

X.Q. Olimov, M.A Tojiev

DETERMINATION THE IDENTITY OF DRUGS HAVING TOXICOLOGICAL PROPERTY

Preparations metoprolol and atenolol are widely applied in the medical practice, for the treatment of the first stage of stenocardia, prevent re-infarction, in arterial hypertension, tachycardia, as well as for the treatment of migraine

Preparations are less studied in the chemical-toxicological relation. There is no available methods for allocating from biological fluids (blood, urine, wash the stomach) as well as from biological objects (liver, kidneys).

Developed a technique identifying metoprolol and atenolol TLC: solvent system is ethanol-30% acetic acid-benzole (3: 1: 1). Initially for determining rising of level substances is defected in the UV light after that is defined by Dragendorff reagents till the appearing spots.

Key words: Metoprolol, atenolol, silufol plate, UV-254, reagent Dragendorff, iodine, bromophenol blue, bromothymol blue.

Х. Х. Олимов, М.А. Тожиев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ИМЕЮЩИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Препараты метопролол и атенолол широко применяются в медицинской практике для лечения первой стадии стенокардии, предотвращения повторного инфаркта миокарда, при артериальной гипертензии, тахикардии, а также для лечения мигрени. Препараты относятся к мало изученным в химико-токсикологическом отношении. Не имеется метода выделения из биологических жидкостей (кровь, моча, промывных желудок), а также из биологических объектов (печень, почки).

Разработана методика идентификации метопролола и атенолола методом ТСХ: системы растворителей этиловый спирт-30% уксусная кислота-бензол (3:1:1). Место локализации препаратов на пластинке обнаружены в УФ свете при длине волны 254 нм, а также реактивом Драгендорфа.

Ключевые слова: Метопролол, атенолол, пластинка силифол, УФ-254, реактивы Драгендорфа, пары йода, бромфеноловые синий, бромтимоловые синий.

Тошкент фармацевтика
институт

05.04.2018 й.
кабул қилинди

УДК. 615.074:615.454

З.У. Усманиева, М.А.Таджиев, Р.Рашитов

ИЗОЛИРОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕБЕНДАЗОЛА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА МЕТОДОМ ВЭЖХ

Разработаны условия обнаружения и определения мебендазола методом ВЭЖХ. При хроматографировании время удерживания стандартного раствора мебендазола составила 3,35 мин. Для количественного определения мебендазола построен калибровочный график, линейность которого составила 10,0-50,0 мкг. Предел обнаружения мебендазола составляет 0,5 мкг/мл. Показана возможность применения данного метода при количественном анализе мебендазола, изолированного из биологического объекта. Мебендазол изолируется из биологического объекта в количестве 54,62%.

Ключевые слова: Мебендазол, метод ВЭЖХ, хроматограмма, биологический объект, экстракция.

Для борьбы с гельминтозами широко применяют мебендазол и его лекарственные формы в виде суспензии и таблеток. Мебендазол по химической структуре относится к группе бензимидазола. Он активен в отношении кишечных паразитов, включая нематоды, цестоды, трема-

тоды и простейшие. При широком применении этого препарата, в случаях передозировки или неправильном использовании, он может вызвать сильные отравления. В случаях отравления мебендазолом возникают головокружение, тошнота, рвота и некоторые недомогания. При этом

необходима экстренная медицинская помощь и соответствующий экспресс-анализ токсического вещества [1,2]. Исходя из вышеизложенного следует, что в химико-токсикологическом анализе актуальна проблема разработки более чувствительных методов анализа при судебно-химической экспертизе.

В связи с этим, **целью** настоящих исследований является разработка оптимальных и усовершенствование существующих методик ВЭЖХ анализа мебендазола в химико-токсикологических и судебно-химических объектах.

Методы: для разработки методики использовали жидкостной хроматограф фирмы Agilent Technologies «Agilent 1290 series», снабженный УФ-детектором с переменной длиной волны от 190 до 600 нм. Детектирование проводили при длине волны 210 нм. Анализ проводили на колонке 4,6 x150 мм, сорбент - Eclipse ACE 5 C18 S/N-A82851, с размером частиц 5 мкм. Мобиль-

ная фаза представляет собой смесь аммония дигидрофосфата : метанол, (20:80), скорость потока 1,0 мл/мин. Температура колонки комнатная [3,4].

Анализ мебендазола проводили в условиях изократического режима. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещали 100 мг стандартного образца мебендазола и растворяли в 5 мл 1% серной кислоте. Объем раствора доводили до метки метанолом. 1 мл аликвоты полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем раствора доводили метанолом до метки. По 20 мкл полученного раствора мебендазола хроматографировали.

Результаты: при хроматографировании мебендазола при выше приведенных условиях время удерживания стандартного раствора мебендазола составила 3,35 мин. Полученная при этом хроматограмма стандартного образца мебендазола приведена на рис.1

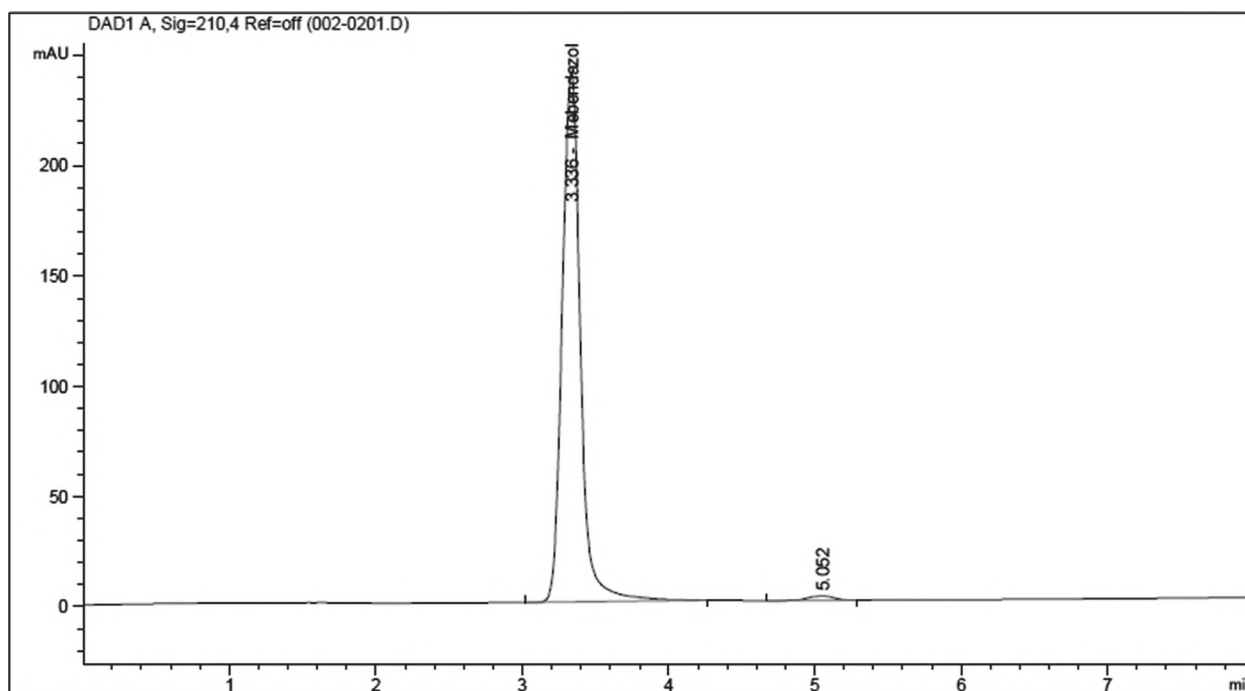


Рис.1. Хроматограмма стандартного образца мебендазола

Для количественного определения мебендазола был построен калибровочный график зависимости площади хроматографического пика от концентрации вещества. Для этого приготовили ряд рабочих стандартных растворов, содержащих от 10,0 до 50,0 мкг вещества в пробе. Пробы этих растворов в объеме 20 мкл последовательно вводили в инжектор хроматографа с помощью микрошприца и хроматографировали. Затем на основании полученных хроматограмм определяли время удерживания и содержание

мебендазола. Кривая зависимости отношения площади пиков от количества мебендазола приведена в таблице 1.

Площади пиков рассчитывали с помощью компьютерной программы. Построенный калибровочный график приведен на рис.2.

С помощью полученного калибровочного графика можно определить количество мебендазола в биологических жидкостях и биологических объектах. Линейная зависимость при этом составила 10,0-50,0 мкг.

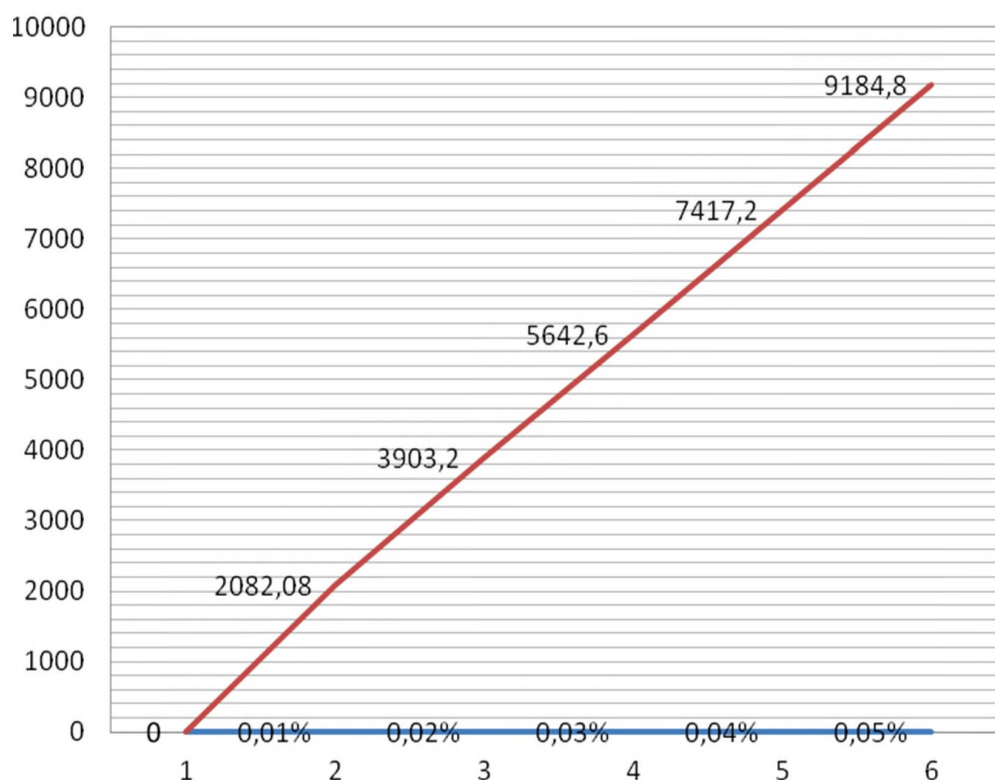
Таблица 1

**Результаты кривой зависимости
мебендазола методом ВЭЖХ**

Концентрация раствора, мкг/мл	Площади пиков (S)
10	2082,08
20	3903,2
30	5642,6
40	7417,2
50	9184,8

Для того чтобы апробировать полученные результаты была использована разработанная методика ВЭЖХ для определения мебендазола в биологических объектах. Были использованы модельные образцы биологического объекта. В качестве биологического объекта использовали печень. На 50 г печени добавляли раствор мебендазола (5 мг) в метаноле и оставили для протравления в течении суток.

Для выделения мебендазола из биологического материала 50 г мелко измельченного биологического материала вносили в колбу вме-

**Рис.2. Калибровочный график определения мебендазола методом ВЭЖХ**

стимостью 250 мл. Биологический материал заливали 100 мл дистиллированной воды, подкисленной водным раствором 0,1 М хлористоводородной кислоты до pH ~ 2,0 – 2,5. Смесь биологического материала и подкисленной воды оставляли на 2 ч при периодическом перемешивании содержимого колбы. После указанного времени кислую водную вытяжку сливали с биологического материала, который еще раз в течение часа настаивали с водой, подкисленной 0,1 М хлористоводородной кислоты до pH = 2,5, а затем кислую водную вытяжку сливали с биологического материала. Кислые водные вытяжки соединяли и процеживали через двойной слой марли. Процеженную вытяжку переносили

в центрифужный стакан и центрифугировали в течение 5 мин. при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость из центрифужного стакана переносили в делительную воронку и подщелачивали 25 %-м раствором аммиака до pH ~ 6,0-7,0 и 3-4 раза экстрагировали с хлороформом (порциями по 15-20 мл). Хлороформные извлечения пропускали через безводный сульфат натрия и выпаривали досуха на водяной бане. Сухой остаток растворяли в этиловом спирте и проводили очистку от балластных веществ методом ТСХ в системе органических растворителей хлороформ-этанол-муравьиная кислота (8:1:1). Затем элюировали мебендазол из сорбента хроматографической пластинки раствором мобильной

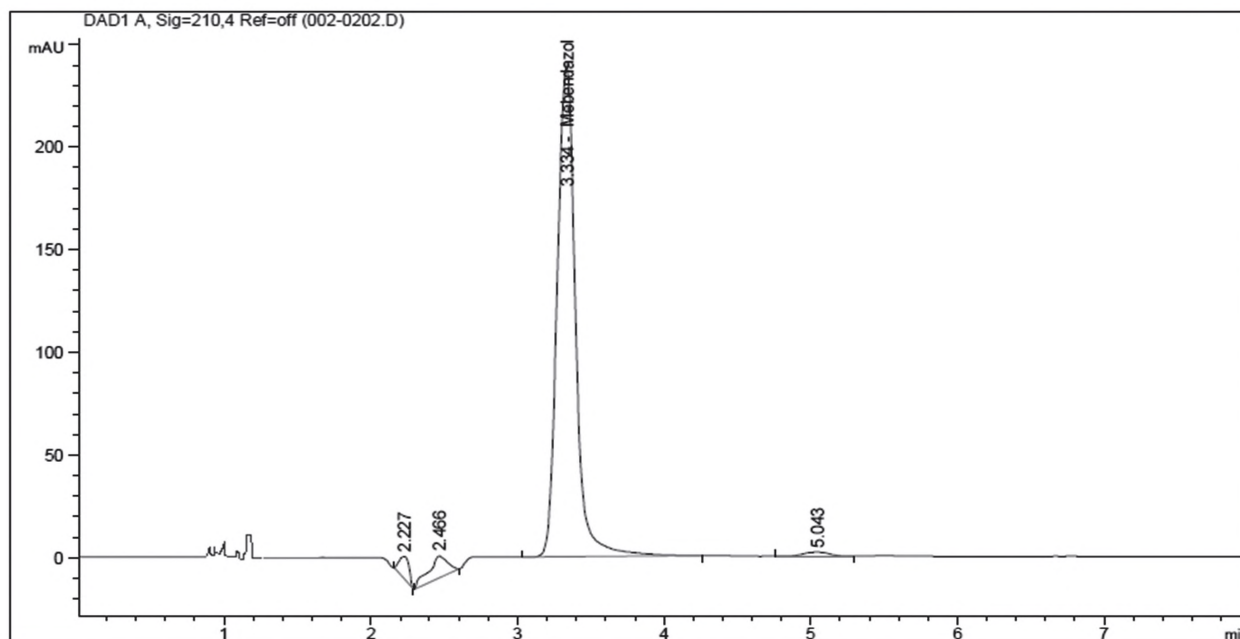


Рис.3. Хроматограмма мебендазола, выделенного из биологического материала

Таблица 2
Результаты количественного определения
мебендазола, изолированного из биологического материала (печень, 50г)

Найдено		Метрологическая характеристика
мг	%	
2,808	56.17	$X_{cp}=54,62\%$ $S^2=1,609$ $S=1,268$ $Sx=0,567$ $\Delta X=3,526$ $\Delta X_{cp}=1,577$ $E=6,457\%$ $E_{cp}=2,887\%$
2,712	54.25	
2,636	52.72	
2,755	55.11	
2,742	54.84	

фазы. Полученный элюат был анализирован методом ВЭЖХ в вышеприведенных условиях.

Результаты анализа приведены на рис.3 и в таблице 2.

Литература:

1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. – М., 2009. – 405 с.
2. Clarke's isolation and identification of drugs. - London. - 2000. P. 323.
3. Сычев С.Н., Сычев Р.С., Гаврилина В.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография на микроколоночных хроматографах серии "Миллихром" Орел. - 2002. 134 с.
4. Усманиева З.Ў., Тожиев М.А., Жалилов Ф.С. Альбендазол дори воситасини юқори самарали суяқлик хроматография усулида таҳлил қилиш шароитларини ишлаб чиқиш. // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент - 2015. - №3. - Б.45-48.

З.Ў. Усманиева, М.А.Тожиев, Р.Рашитов.

МЕБЕНДАЗОЛНИ БИОЛОГИК МАТЕРИАЛДАН АЖРАТИБ ОЛИШ ВА ЮССХ УСУЛИДА ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ

Мебендазолни ЮССХ усулида таҳлил қилиш шароитлари ишлаб чиқилди. Олинган натижаларга кўра, мебендазолни ушланиш вақти 3,35 дақиқани ташкил қилди. Мебендазолни ЮССХ усулида миқдорий таҳлил услуби ишлаб чиқилди ва калибраш графиги чизилди. Чизиқлилиги 10,0-

Исходя из полученных результатов видно, что мебендазол изолируется из биологического объекта в количестве 54,62%.

Выводы: Таким образом, на основании проведенных исследований, нами подобраны оптимальные условия анализа мебендазола методом ВЭЖХ. Для количественного определения мебендазола построен калибровочный график, линейность которого составила 10,0-50,0 мкг. Предел обнаружения мебендазола составляет 0,5 мкг/мл. Разработанная ВЭЖХ методика анализа была использована для качественного обнаружения и количественного определения мебендазола в биологических объектах, что позволяет использовать ее на практике судебно-химической экспертизы.

50,0 мкг/мл, аниқлаш чегараси 0,5 мкг/мл ни таъмин этди. Мебендазолни биологик объектдан экстракциялаб олиш ва олинган экстракт таркибидан мебендазолнинг чинлиги ва миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усули қўлланилди. Биологик объект таркибидан мебендазолни 54,62% миқдорда ажратиш олишга эришилди.

Таянч иборалар: Мебендазол, ЮССХ усули, хроматограмма, биологик объект, экстракция.

Z.U.Usmanalieva, M.A.Tadjiev, R.Rashitov

ISOLATION AND DETERMINATION OF MEBENDAZOLE FROM BIOLOGICAL MATERIAL BY HPLC METHOD

The conditions for detection and determination of mebendazole were developed by HPLC. The results showed, that retention time of the mebendazole was 3.35 minutes. For quantitative determination of mebendazole, was constructed a calibration curve, the linearity of which was 10.0-50.0 mkg. The detection limit for mebendazole is 0.5 mkg / ml. The possibility of using this method in the quantitative analysis of mebendazole isolated from a biological object. At the same time, isolated from the biological object in amount of 54.62%.

Key words: Mebendazole, HPLC method, chromatogram, biological object, extraction.

Тошкент фармацевтика
институт

18.04.2018 й.
қабул қилинди

УДК. 615.454.2.547; 66.061

Ф.С. Жалилов, М.А.Таджиев, Л.Т. Пулатова

СУВЛИ ЭРИТМАЛАРДАН СЕРТРАЛИННИ МЎЪТАДИЛ ЭКСТРАКЦИЯ ЖАРАЁНИ ЎРГАНИШ

Эритмалардан сертралинни органик эритувчилар ёрдамида ажратиш олишда уларнинг табиати, эритманинг рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. Таъриба натижалари асосида сувли эритмалардан сертралинни экстракциялаш муҳит рН кўрсаткичи 9,18 бўлганида, хлороформ билан 91,9% миқдорда ажратиш олишга эришилди.

Таянч иборалар: кимё-токсикологик таҳлил, биофармацевтик таҳлил, биологик объектлардан ажратиш олиш, экстракция, сертралин.

Сертралин (Altruline; Serad; Zoloft; Асентра; Серлифт; Стимулотон) ҳам кириб, у серотонин абсорбциясининг селектив ингибиторларига мансуб бўлиб, доимий қўрқув ва хавотирда, ваҳимали тушқунлик ҳолатларида қўлланилади. Унинг кўп миқдорда қўлланилишидан бош айланиши, ҳолсизлик, тахикардия, оғизни қуриши, чанқаш, кўнгил айланиши, қусиш каби ҳолатларни рўй бериши оқибатида заҳарланишлар кузатишда [1,2]. Сертралин билан ўткир заҳарланиш ҳолатларида беморларга тез тиббий ёрдам кўрсатиш ва тўғри ташхис қўйиш жуда муҳимдир. Бунда заҳарланган инсоннинг биологик суюқликларидан (қон, пешоб, ошқозон чайинди сувлари) сертралинни ажратиш олиб, аниқлаш катта аҳамиятга эгадир [3].

Экстракция жараёни биофармацевтик таҳлил усулларида, қуйидаги ҳолларда қўлланилади: биологик намуналардан дори моддалар ва метаболитларини ажратиш олишда; уларнинг концентрациясини оширишда; биофармацевтик таҳлил усулларида ҳалакит берадиган эндоген ва экзоген моддаларни биологик намуналардан ажра-

тишда ишлатилади [5,6].

Заҳарли моддаларни биологик объект ва биосуюқликлардан ажратиш олиш, асосан, нордонлаштирилган сув, спирт ёки органик эритувчилар ёрдамида амалга оширилади. Сертралинни биологик намуналардан тўлиқ ажратиш олиш учун унинг органик эритувчиларда эрувчанлик хусусияти инобатга олиш лозим [3,4].

Ўткир заҳарланиш ҳолатларида беморларга тез тиббий ёрдам кўрсатиш учун тўғри ташхис қўйиш жуда муҳим. Бунда заҳарланиш сабабларини тезкорлик билан аниқлаш муҳим, биологик суюқликларидан (қон, пешоб, ошқозон чайинди сувлари) заҳарларни ажратиш олиб, аниқлаш лозим [7,8]. Шуларни инобатга олиб сертралинни сувли эритмалардан ажратиш олишда, рН-муҳит ва органик эритувчиларнинг табиати, уларнинг экстракция таъсирини ўрганишни мақсад қилиб қўйилди.

Сувли эритмалардан сертралинни экстракциялаб олиш жараёнига муҳитнинг рН кўрсаткичи катта таъсир кўрсатади. Шу туфайли сертралиннинг эритмалардан ажратиш олинишига рН