

О. М. Щербина

(Львівський державний університет безпеки життєдіяльності)

ЗАСТОСУВАННЯ ОПТИЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТОКСИКАНТІВ

Вступ: Серед лікарських препаратів, які проявляють антидепресивну дію, широке застосування має сиднокарб. Він використовується в психіатрії, в наркологічній практиці призначається хворим з хронічним алкоголізмом, в педіатрії – дітям при захворюванні центральної нервової системи. При передозуванні проявляє токсичну дію і може бути причиною отруєнь. Тому необхідно мати експрес-методику його аналізу чутливі і надійні.

Мета: Розробити методику спектрофотометричного аналізу сиднокарбу в УФ-ділянці спектра, придатну для його швидкого виявлення в розчинах і таблетках.

Метод: Метод УФ спектрофотометрії.

Результати: Запропонована методика ідентифікації лікарського препарату антидепресивної дії сиднокарбу методом молекулярної абсорбційної спектроскопії в УФ-ділянці спектра. Вибрані оптимальні умови для розробки методики аналізу. Вивчений характер спектрів в різних розчинниках (неорганічних і органічних) в кислому, лужному і нейтральному середовищах. Визначені максимуми світлопоглинання, розрахований молярний і питомий коефіцієнти світлопоглинання в усіх досліджуваних розчинниках за якими можна проводити його кількісне визначення. Розроблена методика застосована для ідентифікації сиднокарбу в таблетках.

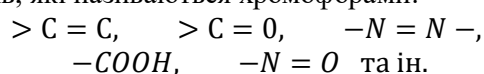
Висновки: Опрацьована методика дає можливість швидко і надійно проводити ідентифікацію сиднокарбу в розчинах і таблетках методом УФ-спектрофотометрії в ближній ділянці спектра. Визначені максимуми світлопоглинання, молярний і питомий коефіцієнти в таких розчинниках: калій гідроксид, нітратна кислота, вода, дихлоретан, етанол і фосфатний буферний розчин. Встановлено, що сиднокарб має дві смуги вбирання в кислому, лужному і нейтральному середовищах, а також в органічних розчинниках. В довгохвильовій ділянці спектра спостерігається гіпохромний ефект (зменшення інтенсивності поглинання) в усіх перерахованих розчинниках. Визначені молярний і питомий коефіцієнти світлопоглинання, які дають можливість проводити кількісне визначення сиднокарбу в різних об'єктах.

Ключові слова: спектрофотометрія, УФ-ділянка, якісний і кількісний аналіз, сиднокарб, розчини, таблетки.

Постановка проблеми. Оптичні методи аналізу засновані на взаємодії електромагнітного випромінювання з атомами або молекулами досліджуваної речовини в певному діапазоні довжин хвиль. Енергія випромінювання, яка визначається довжиною хвилі або частотою випромінювання, дає інформацію про природу речовини, а інтенсивність світла – про її кількісний вміст. В оптичних методах використовують різні ділянки спектра: рентгенівське випромінювання, вакуумна ультрафіолетова (УФ), видима, інфрачервона (ІЧ) і мікрохвильова ділянки аж до радіохвильової. Такому широкому діапазону енергій відповідають різні механізми взаємодії з речовиною, тобто виникнення сигналу має різну природу. Теоретично обґрунтованим принципом класифікації спектрофотометричних методів є їх поділ на методи атомної і молекулярної спектроскопії,

коли відповідальними за виникнення сигналу є атоми або молекули досліджуваної речовини.

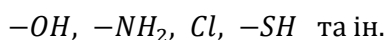
З практичної точки зору для дослідників найбільш зручна робота в УФ-, видимій і ІЧ-ділянках спектра. Молекулярна спектроскопія (спектроскопія) в УФ- і в видимій ділянках спектра заснована на поглинанні випромінювання оптичного діапазону 200-800 нм і пов'язана з електронним переходом валентних електронів. Це основа спектрофотометричного аналізу [1]. Його застосовують для визначення як неорганічних, так і органічних сполук. Для ідентифікації органічних сполук може бути використане їх власне випромінювання в УФ-ділянці, зумовлене наявністю в органічних сполуках специфічних груп атомів, які називаються хромофорами:



Інформація про автора:

Щербина Ольга Миколаївна, канд. фарм. наук, доцент
Львівський державний університет безпеки життєдіяльності
olga15101937@gmail.com

Крім хромофорних груп в молекулах речовин можуть бути ауксохромні групи. Вони не поглинають світло, але якщо будуть приєднані до хромофора, то змінюють як довжину хвилі максимуму поглинання, так і інтенсивність світлопоглинання. До числа ауксохромів відносяться:



Зміщення смуг поглинання в сторону більш довгих хвиль називається батохромним зсувом, а в сторону більш коротких – гіпсохромним. Збільшення інтенсивності світлопоглинання називається гіперхромним ефектом, а зниження – гіпохромним. Ділянка довжин хвиль 200-360 нм відповідає невидимій УФ-ділянці, а 360-760 нм – видимій.

Кожна речовина залежно від молекулярної будови характеризується власним спектром поглинання. Поглинання світла (оптична густина, екстинція) позначається буквою A і визначається за формулою:

$$A = \lg \frac{I_0}{I} = -\lg T$$

де: T – пропускання світла; I – інтенсивність світла, яке пройшло через розчин; I_0 – інтенсивність світла, яке падає на розчин.

Ділянка інтенсивного поглинання випромінювання називається смугою поглинання, а сукупність смуг являє собою спектр поглинання сполуки. Спектр поглинання – це крива залежності світлопоглинання речовини (A) від довжини хвилі (λ) або хвильового числа (ν), см^{-1} . Якщо коефіцієнт пропорційності (K) відноситься до 1М розчину, то в формулу $A = K \cdot C \cdot L$ замість K підставляють величину молярного коефіцієнта світлопоглинання (ε)

$$\varepsilon = \frac{A}{C \cdot l}$$

де: A – оптична густина; C – концентрація речовини в молях;

l – товщина рідини в кюветі, мм

Якщо концентрація виражена в грамах на 100 мл розчину, то користуються питомим коефіцієнтом світлопоглинання ($E_{1\text{см}}^{1\%}$)

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot l}$$

Концентрацію речовини визначають за формулами:

$$C = \frac{A}{\varepsilon \cdot l}; \quad C = \frac{A}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l}$$

Предметом наших досліджень став препарат антидепресивної дії «Сиднокарб». Антидепресанти (психостимулятори) – це лікарські препарати, що здатні усувати депресію, якою щорічно страждають мільйони людей. *Depressio* – пригнічений психічний стан. Легка депресія (поганий настрій) і важка (погіршення пам'яті, відсутність емоцій, загальмованість рухів) пов'язані

з низьким вмістом в головному мозку моноамінів. Психостимулятори (психотоніки, психоаналептики) також визначають як групу препаратів, які підвищують розумову і фізичну працездатність, настрій, прилив сили, ейфорію, які усувають відчуття стомленості і голоду. Інша назва цієї групи – допінги.

Актуальність дослідження. На сьогодні психостимулятори застосовуються не лише для лікування психічних захворювань, але і в різних галузях професійної діяльності де необхідна довга і безперервна підтримка працездатності на високому рівні або необхідно швидко мобілізувати ресурси організму. Наприклад, управління військовою технікою, комп'ютеризація, великі фізичні і емоціональні навантаження, праця в екстремальних умовах (ліквідація наслідків аварій і катастроф, праця в районах збройних конфліктів) створюють підвищений ризик формування психоемоціональних розладів [2,3]. В зв'язку з цим стає актуальним пошук можливих засобів і методів розширення резервів адаптації психічної діяльності людини, яка володіє великими об'ємами інформації в умовах дефіциту часу. Для збереження і підвищення працездатності і адаптації до екстремальних умов діяльності можуть бути використані психостимулятори мобілізуючої дії, які затримують розвиток нервово-психічної втоми і продовжують період ефективної діяльності. Наприклад, біля половини населення земної кулі в тій чи іншій мірі використовують харчовий кофеїн в якості стимулятора розумової діяльності, хоча він має багаточисленні побічні і навіть токсичні ефекти [3].

В психіатрії широко застосовується лікарський засіб сиднокарб, який відносять до токсичних речовин (список А). Синонім – мезокарб, діюча речовина мезокарб, виробник «Фармакон» (Росія). Враховуючи ризик отруєнь при передозуванні, ненадійному зберіганні, лікарських помилок, незаконних лікуваннях, насильницьких отруєннях тощо, необхідно мати чутливі, надійні і доступні методи аналізу токсикантів.

Аналіз досліджень і публікацій. При експертних аналізах зустрічаються суміші, у склад яких часто входить два і більше лікарських препарати цієї групи. Аналіз складних сумішей вимагає розділення їх на окремі складові частини і ідентифікацію кожного інгредієнта. Описано розділення 10 антидепресантів (в тому числі сиднокарбу) методом молекулярної рідинної хроматографії на хроматографі «Перкін Елмер» (США), детектор УФ [4]. Розділена велика група антидепресантів методом гель-хроматографії на сефадексі G-25 (50-150мк) [5]. Ідентифікація сиднокарбу проводилась також спектральним методом в обмеженій кількості розчинників [6], методом обернено-

фазової рідинної хроматографії [7], методом протонного магнітного резонансу [8], методом газорідинної хроматографії [9]. Описано кількісне визначення сиднокарбу методом обернено-фазової рідинної хроматографії [10]. Огляд описаних методів аналізу сиднокарбу свідчить про те, що досі відсутня методика спектрофотометричного аналізу сиднокарбу, а його спектральні характеристики вивчені недостатньо.

Мета роботи. Розробити методику спектрофотометричного аналізу сиднокарбу, вивчити характер спектрів в різних розчинниках і при різних рН середовища, вибрати оптимальні умови для розробки методик ідентифікації сиднокарбу методом УФ-спектрофотометрії в розчинах і таблетках.

Виклад основного матеріалу. Сиднокарб (N – феніл карбамоїл – 3 – (β – фенілізопропіл) сиднонімін), $C_{18}H_{18}N_4O_2$, М.м. 322,36, темп. плав. 131-132°C, випускається в таблетках (5, 10, 25 мг в одній таблетці), розчинний в метанолі, хлороформі, частково в ацетоні, мало в воді [11]. Сиднокарб в психіатрії фактично витиснив фенамін завдяки меншій токсичності, у нього стимулююча дія розвивається повільніше, продовжується довше, не викликає сильної ейфорії і рухового збудження, артеріальний тиск не підвищується. В наркологічній практиці сиднокарб призначають хворим хронічним алкоголізмом в період депресії [11], в педіатрії – дітям при захворюванні центральної нервової системи [12].

Для проведення аналізу препарат перекристалізовували та розчиняли в етанолі. З цього розчину виготовляли серію розчинів, які вміщували 20 мкг/мл сиднокарбу в різних розчинни-

ках: 0,1н. розчині калій гідроксиду (рН 11,8), 0,2н. розчині нітратної кислоти (рН 1,8), воді (рН 5,9), фосфатному буферному розчині (рН 7,6), дихлоретані, етанолі, ацетатному буферному розчині (рН 4,6) і ацетатній кислоті (рН 2,5). Визначення оптичної густини цих розчинів проводили за допомогою спектрофотометра СФ-26, кювета 10 мм в діапазоні довжин хвиль від 220-350 нм через кожні 5 нм, а в максимумі поглинання – через 1 нм. Для розрахунку молярного і питомого коефіцієнтів ми готували серію розчинів з різною концентрацією, вимірювали світлопоглинання кожного розчину і розраховували середні значення відповідних коефіцієнтів за формулами, наведеними вище.

Одержані дані використовували для побудови спектрів вбирання. Є декілька способів їх зображення. В одних випадках на осі абсцис відкладають хвильове число (ν), а на осі ординат – молярний коефіцієнт світлопоглинання (ϵ). В інших випадках, коли на одній спектральній кривій необхідно показати інтенсивності вбирання світла, які значно відрізняються одна від одної, користуються логорифмічною шкалою ($\lg \epsilon$). Логорифмічний графік чітко показує різницю в інтенсивності смуг вбирання, але при такому зображенні спектрів втрачається ряд інших деталей [1]. В нашій роботі спектри вбирання світла наведені в координатах: довжина хвилі (λ) – оптична густина (А). УФ спектри сиднокарбу в різних розчинниках наведені на малюнку 1, їх максимуми – в таблиці 1, а коефіцієнти – в таблиці 2.

Таблиця 1

Залежність світлопоглинання розчинів сиднокарбу від природи розчинників і рН середовища

з/п	Розчинники	Максимуми світлопоглинання
1.	0,1н. розчин калій гідроксиду (рН 11,8)	254-256, 329-331
2.	0,02н. розчин нітратної кислоти (рН 1,8)	236-238, 295-296
3.	вода (рН 5,9)	254, 330-331
4.	фосфатний буферний розчин (рН 7,6)	253-254, 327-330
5.	дихлоретан	261-263, 346-348
6.	етанол	257, 334-336
7.	ацетатний буферний розчин (рН 4,6)	осад
8.	ацетатна кислота (рН 2,5)	осад

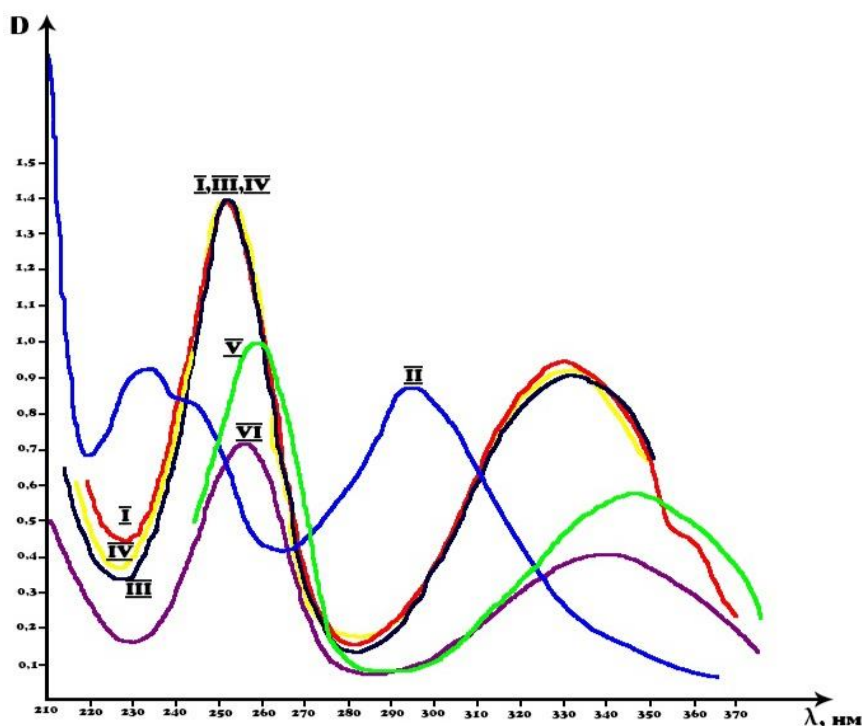


Рисунок 1– Спектри вбирання сиднокарбу в: I – 0,1н. розчині калій гідроксиду; II – 0,02н. розчині нітратної кислоти; III – воді; IV – фосфатному буферному розчині; V – дихлоретані; VI – етанолі

Таблиця 2

Молярний і питомий коефіцієнти світлопоглинання сиднокарбу

Розчинники	λ макс., нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	ε	$\lg \varepsilon$
0.1н. розчин калій гідроксиду (рН 11,8)	254	700	22568	4,3536
0,02н. розчин нітратної кислоти (рН 1,8)	237	455	14669	4,1665
вода (рН 5,9)	254	700	22568	4,3536
фосфатний буферний розчин (рН 7,6)	254	700	22568	4,3536
дихлоретан	260	490	15778	4,1978
етанол	257	715	23051	4,3626

Результати, наведені на рисунку 1 і в таблицях 1,2, дозволяють зробити висновок, що сиднокарб має дві смуги вбирання в кислому, лужному і нейтральному середовищах, а також в органічних розчинниках. Другий максимум світлопоглинання в усіх перерахованих в таблиці розчинниках батохромно зміщений, а в деяких розчинниках з гіпохромним ефектом.

Для ідентифікації речовин в методі УФ-спектрофотометрії записують спектр поглинання досліджуваної речовини в різних розчинниках і порівнюють отримані дані з такими ж спектрами речовин відомого складу. Якщо вони збігаються, а їхні максимуми збігаються, то роблять висновок про ідентичність хімічного складу і будови цих сполук.

Ідентифікація сиднокарбу в таблетках. За зовнішнім виглядом таблетки сиднокарбу круглі, білі, вкриті оболонкою. Їх ідентифікацію проводили

за збігами максимумів поглинання УФ спектрів з витяжок досліджуваних таблеток і розчину стандартного взірця. При використанні опрацьованої методики УФ- спектрофотометричного аналізу сиднокарбу таблетки розтирали і готували витяжки з етанолу. Витяжки фільтрували і знімали спектр в УФ-ділянці. Одержані фільтрати при спектрофотометрії в ділянці від 220-350 нм мали два максимуми при 257 ± 2 нм і при 335 ± 2 нм. Положення максимумів повністю збігалося з максимумами, які були одержанні при спектрофотометрії розчинів стандартного взірця, що свідчить про їх ідентичність.

Для кількісного визначення сиднокарбу в розчинах вимірювали оптичну густину досліджуваного розчину у відповідному розчиннику при довжині хвилі, при якій був розрахований питомий коефіцієнт світлопоглинання і за формулою: $C = \frac{A}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l}$ розраховували концентрацію речовини.

Висновки

1. Вивчені спектральні характеристики сиднокарбу в УФ-ділянці спектра в ряді розчинників і при різних рН середовища.

2. Одержані дані використані для розробки методики ідентифікації сиднокарбу в таблетках.

3. Запропонована методика спектрофотометричного визначення придатна для кількісного визначення сиднокарбу в досліджуваних об'єктах.

Список літератури:

1. Штерн Э., Тиммонс К. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. М. Мир. 1974. 296 с.

2. Бобков Ю.Г., Виноградов В.А., Катков В.Ф. Фармакологическая коррекция утомления. М. Медицина. 1984. 208 с.

3. Васильев П.В., Глод Г.Д., Сытник С.И., Фармакология в авиационной медицине. Справочник авиационного врача. М. Воздушный транспорт. 1993. Кн. II. С.148-160.

4. Щербина О.М., Розділення антидепресантів методом молекулярної рідинної хроматографії. *Фармацевтичний журнал*. 1980. №4. С.69-70.

5. Щербина О.М. Розподіл антидепресантів методом гель-хроматографії. Повідомлення III. *Фармацевтичний журнал*. 1982. №4. С.69-70.

6. Методы идентификации лекарственных препаратов / Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Митченко Ф.А. и др. К.: Здоров'я. 1979. С.71, 160, 214.

7. Щербина О.Н., Яшин Я.И., Аратскова А.А. Применение жидкостной хроматографии для разделения и идентификации сиднофена, сиднокарба и азафена. *Известия академии наук Грузинской ССР. Серия химическая*. Тбилиси. 1983, Т.9. №1. С.78-80.

8. Ідентифікація хлорацизину, сиднокарбу і фторацизину методом протонного магнітного резонансу / Щербина О.М., Федущак Н.К., Сахаров С.Г., Старчевський Н.К. *Фармацевтичний журнал*. 1984. №5. С.45-47.

9. Щербина О.М., Старчевський Н.К. Аналіз антидепресантів методом газорідинної хроматографії. Повідомлення II. *Фармацевтичний журнал*. 1985. №1. С.65-67.

10. Щербина О.М., Аратскова А.А., Яшин А.І. Кількісне визначення сиднофену, сиднокарбу, азафену та індопану методом обернено-фазової рідинної хроматографії. *Фармацевтичний журнал*. 1984. №3. С.63-65.

11. Альтшулер Р.А., Машковский М.Д., Рошчина Л.Ф. Сиднокарб – новый стимулятор центральной нервной системы. *Фармакология и токсикология*. 1978. №1. С.18-22.

12. Линка З. Опыт применения сиднокарба в детской психиатрии. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1975. №2. С.278-280.

References:

1. Stern E., Timmons K. Electronic absorption spectroscopy in organic chemistry. M. Mir 1974 296p.

2. Bobkov Yu.G., Vinogradov V.A., Katkov V.F. Pharmacological correction of fatigue. M. Medicine. 1984. 208 p.

3. Vasiliev P., Glad G.D., Sytnik S.I., Pharmacology in aviation medicine. Aviation Doctor's Guide. M. Air transport. 1993. Kn. II. P.148-160.

4. Shcherbyna O.M., Distribution of antidepressants by molecular liquid chromatography. *Pharmacopoeia journal*. 1980. №4. P.69-70.

5. Shcherbina O.M. Distribution of antidepressants by gel chromatography. Message III. *Pharmaceutical Journal*. 1982. No. 4. P.69-70.

6. Methods of identification of medicinal products / Maksyutina N.P., Kagan F.E., Mitchenko F.A. and other K.: Health. 1979. p.71, 160, 214.

7. Shcherbyna O.N., Yashin Y.I., Aartsikova A.A. Application of liquid chromatography for the separation and identification of sinodofen, sidnokarba and azafen. *Proceedings of the Academy of Sciences of the Georgian SSR. Chemical series*. Tbilisi 1983, T.9. №1 P.78-80.

8. Identification of chloratzysin, syndocarb and fluoroacysin by proton magnetic resonance method / Shcherbyna O.M., Fedushchak N.K., Sakharov S.G., Starchevsky N.K. *Pharmaceutical Journal*. 1984. №5. P. 45-47.

9. Shcherbyna O. M., Starchevsky N.K. Analysis of antidepressants by gas-liquid chromatography. Message II. *Pharmaceutical Journal*. 1985. №1. P.65-67.

10. Shcherbyna O.M., Aartsikova A.A., Yashin A.I. Quantitative determination of sinodofen syndocarb, azafen and indopan by reverse-phase liquid chromatography. *Pharmaceutical Journal*. 1984, No. 3. P.63-65.

11. Altshuler R.A., Mashkovsky M.D., Roshchina L.F. Sidnokarb – a new stimulant of the central nervous system. *Pharmacology and Toxicology*. 1978. No. 1. Pp. 18-22.

12. Linka Z. The experience of using syndokarb in child psychiatry. *Journal of Neuropathology and Psychiatry*. 1975. №2. P.278-280.

APPLICATION OF OPTICAL METHODS OF ANALYSIS FOR DETERMINATION OF TOXICANCES

Introduction: Among medicines which exhibit antidepressant effect, Sydnocarb is widely used. It is used in psychiatry, in narcological practice it is prescribed to patients with chronic alcoholism, in pediatrics – children with diseases of the central nervous system. In case of overdose, it has a toxic effect and may be the cause of poisoning. Therefore, it is necessary to have the express methods of its analysis sensitive and reliable.

Purpose: To develop a method of spectrophotometric analysis of a siderine in the UV region of a spectrum suitable for its rapid detection in solutions and tablets.

Methods: UV spectrophotometry method.

Results: The method of identification of a drug of antidepressant action of Sydnocarb is proposed by the method of molecular absorption spectroscopy in the UV region of the spectrum. Selected optimal conditions for the development of analysis techniques. The character of spectra in various solvents (inorganic and organic) in acid, alkaline and neutral media is studied. The maxima of light absorption are determined, molar and specific light absorption coefficients are calculated in all the solvents studied, by which it can be quantified. The developed method is used to identify the syndocard in tablets.

Conclusion: The elaborated procedure enables to quickly and reliably identify the Sydnocarb in solutions and tablets by the method of UV spectrophotometry in the near-range region of the spectrum. The maxima of light absorption, molar and specific coefficients in such solvents are determined: potassium hydroxide, nitric acid, water, dichloroethane, ethanol and phosphate buffer solution. It has been established that Sydnocarb has two stripes of dressing in acidic, alkaline and neutral media, as well as in organic solvents. In the long-wave region of the spectrum, a hypochromic effect (decrease in absorption intensity) is observed in all of these solvents. The molar and specific coefficients of light absorption are determined, which make it possible to carry out the quantitative determination of the sidecar in various objects.

Keywords: spectrophotometry, UV-ray, qualitative and quantitative analysis, Sydnokarb, solutions, tablets.