

УДК 615.1

ББК 52.82

К - 27

*Карташов Владимир Антонович, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармациии фармацевтического факультета медицинского института МГТУ Майкопского государственного технологического университета, т.: 877-2-52-19-79, farmmgtu@mail.ru.;*

*Чернова Лариса Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармациии фармацевтического факультета медицинского института Майкопского государственного технологического университета, т.: 877-2-52-19-94, farmmgtu@mail.ru.*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭКСТРАГИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ НЕКОТОРЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПРИ ВЫДЕЛЕНИИ ДИПИРИДАМОЛА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА**  
(рецензирована)

*В статье приведены результаты экспериментов по сравнительной оценке экстрагирующей способности некоторых растворителей при выделении дипиридамола из ткани печени. Показано, что наиболее эффективными экстрагентами дипиридамола являются амфифильные растворители.*

*Ключевые слова: дипиридамола, экстрагирование, гидро-, липо- и амфифильные растворители, хроматография, спектрофотометрия.*

*Kartashov Vladimir Antonovich, Doctor of Pharmacy, professor of the chair of pharmacy, pharmaceutical faculty of Medical Institute of Maikop State Technological University, tel.: (8772)521994;*

*Chernova Larisa Vladimirovna, Cand. of Pharmacy, senior lecturer of the chair of pharmacy, pharmaceutical faculty of Medical Institute of Kuban State Medical University, of Russian Public Health, tel.: (8772)521994.*

**COMPARATIVE EVALUATION OF EXTRACTING CAPACITY OF SOME SOLVENTS IN SEPARATING OF DIPYRIDAMOL OUT OF BIOLOGICAL MATERIALS**

*The authors of the article give results of experiments of comparative evaluation of extracting capacity of some solvents in separating of dipirydamol out of liver. It was indicated that more effective extracts of dipirydamol are amphiphilic solvents.*

*Keywords: dipirydamol, extracting, hydro- and amphiphilic solvents, chromatography, spectrophotometry.*

Дипиридамола относится к лекарственным средствам, влияющим на свертывание крови и агрегацию тромбоцитов, к группе антиагрегантов. Назначают дипиридамола внутрь при хронической цереброваскулярной недостаточности для профилактики ишемических инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения, для предупреждения тромбоэмболических осложнений после операций на периферических сосудах.

При приеме дипиридамола возможна тошнота, головная боль, артериальная гипотония, тахикардия, обострение симптомов ИБС и другие побочные явления. Описаны случаи интоксикаций дипиридамолом, в том числе, со смертельным исходом. В этих случаях решающее значение для установления причины отравления приобретают результаты химико-токсикологического анализа.

Цель настоящей работы – провести сравнительную оценку экстрагирующей способности некоторых растворителей при выделении (изолировании) дипиридамола из биологического материала, а также предложить способы идентификации и количественного определения выделенного дипиридамола.

Дипиридамола по химической структуре (рис.1) является производным пиримидина и представляет собой желтый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в этаноле, растворим в метаноле, ледяной уксусной кислоте, минеральных кислотах, хлороформе; трудно растворим в воде, ацетоне, бензоле, почти не растворим в эфире.

*Рис. 1. Химическая формула дипиридамола.*

Дипиридамол является веществом основного характера ( $pK_a = 6,4$ ) за счет имеющихся в его структуре алифатических и гетероциклических атомов азота; обладает голубовато-зеленой, флюоресценцией в УФ-свете, имеет два максимума абсорции в УФ-области спектра при 238 и 282 нм.

Важным этапом химико-токсикологического анализа являются процесс выделения токсических веществ из биологических объектов. Нами [1, 2, 3, 4] на большом экспериментальном материале показано, что для многих токсических веществ кислотного и основного характера при экстрагировании их из ткани печени наиболее эффективными являются амфифильные растворители по сравнению с гидро- и липофильными. Дипиридамол не входил в круг ранее исследованных нами веществ, поэтому для выбора оптимального растворителя при выделении дипиридамола из ткани печени нами проведены эксперименты по сравнительной оценке гидро-, липо- и амфифильных растворителей. В качестве гидрофильных растворителей были выбраны растворы щавелевой и серной кислот, амфифильных – этанол, ацетон, ацетонитрил, из липофильных растворителей – гексан, эфир, хлороформ.

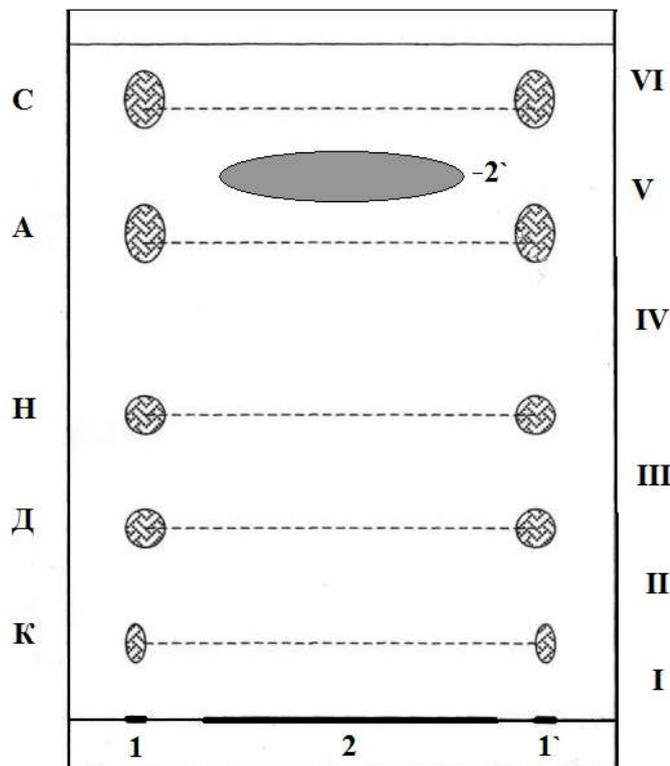
При использовании в качестве экстрагента раствора щавелевой кислоты изолирование дипиридамола из 5,0 г печени проводили по методу А.А. Васильевой [5], при использовании раствора серной кислоты – по методу В.Ф. Крамаренко [5].

В случае использования липофильных растворителей, к 5,0 г измельченной ткани печени, содержащей дипиридамол, прибавляли 5 мл раствора гидроксида натрия и 10 мл растворителя. Содержимое флакона встряхивали в течение 10 мин, центрифугировали и отделяли органическую фазу. Экстрагирование повторяли еще 2 раза, используя каждый раз по 5 мл растворителя. Органические фазы объединяли, выпаривали на водяной бане досуха. Остатки очищали экстракционным способом, дипиридамол извлекали из щелочного раствора с помощью хлороформа.

Применяя для изолирования дипиридамола амфифильные растворители, исследование проводили по следующей методике: к 5,0 г печени, содержащей дипиридамол, добавляли 10 мл растворителя, экстрагировали в течение 10 мин и экстракт отделяли центрифугированием. Извлечение повторяли еще 2 раза, используя по 5 мл растворителя. Экстракты объединяли, очищали экстракционным способом, водную фазу подщелачивали, добавляли хлорид натрия и дипиридамол извлекали эфиром. Методика изолирования ацетоном представлена в виде схемы:



Далее во всех случаях полученные экстракты исследовали одинаково. После выпаривания органического растворителя остатки количественно наносили на хроматографические пластинки с тонким слоем силикагеля, забуференного гидроксидом калия, и хроматографировали в системе ацетон [6]. Дипиридамо́л обнаруживали на хроматограммах в пятой хроматографической группе по голубовато-зеленой флюоресценции в УФ-свете и желто-оранжевому окрашиванию после обработки реактивом Драгендорфа (рис. 2).



*Рис. 2. Хроматограмма при исследовании дипиридамола.*

*1,1' - точки нанесения смеси стандартных веществ; 2,2' - линия нанесения исследуемого экстракта и полоса обнаруженного дипиридамола соответственно; К, Д, Н, А, С – кодеин, дикаин, новокаин, амидопирин, седуксен; I-VI – хроматографические группы.*

Если дипиридамол на хроматограммах не обнаруживали, исследование на этом заканчивали. В случае положительного результата, дипиридамол элюировали, количественно определяли экстракционно-фотометрическим способом, далее анализировали методом УФ-спектрофотометрии в диапазоне 240-330 нм. Во всех опытах, когда были получены положительные результаты, наблюдали характерный для дипиридамола спектр абсорбции (рис. 3). Результаты экспериментов представлены в табл.1.

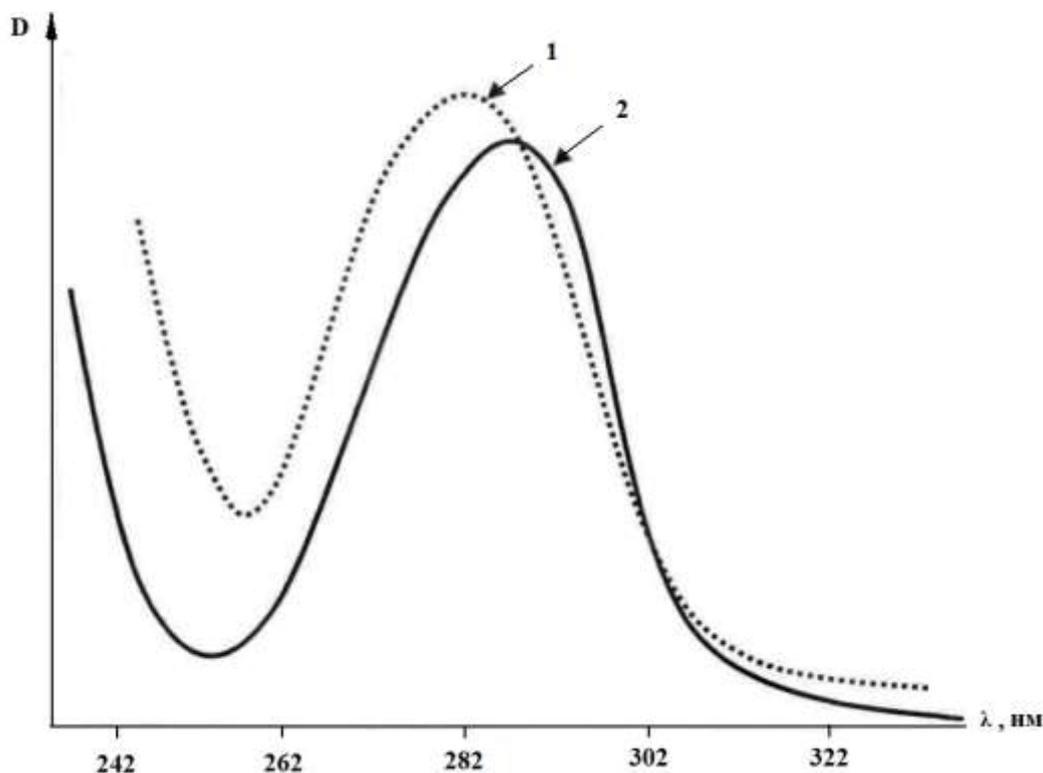


Рис. 3. Спектр абсорбции дипиридамола в кислой (1) и в щелочной среде

Таблица 1. Выход дипиридамола при экстрагировании различными растворителями

Растворители (экстрагенты)	Выход дипиридамола (%)	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$
Раствор щавелевой кислоты	7,91; 7,14; 7,51	$7,52 \pm 0,23$
Раствор серной кислоты	Дипиридамола не определялся	—
Ацетон	56,21; 64,70; 68,58	$63,16 \pm 6,23$
Этанол	56,59; 57,82; 58,98	$57,79 \pm 1,19$
Ацетонитрил	55,90; 43,95; 44,59	$48,15 \pm 6,72$
Гексан	Дипиридамола не определялся	—
Эфир	15,76; 15,21; 14,28	$15,08 \pm 0,75$
Хлороформ	5,09; 6,59; 7,99	$6,59 \pm 1,45$

Как видно из приведенных в табл. 1. данных, наиболее эффективными для выделения дипиридамола из тканей внутренних органов являются амфифильные растворители.

Кроме опытов на модельных смесях нами проведены эксперименты по определению дипиридамола в печени лабораторных животных. Для этого использовали пять крыс массой 200-250 г, которым с помощью зонда вводили внутрь суспензию, содержащую 250 мг дипиридамола. Через 1,5 часа животных умерщвляли и исследовали ткань печени по вышеописанной методике, применяя в качестве экстрагента ацетон. Получены следующие результаты: при хроматографическом скрининге во всех случаях наблюдали полосу, флюоресцирующую голубовато-зеленым цветом в УФ-свете, а после обработки реактивом Драгендорфа – желто-оранжевое окрашивание той же полосы в пятой хроматографической группе; при исследовании методом УФ-спектрофотометрии получены характерные для дипиридамола спектры абсорбции. Данные количественного определения с учетом эффективности экстрагирования ацетоном приведены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты определения дипиридамола в печени крыс  
(мкг в 5 г печени)

Номера животных	1	2	3	4	5
Найдено	71,2	493,1	90,3	34,7	85,6

Таким образом, проведено сравнение эффективности некоторых растворителей при экстрагировании дипиридамола из ткани печени. Показано, что амфифильные растворители дают более высокий выход дипиридамола по сравнению с растворителями других групп. Приведенная методика изолирования дипиридамола с использованием в качестве экстрагента ацетона с последующим доказательством дипиридамола методами ТСХ-скрининга и УФ-спектрофотометрии может быть использована в практике химико-токсикологических лабораторий.

#### Литература:

1. Карташов В.А., Кнауб В.А., Чернова Л.В. Изолирование азотсодержащих органических оснований из ткани печени на примере модельного вещества // Судебно-мед. экспертиза. 1988. №1. С. 33-35
2. Карташов В.А. Выбор растворителя для извлечения лекарственных веществ из внутренних органов // Некоторые вопросы химико-токсикологического анализа: сб. науч. тр. Барнаул, 1989. С. 55-60.
3. Чернова Л.В. Изолирование, обнаружение и определение хлорпротиксена, аминазина, амитринтилина и мелипрамина при исследовании биологического материала: дис. ... канд. фармацевт. наук. Барнаул, 1990. 187 с.
4. Карташов В.А. Изучение вопросов экстракции лекарственных веществ из биологического материала: дис. ... д-ра фармацевт. наук. Барнаул, 1990. 361 с.
5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. М.: Медицина, 1976. 164 с.
6. Карташов В.А., Овсянникова В.М., Кудрикова Л.Е. Вариант ТСХ – скрининга ядовитых и сильнодействующих органических оснований // Судебно-мед. экспертиза. 1982. № 3. С. 39-41.