

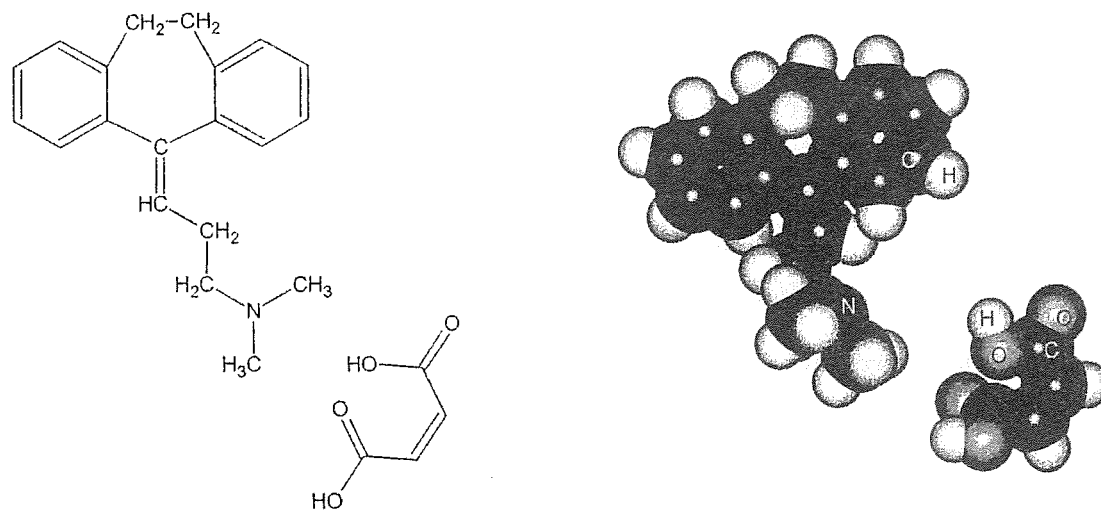
І.О. Щербина (Управління охорони здоров'я м. Львова), А.О. Бедзай (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького), О.М. Щербина, к.фарм.н., доцент, Б.М. Михалічко, д.хім.н., професор (Львівський державний університет безпеки життєдіяльності)

ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДАМІЛЕНУ МАЛЕЇНАТУ

Спираючись на результати квантово-хімічних обчислень встановлено найбільш вірогідну форму існування антидепресанту 5-(3-диметиламінопропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептен малеїнату (дамілен малеїнату). Розроблена методика фотоелектроколориметричного визначення дамілен малеїнату за реакцією з тропеоліном 00. Визначено нижню границю виявлення дамілен малеїнату: 10 мкг препарату в 5,5 мл кінцевого об'єму; похибка методу складає $\pm 2,8\%$.

Ключові слова: антидепресанти, дамілен малеїнат (5-(3-диметиламінопропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептен малеїнату), фотоелектроколориметрія

Дамілен малеїнат (5-(3-диметиламінопропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептен малеїнат) – білий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, розчиняється в спирті [1]. Будову цієї сполуки у вигляді адукту дамілену з малеїновою кислотою показано на схемі:



5-(3-диметиламінопропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептен малеїнат

Дамілен малеїнат застосовується в медицині як антидепресант. За структурою діючої речовини він не відрізняється від амітриптиліну, який є 5-(3-диметиламінопропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептен гідрохлоридом, а не малеїнатом [2]. Зважаючи на те, що дамілен малеїнат є адуктор аміну і кислоти (див. графічну схему молекули) та його важливість як фармакологічної речовини, виникає важливе питання, в якій формі існує цей адукт – в йонній, чи молекулярній. Для вирішення цього питання нами були виконані квантово-хімічні обчислення енергетичного стану йонної та молекулярної форм дамілен малеїнату та розподілу ефективних зарядів на атомах. Квантово-хімічні обчислення здійснювали напівемпіричним методом (СУП ЛАКО – МО) в наближенні ZINDO/1 [3]. З цією метою будували одиничний фрагмент молекули 5-(3-диметиламінопропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептену (рис. 1, а) та катіону 5-(3-диметиламонійпропіліден)-10,11-дигідродibenзоциклогептену (рис. 1, б). Ефективні заряди на атомах обчислювали з

оптимізацією геометрії заданих одиничних фрагментів. Розподіл зарядів на атомах приведений на рис. 1. Загальна енергія молекулярної форми дамілену складає 409912,6 кДж/моль, тоді як для катіонної форми це значення становить 411501,0 кДж/моль. Це дає нам підстави стверджувати, що катіонна форма існування дамілену є переважаючою, що й пояснює добру розчинність дамілену малеїнату в полярних розчинниках.

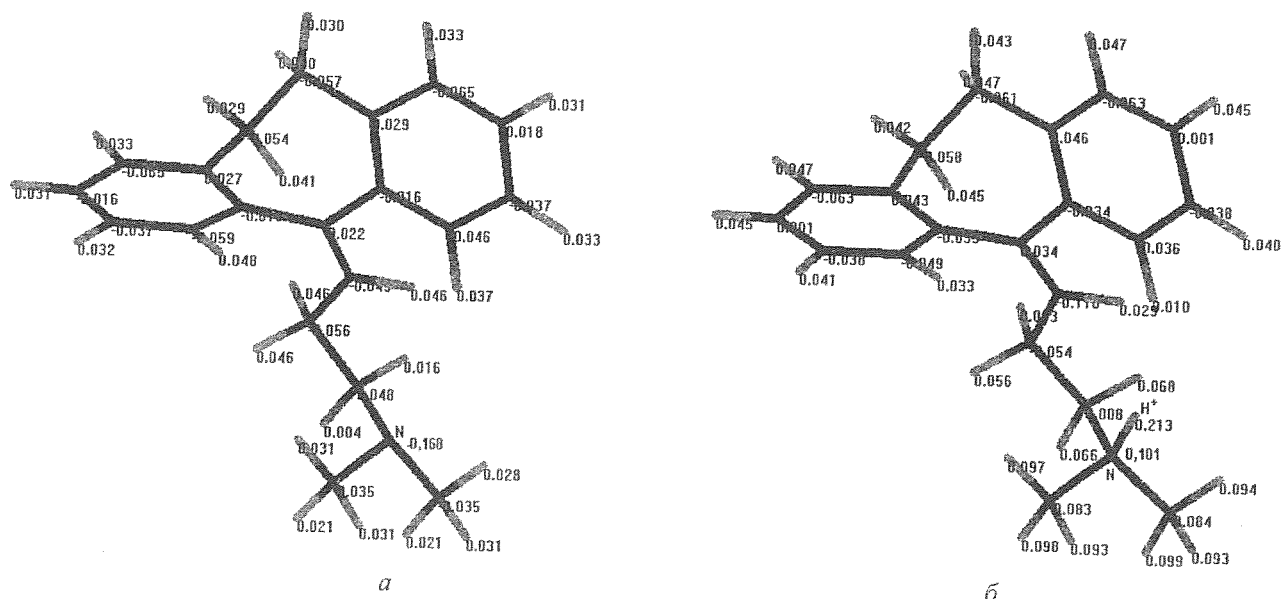


Рис. 1. Розподіл ефективних зарядів на атомах (у електричних одиницях заряду) в молекулярній (а) і катіонній (б) формах дамілену

Дамілен малеїнат належить до списку Б і тому може мати токсичну дію [1]. Зауважимо, що смертельні дози антидепресантів для дорослих і дітей відповідно становлять 2,5 г і 0,35 г [4]. Беручи до уваги судово-хімічне значення дамілену малеїнату необхідно використовувати високочутливі і швидкі методи його аналізу. У зв'язку з цим виникла потреба у розробці доступної і швидкої методики аналізу дамілену малеїнату.

В літературі відомі методи гель-хроматографії [5], рідинної хроматографії [6, 7] та газо-рідинної хроматографії [8, 9] для аналізу дамілену малеїнату.

Метою праці є розроблення методики кількісного визначення дамілену малеїнату за реакцією з тропеоліном 00. Після підбирання умов одержання інтенсивного та стійкого забарвлення, підбирання світлофільтру, робочої довжини чарунки нами була запропонована така методика фотоелектроколориметричного визначення дамілену малеїнату.

Методика фотоелектроколориметричного визначення дамілену малеїнату: в ділильні лійки вносили від 0,01 до 0,12 мл (10 – 120 мкг) спиртового розчину дамілену малеїнату та додавали 9 мл ацетатного буферного розчину (рН 4,6), 5 мл 0,1% водного розчину тропеоліну 00 і 5 мл хлороформу. Вміст ділильних лійок збовтували впродовж 5 хв. Після розділення хлороформної і водної фаз, відділяли хлороформну витяжку. Водну фазу повторно двічі збовтували з новими порціями хлороформу (по 5 мл). Хлороформні витяжки об'єднували і брали з них 5 мл розчину, додаючи 0,5 мл 1% розчину концентрованої сульфатної кислоти в метиловому спирті. Розчин набував фіолетово-рожевого забарвлення. Оптичну густину (D) цього розчину вимірювали використовуючи фотоелектроколориметр ФЕК-56 М, світлофільтр № 6, товщина чарунки 10 мм. Розчином порівняння слугувала суміш, яку отримували змішуванням всіх реактивів, окрім розчину дамілену малеїнату.

Ацетатний буферний розчин (рН 4,6) готували так: до 108,9 мл 1 н. розчину ацетатної кислоти, додавали 50 мл 1н. розчину натрій гідроксиду та доводили розчин водою до 500 мл [10].

Кількість дамілен малеїнату визначали за результатами фотоелектроколориметричного експерименту, значення яких відкладали на калібрувальний графік (рис. 2). Для його побудови виконували серію дослідів: в ділильні лійки вносили 0,01; 0,02; 0,03; 0,05; 0,07; 0,10; 0,12 мл стандартного розчину дамілен малеїнату (в 1 мл містився 1 мг препарату). В кожну з цих ділильних лійок вносили по 9 мл ацетатного буферного розчину (рН 4,6), 5 мл 0,1% водного розчину тропеоліну 00 та 5 мл хлороформу, після чого виконують ті самі дії, про які йшлося вище. Числові значення проведених дослідів зведено в таблицю.

Таблиця

Залежність оптичної густини забарвлених розчинів від вмісту дамілен малеїн ату

| Кількість дамілен малеїнату в мкг (С) | Оптична густина (D) (усереднене значення 5 дослідів) |
|---------------------------------------|---|
| 10 | 0,05 |
| 20 | 0,10 |
| 30 | 0,17 |
| 50 | 0,30 |
| 70 | 0,44 |
| 100 | 0,62 |
| 120 | 0,75 |

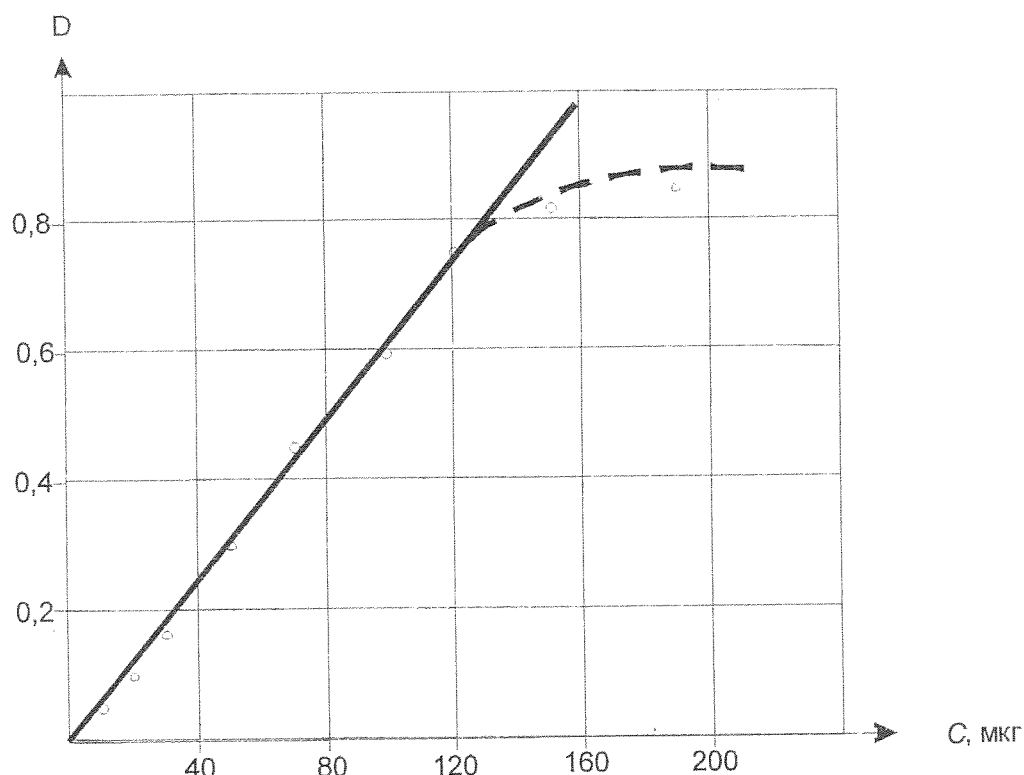


Рис. 2. Калібрувальний графік для фотоелектроколориметричного визначення дамілен малеїнату

Запропонована методика визначення дамілен малеїнату є придатною для аналізу препарату, виділеного із крові та сечі. Проведені дослідження засвідчують, що фотоелектроколориметричний аналіз дамілен малеїнату має нижню і верхню границі визначення від 10 до 120 мкг в 5,5 мл кінцевого об'єму (нижній поріг – 10 мкг дамілен малеїнату в 5,5 мл кінцевого об'єму). Похибка визначення складає $\pm 2,8\%$.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Машковський М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковський. – М.: Медицина, 1987. – Ч.1. – С. 97.
2. Германс С. К. Трициклическое антидепрессивное средство дамилен малеинат / С. К. Германс // Хим. фарм. журнал. – 1974, № 9. – С. 60-62.
3. Хигаси К. Квантовая органическая химия / К. Хигаси, Х. Баба., А. Рембаум. – М.: Мир, 1967. – 379 с.
4. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – М.: Химия, 1979. – 312 с.
5. Справочник врача скорой и неотложной помощи. Изд. 3-е. – К.: Вища школа, 1979. – 222 с.
6. Щербина О. М. Розподіл антидепресантів методом гелі-хроматографії / О. М. Щербина // Фарм. журнал. – 1982, №4. – С. 69-70.
7. Щербина О. Н. Разделение и идентификация мелипрамина и дамилена малеината молекулярной жидкостной хроматографией / О. Н. Щербина, А. А. Аратскова, Л. В. Тарасова, Я. И. Яшин // Фармация. – 1983, №3. – С. 46-47.
8. Щербина О. М. Кількісне визначення дамилену малеїнату, меліпраміну і фторацізіну методом рідинної хроматографії / О. М. Щербина // Фарм. журнал. – 1983, № 6. – С. 40-42.
9. Щербина О. М. Аналіз антидепресантів методом газорідинної хроматографії / О. М. Щербина, М. К. Старчевський, В. П. Крамаренко // Фарм. журнал. – 1984, № 2. – С. 45-48.
10. Щербина О. М. Аналіз антидепресантів методом газорідинної хроматографії / О. М. Щербина, М. К. Старчевський // Фарм. журнал. – 1985, № 1. – С. 65-67.

И.А. Щербына, А.А. Бедзай, О.Н. Щербына, к.фарм.н., доц., Б.М. Мыхаличко, д.х.н., проф.

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДАМИЛЕНА МАЛЕИНАТА

Базируясь на результатах квантово-химического расчета определено наиболее вероятную форму существования антидепрессанта 5-(3-диметиламинопропилиден)-10, 11-дигидродибензоциклогептен малеината (дамилен малеината). Разработана методика фотоэлектроколориметрического определения дамилен малеината по реакции с тропеолином 00. Установлено нижнюю границу определения дамилен малеината: 10 мкг препарата в 5,5 мл конечного объема; погрешность метода составляет + 2,8 %.

Ключевые слова: антидепрессанты, дамилен малеинат (5-(3-диметиламинопропилиден)-10, 11-дигидродибензоциклогептен малеинат), фотоэлектроколориметрия

I.O. Shcherbyna, A.O. Bedzay, O.M. Shcherbyna, Candidate of Science (Pharmacy), Docent, B.M. Mykhalichko, Doctor of Science (Chemistry), Professor

EXTRACTION AND PHOTOMETRIC DEFINITION OF DAMILENUM MALEATE

The most probable shape of antidepressant existence 5-(3-dimethylaminopropylidene)-10, 11-dihydrodibenzocycloheptene maleate (Damilenum maleate) was founded basing on the results determination of quantum-chemical calculation. The methodology of application photoelectrocolorimetric of definition Damilenum maleate on reacting with a tropeolin 00 is designed. Damilenum maleate is established a low bound of definition: 10 mkg of a drug in 5,5 mls final volume; the inaccuracy of a method compounds + 2,8 %.

Key words: energizer, Damilenum maleate (5-(3-dimethylaminopropylidene)-10, 11-dihydrodibenzocycloheptene maleate), photoelectrocolorimetric