

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

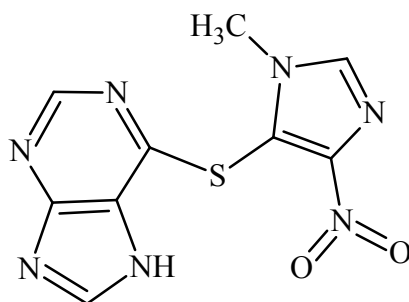
## УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ РОЗЧИНІВ АЗАТІОПРИНУ ТА ФТОРАЦИЗИНУ

Наведені спектральні характеристики розчинів азатіоприну і фторацизину в УФ-ділянці спектра в різних розчинниках; експериментально визначені максимуми світлопоглинання, обчислені питомий і молярний коефіцієнти світлопоглинання, які можуть бути використані для кількісного аналізу вказаних антидепресантів. Отримані ж результати експерименту використовують для якісного аналізу цих антидепресантів в розчинах, лікарських формах і об'єктах біологічного походження.

**Ключові слова:** азатіопрін і фторацизин, антидепресанти, УФ-спектрофотометрія.

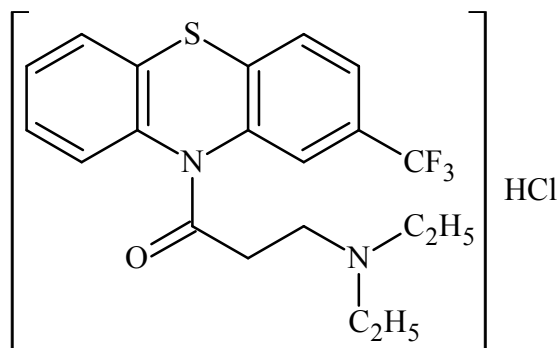
**Вступ.** Серед різноманітних хімічних речовин, які широко продукуються фармацевтичною промисловістю для медичної галузі, є антидепресанти. До них належать азатіопрін і фторацизин, які застосовуються в медичній практиці для лікування хворих, що перебувають в стані депресії. Втім ці антидепресанти можуть мати токсичну дію на організм людини, особливо при тривалому вживанні препарату чи передозуванні [1, 2]. Нижче подаємо деякі фізико- та стереохімічні характеристики цих антидепресантів.

Азатіопрін (імуран) – 6-[(1-метил-4-нітро-1*H*-імідазол-5-іл)сульфаніл]-7*H*-пурін



порошок жовтуватого кольору, малорозчинний у воді, добре розчинний в лугах, не розчинний в хлороформі і спиртах. Температура розкладання 241–248°C,  $M(C_9H_7N_7SO_2) = 277,26$  г/моль.

Фторацизин – 3-(диетиламіно)-1-[2-(трифлуорометил)-10*H*-фенотіазин-10-іл]пропан-1-он гідрохлорид



білий кристалічний порошок з ледь кремовим відтінком, малорозчинний у воді, добре розчинний в етанолі, хлороформі, метанолі. Температура топлення 163–166°C,  $M(C_{20}H_{21}N_2SF_3O \cdot HCl) = 430,95$  г/моль.

Зважаючи на те, що азатіоприн і фторацизин широко застосовують у медицині, але їх безконтрольне використання (наприклад передозування) може мати небажані наслідки для здоров'я й життя людини, актуальною є проблема розроблення нових надійних методів контролю за вмістом цих антидепресантів як в живих організмах, так і в об'єктах довкілля.

Оскільки надійних хімічних реакцій, за допомогою яких можна було б селективно визначати азатіоприн і фторацизин у лікарських препаратах та в суміші з іншими речовинами майже немає, ми поставили за мету вивчити можливість застосування УФ-спектрофотометрії для якісного аналізу цих антидепресантів в розчинах, лікарських формах і об'єктах біологічного походження.

**Мета досліджень** – вивчення спектрофотометричного визначення азатіоприну і фторацизину в різних розчинниках в УФ-ділянці спектра. Раніше нами були розроблені методики спектрофотометричного визначення азатіоприну тільки в обмеженій кількості розчинників [3].

**Матеріали і методи досліджень.** Спектрофотометричний метод аналізу базується на селективному поглинанні електромагнітних монохроматичних випромінювань різних ділянок спектра. Як відомо, найважливішою характеристикою електромагнітного випромінювання є його довжина хвилі ( $\lambda$ ) або частота ( $\nu$ ) [4 – 11], між якими існує така взаємозалежність:

$$\nu = \frac{c}{\lambda}$$

де  $c$  – швидкість світла у вакуумі;  $\lambda$  – довжина хвилі.

В спектроскопії замість частоти хвилі частіше використовують хвильове число ( $\bar{\nu}$ ), яке вказує на кількість довжин хвиль, що вкладаються в 1 см:

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda}$$

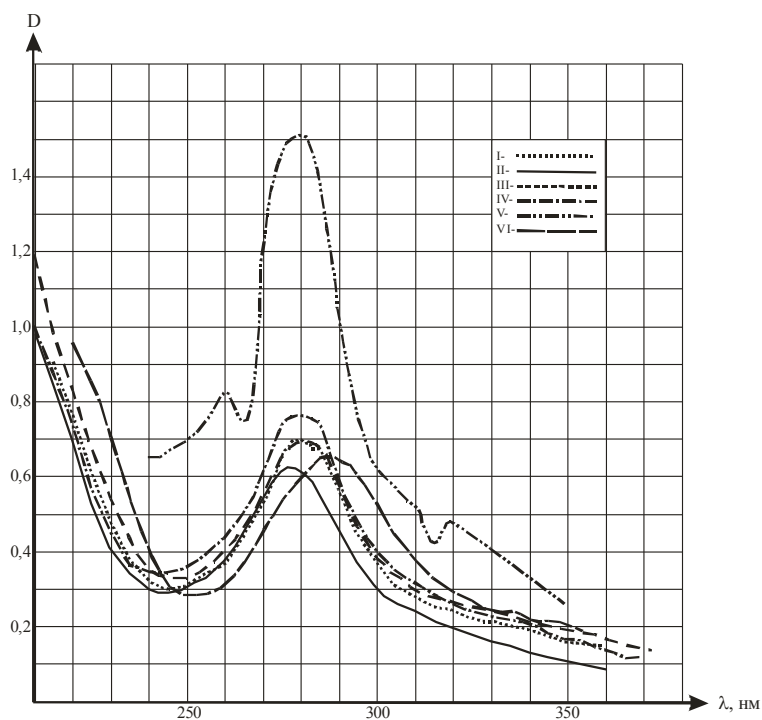
В спектрофотометрії в УФ-ділянці спектра речовини характеризуються власним спектром поглинання [12]. Тому для визначення азатіоприну і фторацизину ми й використовували УФ-спектрофотометрію.

Визначення оптичної густини розчинів азатіоприну і фторацизину проводили за допомогою спектрофотометра СФ-26 (чарунка 1 см). Готували водні розчини препаратів (20 мкг в 1 см<sup>3</sup> води) і вимірювали оптичну густину розчинів в діапазоні довжин хвиль від 225 до 350 нм в різних розчинниках. При виборі розчинників зважали на відсутність в їх спектрі оптичної густини при вибраній довжині хвилі. Були використані такі розчинники: вода, хлороформ, метанол, 0,02 н. розчин сульфатної кислоти (рН 1,9), 0,1 н. розчин натрій гідроксиду (рН 12,7), фосфатний (рН 7,6) й ацетатний (рН 4,6) буферні розчини.

Згідно з літературними джерелами [13], для приготування фосфатного буферного розчину (рН 7,6) 1,36 г натрій дигідрогенфосфату розчиняли у воді, додавали 42,7 см<sup>3</sup> 0,2 н. розчину натрій гідроксиду і воду до 200 см<sup>3</sup>. Для приготування ацетатного буферного розчину готували спочатку 1 н. водний розчин ацетатної кислоти і 1 н. водний розчин натрій гідроксиду. В мірну колбу ємністю 500 см<sup>3</sup> вносили 50 см<sup>3</sup> 1 н. розчину натрій гідроксиду, 124,1 см<sup>3</sup> 1 н. розчину ацетатної кислоти і воду до відмітки.

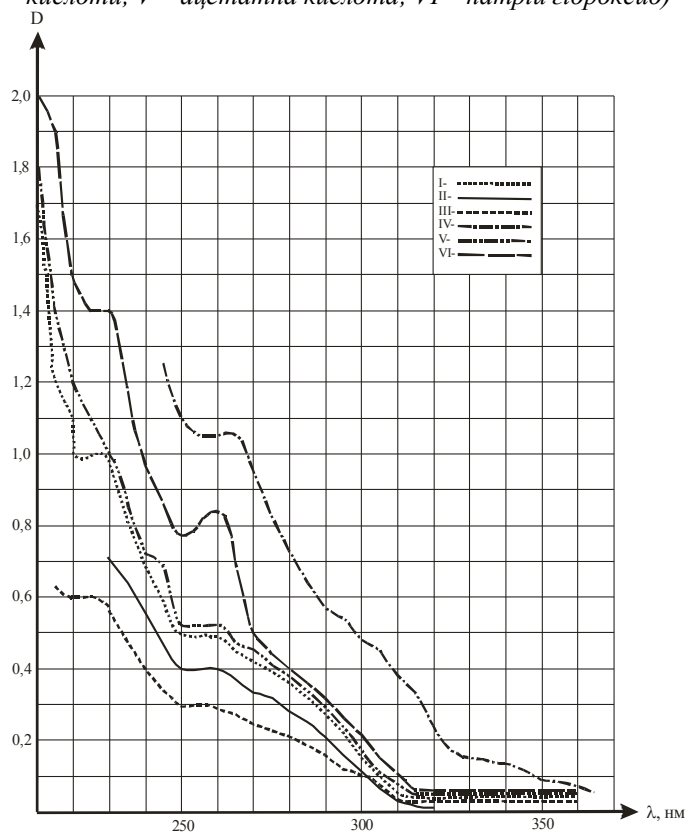
**Результати та їх обговорення.** За результатами експерименту будували графік спектрів світлопоглинання в координатах: довжина хвилі ( $\lambda$ ) – оптична густина ( $D$ ). Для обчислення питомого ( $E_{1\text{см}}^{1\%}$ ) і молярного ( $\epsilon$ ) коефіцієнтів світлопоглинання готували розчини азатіоприну і фторацизину різної концентрації, вимірювали оптичну густину при вибраних довжинах хвиль і проводили обчислення за формулами [3].

УФ-спектри азатіоприну і фторацизину наведені на рис. 1 і 2, а їх максимуми світлопоглинання, молярний та питомий коефіцієнти – в табл. 1 і 2.



**Рис. 1.** Спектри поглинання азатіоприну

(I – вода; II – ацетатний буферний розчин; III – фосфатний буферний розчин; IV – 0,02 н. розчин сульфатної кислоти; V – ацетатна кислота; VI – натрій гідроксид)



**Рис. 2.** Спектри поглинання фторацізину

(I – вода; II – ацетатний буферний розчин; III – фосфатний буферний розчин; IV – хлороформ; V – 0,02н. розчин сульфатної кислоти; VI – метанол)

Таблиця 1

## Спектральні характеристики азатіоприну

Розчинник	Азатіоприн			
	$\lambda_{\text{макс.}}$ , нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$\epsilon$	$\lg \epsilon$
Вода	279	690	19182	4,28
Розчин $\text{H}_2\text{SO}_4$ (0,02 н.)	281	755	20999	4,32
Розчин $\text{NaOH}$ (0,1 н.)	287	650	18070	4,26
Фосфатний буферний розчин	281	690	19182	4,28
Ацетатний буферний розчин	281	625	17575	4,25
Ацетатна кислота	260	820	22796	4,36
	280	530	14234	4,15
Метанол	не розчинний			
Хлороформ	не розчинний			

Таблиця 2

## Спектральні характеристики фторацизину

Розчинник	Фторацизин			
	$\lambda_{\text{макс.}}$ , нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$\epsilon$	$\lg \epsilon$
Вода	225	277	11981	4,08
	257*	132	5732	3,76
Розчин $\text{H}_2\text{SO}_4$ (0,02 н.)	256*	257	11119	4,05
Розчин $\text{NaOH}$ (0,1 н.)	осад			
Фосфатний буферний розчин	255*	147	6338	3,80
Ацетатний буферний розчин	256*	260	10332	4,01
Ацетатна кислота	259*	420	18102	4,26
Метанол	260	600	25860	4,41
	346	55	2371	3,37

\* Усереднене значення на згині

Наведені на рисунках та в таблицях результати експериментальних досліджень вказують на те, що азатіоприн має дві смуги поглинання в ацетатній кислоті при 260 і 280 нм, тоді як в інших розчинниках – одну смугу поглинання. Фторацизин має дві смуги поглинання у воді при 225 і 257 нм і дві – в хлороформі при 260 і 346 нм. В інших розчинниках – одну смугу поглинання. Найкраще виражений максимум фторацизину є в метанолі.

**Висновок.** Таким чином, вивчені спектральні характеристики розчинів азатіоприну і фторацизину в УФ-ділянці спектра можуть бути використані для ідентифікації цих препаратів в розчинній формі і лікарських препаратах, а також у витяжках, взятих з об'єктів біологічного походження.

### Список літератури:

1. **Справочник** врача скорой и неотложной помощи. — К. : Вища школа, 1979. — 222 с.
2. **Polettini A.** Systematic toxicological analysis of drugs and poisons in biosamples by hyphenated chromatographic and spectroscopic techniques / A. Polettini // J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl. — 1999. — Vol. 733, № 1–2. — P. 47–63.
3. **Щербина О. Н.** Спектры поглощения азафена, азатиоприна и индопана в УФ-области спектра / О. Н. Щербина, Г. В. Крамаренко // Тез. докл. III Всесоюзного съезда фармацевтов. — Кишинев, 1980. — С. 255.
4. **Ковальчук Т.В.** Ідентифікація та спектрофотометричне визначення похідних фенотіазіну / Т. В. Ковальчук, Ц. І. Шах // Фармац. журн. — 1971. — № 2. — С. 28-35.
5. **Сайдов Г.В.** Практическое руководство по абсорбционной молекулярной спектроскопии / Г. В. Сайдов, О. В. Свердлова. — Л. : Изд-во Лен. гос. ун-та, 1973. — 88 с.
6. **Браун Д.** Спектроскопия органических веществ / Браун Д., Флорид А., Сейнзбери М. — М. : Мир, 1992. — 300 с.
7. **Бушуев Е.С.** Применение спектрофотометрии в химико-токсикологическом анализе. / Бушуев Е. С., Бабаханян Р. В., Соловьева Т. Л. — СПб. : ВВМ, 2006. — 320 с.
8. **Ельяшевич М.А.** Атомная и молекулярная спектроскопия / М. А. Ельяшевич. — М. : Эдиториал УРСС, 2001. — 896 с.
9. **Fundamentals of Analytical Toxicology** / [Flanagan R. J., Taylor A. A., Watson I. D., Whelpton R.]. — New York : WileyBlackwell, 2008. — 544 p.
10. **Flanagan R. J.** Developing an Analytical Toxicology Service: Principles and Guidance / R. J. Flanagan // Toxicological Reviews. — 2004. — Vol. 23, № 4. — P. 251–263.
11. **Mueller M.** Fundamentals of Quantum Chemistry. Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computations / Mueller M. — New York : Kluwer, 2002. — 265 p.
12. **Штерн Э.** Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии / Э. Штерн, К. Тиммонс. — М. : Мир, 1974. — 296 с.
13. **Крамаренко В.Ф.** Фотометрия в фармацевтическом анализе / В. Ф. Крамаренко, В. И. Попова. — К. : Здоров'я, 1972. — 184 с.

*О. Н. Щербина, Б. М. Мыхаличко, А. А. Бедзай, И. Ф. Щербина*

### УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ РАСТВОРОВ АЗАТИОПРИНА И ФТОРАЦИЗИНА

Приведены спектральные характеристики растворов азатиоприна и фторацизина в УФ-области спектра в разных растворителях; экспериментально определены максимумы светопоглощения, рассчитаны удельный и молярный коэффициенты светопоглощения, которые в дальнейшем могут быть использованы для количественного анализа упомянутых антидепрессантов. Полученные же результаты эксперимента использовали для качественного анализа этих антидепрессантов в растворах, лекарственных формах и объектах биологического происхождения.

**Ключевые слова:** азатиоприн, фторацизин, антидепрессанты, УФ-спектрофотометрия.

*O.N. Shtcherbyna, B.M. Mykhalitchko, A.A. Bedzay, I.A. Shtcherbyna*

## **ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETRY OF SOLUTIONS OF AZATHIOPRINUM AND FTORACEZIN**

Spectral descriptions over of solutions of azatioprin and ftoracezin are brought in ultraviolet area of spectrum in diverse of solvents; the maxims of a light absorption are experimentally defined, the specific and molar coefficients of a light absorption are calculated which in further can be utilized for a quantitative analysis of the mentioned antidepressants. The obtained outcomes of experiment have utilized for qualitative analysis of these antidepressants in solutions, medicinal forms and objects of a biological parentage

**Key words:** azatioprin, ftoracezin, antidepressants, ultraviolet spectrophotometry