать, що за допомогою хлороформу через 40 діб зберігання з біологічного матеріалу можна виділити біля 12% бромгексину та 13% амброксолу за допомогою 96% спирту етилового. При більш тривалому зберіганні біологічного матеріалу бромгексин та амброксол не виявлявся.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено розподіл бромгексину та його метаболіту амброксолу у внутрішніх органах отруєних щурів. Встановлено, що при летальних отруєннях бромгексином та амброксолом найбільшу кількість препаратів виявлено у шлунку з вмістом, у кишечнику з вмістом, у печінці та нирках.

2. Встановлено, що після 40-добового зберігання в біологічному матеріалі (тканині печінки) можна виділити до 12% бромгексину та до 13% амброксолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Полуян С.М., Костина Т.А. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2000. — №2(30). — С. 48-51.
2. Индияминов С.И., Коробкова Г.А., Бирюкова С.Ф. // *Суд.-мед. экспертиза*. — 1994. — №3. — С. 40-42.
3. Лоуренс Д.Р., Бенит Н.Н. *Клиническая фармакология*. — М.: Медицина, 1993. — Т. 2. — 460 с.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства. В 2-х т.* — Т. 1. Изд. 13-е, нов. — Х.: Торсинг, 1997. — 560 с.
5. Полуян С.М., Болотов В.В. // *Вісник фармації*. — 2003. — №1 (33). — С. 21-25.
6. *British Pharmacopoeia*. — London: HMFO, 1993. — P. 87.
7. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material, second edition. — London: The pharmaceutical press, 1986. — 1200 p.
8. Join Deephi // *J. Pharm. Sci.* — 1998. — Vol. 60, №4. — С. 238-241.
9. Niyogi S.K. // *J. Forens. Med.* — 1970. — Vol. 17, №2. — P. 20-41.

10. Niyogi S.K. // *J. Forens. Med.* — 1970. — Vol. 17, №2. — P. 72-95.

11. *The Merck index. An encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals. 12-th ed.* Susan Budavari, Editor. — Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & CO., Inc. Whitehouse Station, NJ, 1996. — P. 67, 228.

УДК 615.235:591.4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СОХРАНЯЕМОСТЬ БРОМГЕКСИНА И АМБРОКСОЛА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

С.М.Полуян, В.В.Болотов, А.А.Бурьян

Изучено распределение бромгексина и его метаболита амброксола в органах отравленных крыс. По результатам проведенных исследований установлено, что при летальных отравлениях бромгексином и амброксолом наибольшее количество бромгексина обнаружено в желудке с содержанием 81,7%, в кишечнике с содержанием 10,33%, в печени — 3,51% и почках — 2,37%; амброксола — в желудке с содержанием 46,2%, в кишечнике с содержанием 16,42%, в печени — 14,53% и почках — 4,03%. Установлено, что после 40-дневного сохранения в биологическом материале (ткани печени) с помощью метода изолирования хлороформом можно выделить до 12% бромгексина и до 13% амброксола с помощью 96% спирта этилового.

UDC 615.235:591.4

DISTRUBUTION AND STORAGE ABILITY OF BROMHEXINE AND AMBROXOL IN THE BIOLOGICAL MATERIAL

S.M.Poluyan, V.V.Bolotov, A.A.Buryan

The distribution of bromhexine and its metabolite ambroxol in the organs of the poisoned rats has been studied. The results of the investigations performed have shown that in the cases of lethal poisonings with bromhexine and ambroxol the greatest amounts of bromhexine were in the stomach with contents 81,7%, in the intestine with contents 10,33%, in the liver — 3,51% and kidneys — 2,37%; the greatest amounts of ambroxol were in the stomach with contents 46,2%, in the intestine with contents 16,42%, in the liver — 14,53% and kidneys 4,03%. It has been proven that after 40-days storage in the biological material (the tissue of the liver) one can isolate up to 12% of bromhexine by the isolation method with chloroform and 13% of ambroxol by 96% ethanol.

Довідник “ВФ”

Вышло из печати учебное пособие

Сборник тестов по органической химии:

Учеб. пособие для студ. вузов / В.П.Черных, И.С.Гриценко, Л.А.Шемчук, Т.А.Колесникова, Л.М.Шемчук, Т.В.Шпичак, З.И.Коваленко, В.Д.Горячий, И.В.Орленко, Л.И.Боряк, И.Л.Старчикова, И.Е.Былов, Я.Ю.Якунин, О.А.Бризицкая, К.М.Сытник. Под ред. В.П.Черных. — Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2005. — 376 с.

В сборнике представлено 1260 тестов по всем разделам органической химии, предусмотренным программой, приведены ответы и список рекомендованной литературы. Каждая тема охватывает весь спектр вопросов от строения и номенклатуры до качественных реакций отдельных классов и идентификации отдельных представителей класса. Приведены тесты по основным разделам теоретической химии, механизмам реакций, наиболее важным определениям и понятиям.

Для студентов и преподавателей высших учебных заведений, изучающих органическую химию.