

ПРИМЕНА НА АТОМСКА АПСОРПЦИОНА СПЕКТРОМЕТРИЈА ВО АНАЛИТИКАТА НА ЛЕКОВИ

Стафилов Т., Ивановска М.
Институт за хемија, ПМФ, Скопје

Атомската апсорпциона спектрометрија (ААС) е аналитичка техника која се развила во последните 3 децении. Таа има извонредно голема примена во скоро сите области на аналитиката. Причина за тоа е можноста за определување на голем број на елементи (преку 60), ниската детекциона граница, релативно едноставно припремање на обрасците, можност за анализа на повеќе елементи од ист раствор, голема брзина на определувањето, висока репродукцибилност и прецизност итн. Поради можноста за прилагодување на оваа техника, дошло до нејзина примена и во решавање на проблеми кои до скоро не било можно да се решат или за проблеми за чие решавање биле користени долготрајни постапки или пак скапи и тешко достапни техники.

Една од специфичните области на примена на ААС е и аналитиката на лекови. Иако повеќето лекови се органски соединенија, многу метални елементи се од особен интерес во фармацијата. Постојат повеќе лекови кои претставуваат соли на различни метали или комплекси на органски соединенија со метали. Понекогаш самите метали имаат фармаколошка активност или им даваат специјални својства на органските соединенија. Од друга страна, потребно е во лековите да се следи и застапеноста на траги од некои метали кои во нив може да се јават како онечистување, дури и во концентрации кои се токсични. Следењето на траги од метали се бара скоро од сите Фармакопеи [1-4]. На сите овие проблеми со голем успех може да одговори ААС. Уште повеќе, ААС може да се искористи и за индиректно определување на голем број на лекови, дури и на оние за чие определување, инаку, се потребни долготрајни и сложени постапки.

Во оваа работа ќе биде даден преглед на можните примени на ААС во аналитиката на лекови, и тоа за директно определување на метали застапени во самите лекови, директно определување на различни метали присутни како онечистувања, индиректни определувања на лековите и за специјални примени на ААС во аналитиката на лекови.

Директно определување на метали застапени во лекови

Во литературата се дадени поголем број на примери на примена на ААС за определување на различни метали кои се или составен дел на лекот (соли или комплекси на метали) или се додадени во лекот преку негови соединенија за подобрување на особините на лекот, како презерванс и сл. Преку определувањето на металот, во ваков случај може да се определи и концентрацијата на лекот во различни препарати. Во првата група на постапки се оние кои се однесуваат на директно определување на лековите преку определување на металот застапен во нив. Таков е случајот со различни соли, како што е тоа со Li_2CO_3 преку определување на Li [5], определување на Au во Na ауротиомалат [5, 6] кој се користи како антиреуматик, Fe во различни хематиници [7], Ba во BaSO_4 [8], или Cr во дезинфекциони средства [5]. Втората група се однесува на определување на лекови кои претставуваат комплекси на органски соединенија со метали: B12 преку определување на Co [9-17] или инсулински препарати преку Zn [5, 18]. Во голем број на лекови се додаваат и супстанции кои содржат метали. Преку определувањето на металот со ААС може да се определи и застапеноста на овие супстанции во лековите. Таков е случајот со определувањето на диметилполисилоксанот (преку

определување на Si) [19], содржината на Al во различни креми, лосиони, прашоци и таблети [20], содржината на алкални метали во различни препарати [21-23], застапеноста на различни метали (Cu, Mn, Zn, Fe, Mg, Co) во витамински таблети [24-26], или на некои живини соединенија кои се додаваат како презерванс (тиомерсал) [27-32] или во капки за очи (фенил Hg(II) борат) [33, 34].

Определувањето на поголем број од овие метали, односно фар-мацевтски препарати со AAS е релативно брзо и едноставно. Растворањето на обрасците најчесто е или во вода или со додавање на минерални киселини. Само во случаи кога концентрацијата на металите е ниска потребно е нивно претходно концентрирање [19, 26, 27, 30, 34]. При овие определувања најчесто се применува пламената AAS, но во случаи кога застапеноста на испитуваниот елемент е ниска се применува електротермичката AAS (ETAAS). Таков е случајот со определување на застапеноста на витаминот B12 во различни витамински препарати [15-17] или при определување на Hg во некои фармацевтски препарати [28, 31-33].

Директно определување на метали застапени во траги

За лековите е многу важно да се следи присуството на елементите застапени во траги, кои потекнуваат од нивното присуство во реактантите, остатоци од катализаторите или контаминација од уредите за синтеза. AAS, поради нејзината осетливост, се користи и за определување на траги од метали во лековите. Така, предложени се методи за определување на Zn во различни фармацевтски препарати [35], Co, Cu, Mn, Mo и Zn во капсули, таблети и емулзии [36], Cd, Cu, Pb и Zn во антиоксиданси [37], Mn, Cu, Co, Fe и Mo во мултивитамински таблети [38], Cu, Fe, Pb и Zn во таблети од витамин C, кафеин и Li₂CO₃ [39], Hg во хомеопатски препарати [40]. Во некои фармацевтски препарати се следат и токсични метали, како што се: Pb [41], Pb и As [42], Pb и Cd [43], Pb, Cd, As и Tl [44] и Se [45]. При овие испитувања, во поедини препарати утврдено е присуство на некои од токсичните елементи над дозволените граници. Таков е случајот со испитувањата на поголем број на лекови од кинеската медицина, при што, во некои од нив е утврдена висока концентрација на Hg [46]. Други испитувања покажале дека до најголема контаминација на некои лекови со Zn доаѓа во процесот на гранулација а најмалку во процесот на мешање на смесата [39]. Слични согледувања постојат и за контаминација на семисинтетичкиот пеницилин со Pb [5] и на стрептомицинот со Si [47]. AAS многу често се применува и за определување на траги од елементи во различни природни материјали со фармаколошко дејство [48-54].

Бидејќи станува збор за елементи во траги, при нивното определување често се применува ETAAS [37, 38, 45, 55], со или без претходно концентрирање со екстракција [35]. Самото определување со AAS за овие испитувања многу често се врши директно од растворот добиен со растворање во вода или со минерални киселини [37, 56-58].

Индиректно определување на лекови со AAS

Најчесто лековите претставуваат органски соединенија чие квантитативно определување е отежнато. Во литературата се објавени поголем број на трудови во кои се предлага примена на AAS за индиректно определување на поедини лекови. Овие определувања се засноваат најчесто на формирање на комплекси на овие соединенија со метали, нивно екстрахирање со органски растворувач и определување на металот во комплексот. Такви примени има за определување на

флуфенамска киселина [59], изониазид [60], различни барбитурати [61], *p*-аминобензоева киселина [62], различни аминокиселини [63], дибензапини, азепини и диазепини [64] и на аскорбинска киселина [65] преку нивно комплексирање со Cu и екстракција со различни органски растворувачи. На ист принцип се темели и определувањето на хиноформ [66] со Zn, Na едетат во стрептомицин [67], фолна киселина [68] и бромазепам [69] со Ni; бензилпеницилин [70] со Cd; носкапин [71] со Cr; бромхексан со Co [72] и различни алкалоиди (дифенилхидрамин, папаверин, амлокаин, бромхексин, спартеин и авакал) со Bi [73] или Fe [74]. Индиректните определувања на лековите со ААС може да се вршат и преку исталожување на комплексите на органските соединенија со метали и определување на металот во талогот или во филтратот. На тој начин може да се определува метаамфенитамин хидрохлорид со Bi [75], хлорамфеникол со Cd [76], хлорпротиксен со Cr [77], аскорбинска киселина со Cu или Ag [78], пилокарпин со Hg [79] или халогени деривати со Ag [80].

Специјални примени на ААС

ААС може да се примени и за специјални испитувања во фармацијата. Така, Proet и Brunelle [81] го утврдуваат потеклото на хероинот преку определување на различни елементи (Cu, Mn, Fe, Pb, Ca, Mg, Sr, K, Rb, Cs) како нечистотии во обрасците од хероин. Cosgrove [82] покажал дека под дејство на антибиотиците нистатин и амфотерацин доаѓа до ослободување на Rb⁺ од клетките на квасец и преку негово определување со ААС може да се следи активноста на антибиотиците.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The United States Pharmacopeia*, USP XXII, 1990.
2. *British Pharmacopeia*, 1993.
3. *Deutscher Arzneibuch*, DAB-9, 1986.
4. *Pharmacopoea Helvetica*, 1987.
5. F. Rousselet, V. Courtois, M. L. Girard, *Analisis*, **3**, 132 (1975).
6. H. T. Smart, D. J. Campbell, *Can. J. Pharm. Sci.*, **4**, 73 (1969).
7. H. I. Tarlin, M. Batchelder, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1328 (1970).
8. R. A. Sharp, A. M. Knevel, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 458 (1971).
9. D. G. Berge, R. T. Pflaum, D. A. Lehman, C. W. Frank, *Anal. Lett.* **1**, 613 (1968).
10. B. Mandrou, J. Bres, *J. Pharm. Belg.*, **25**, 3 (1970).
11. F. J. Diaz, *Anal. Chim. Acta* **58**, 455 (1972).
12. Y. Kidani, K. Takeda, H. Koike, *Bunseki Kagaku* **22**, 719 (1973).
13. M. Suzuki, K. Hayashi, W. E. C. Wacker, *Anal. Chim. Acta* **104**, 389 (1979).
14. I. Ya. Kazakevich, A. F. Pestrak, A. Skripchenko, *Khim. Farm. Zh.* **25**, 503 (1989).
15. E. Peck, *Anal. Lett.* **11**, 103 (1978).
16. K. Akatsuka, I. Atsuya, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **335**, 200 (1989).
17. T. Stafilov, K. Stojanoski, M. Ivanovska, in press.
18. K. Szivos, L. Polos, L. Bezur, E. Pungor, *Acta Pharm. Hung.*, **43**, 90 (1973).
19. E. Mario, R. E. Gerner, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1243 (1968).
20. P. P. Karkhanis, J. R. Anfinsen, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **56**, 358 (1973).
21. B. A. Dalrymple, C. T. Kenner, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 604 (1969).
22. J. R. Leaton, *J. Ass. Offic. Anal. Chem.*, **53**, 237 (1970).
23. R. V. Smith, M. A. Nessen, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 907 (1971).

24. Y. S. Chae, J. P. Vacik, W. H. Shelver, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1838 (1973).
25. S. A. El-Kinawy, M. Walash, M. Abou-Bakr, I. Diaie, *J. Drug Res.*, **7**, 151 (1975).
26. J. Korkisch, H. Huebner, *Mikrochim. Acta*, **2**, 311 (1976).
27. N. T. Ribeiro, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. Sao Paulo*, **9**, 357 (1971).
28. P. W. Woodward, J. R. Pemberton, *Appl. Microbiol.*, **27**, 1094 (1974).
29. R. D. Thomson, T. J. Hoffmann, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1863 (1975).
30. G. P. Tákla, V. Valijanlian, *Analyst(London)*, **107**, 378 (1982).
31. G. Bertocchi, L. Benfenati, C. Bertolini, *Relata Tech.*, **15**, 45 (1983).
32. W. Holak, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **66**, 1203 (1983).
33. A. Hofer, R. Heidenger, *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, **264**, 412 (1973).
34. Y. K. Agrawal, T. A. Desai, *Anal. Lett.*, **18**, 2521 (1985).
35. R. R. Moody, R. B. Taylor, *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 848 (1972).
36. S. L. Ali, *Pharm. Ztg.*, **129**, 130 (1984).
37. F. Pellerin, J. P. Gouille, *Ann. Pharm. Fr.*, **35**, 189 (1977).
38. P. O. Kosonen, A. M. Salonen, A. L. Nieminen, *Finn. Chem. Lett.*, **4**, 136 (1978).
39. M. Ellmann, J. Mohay, G. Szasz, *Acta Pharm. Hung.*, **51**, 208 (1981).
40. K. A. Kovar, G. Jarre, W. Lautenschlaeger, J. Maassen, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **315**, 662 (1982).
41. M. Okamoto, M. Kanda, I. Matsumoto, Y. Miya, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **22**, 589 (1971).
42. K. A. Kovar, W. Lautenschlaeger, R. Seidel, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **115**, 1855 (1975).
43. E. Akgun, U. Pindur, *Pharm. Acta Helv.*, **58**, 130 (1983).
44. E. Akgun, U. Pindur, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **123**, 2322 (1983).
45. E. Schoenenberger, J. Kassovicz, A. Shenhar, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **18**, 227 (1984).
46. M. K. Wong, L. L. Koh, *Biol. Trace Elem. Res.*, **10**, 91 (1986).
47. R. J. Hurtubise, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1128 (1974).
48. H. Itokawa, K. Watanabe, T. Tazaki, Y. Hayashi, *Shayakugaku Zashi*, **34**, 155 (1980).
49. S. L. Ali, *Pharm. Ind.*, **45**, 1294 (1983).
50. J. Nieuwenhuize, C. H. Poley-Vos, *At. Spectrosc.*, **10**, 148 (1989).
51. J. Thompson, N. I. Ward, *J. Micronutr. Anal.*, **6**, 85 (1989).
52. S. Kulevanova, T. Stafilov, K. Dorevski, *Acta Pharmaceutica*, in press
53. T. Stafilov, S. Kulevanova, *Anal. Lab.*, **3**, 1 (1994).
54. S. Kulevanova, T. Stafilov, *Arh. Farm.*, in press.
55. J. Mohay, M. Veres, G. Szasz, *Magy. Kem. Foly.*, **85**, 465 (1979).
56. Y. Xie, Q. Chen, X. Han, *Yaowu Fenxi Zazhi*, **3**, 381 (1983).
57. H. D. Kerr, L. A. Saryan, *J. Toxicol., Clin. Toxicol.*, **24**, 451 (1986).
58. Y. Huang, W. Zhu, S. Zhu, *Zhongguo Zhongyao Zashi*, **14**, 406 (1989).
59. T. Minamikawa, K. Sakai, N. Hashitani, E. Fukushima, N. Yamagishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1632 (1973).
60. Y. Kidani, K. Inagaki, T. Saotome, H. Koike, *Bunseki Kagaku*, **22**, 896 (1973).
61. T. Mitsui, Y. Fujimura, *Bunseki Kagaku*, **24**, 575 (1975).
62. Y. Kidani, S. Yoshinori, T. Saotome, K. Inagaki, H. Koike, *Bunseki Kagaku*, **24**, 463 (1975).
63. Y. Kidani, S. Uno, K. Inagaki, *Bunseki Kagaku*, **25**, 514 (1976).
64. J. Alary, A. Villet, A. Coeur, *Ann. Pharm. Fr.*, **34**, 419 (1976).
65. I. Z. Al-Zamil, A. Aziz-Alrahman, M. Al-Hajjaji, *J. Chem. Soc. Pak.*, **4**, 249 (1982).
66. Y. Kidani, K. Inagaki, N. Osugi, H. Koike, *Bunseki Kagaku*, **22**, 892 (1973).
67. R. Hurtubise, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1131 (1974).
68. Y. Kidani, K. Nakamura, K. Inagaki, *Bunseki Kagaku*, **25**, 509 (1976).
69. C. Gonzalez-Perez, J. Hernandez-Mendez, M. I. Gonzalez-Martin, *Farmaco, Ed. Prat.*, **38**, 383 (1983).
70. Y. Kidani, K. Nakamura, K. Inagaki, H. Koike, *Bunseki Kagaku*, **24**, 742 (1975).
71. T. Minamikawa, K. Matsumura, *Yakugaku Zasshi*, **96**, 440 (1976).
72. C. Nerin, J. Cacho, A. Garnica, *Anal. Lett.*, **18**, 1887 (1985).

73. C. Nerin, A. Garnica, J. Cacho, *Anal. Chem.*, **58**, 2617 (1986).
74. C. Nerin, A. Garnica, J. Cacho, *Mikrochim. Acta*, **3**, 117 (1987).
75. T. Mitsui, Y. Fujimura, T. Suzuki, *Bunseki Kagaku*, **24**, 244 (1975).
76. S. S. M. Hassan, M. H. Eldesouki, *Talanta*, **26**, 531 (1979).
77. S. Tammilehto, *Acta Pharm. Fenn.*, **88**, 25 (1979).
78. I. Z. Al-Zamil, A. Aziz-Alrahman, M. Al-Hajjaji, *J. Chem. Soc. Pak.*, **4**, 249 (1982).
79. M. M. Ayad, S. E. Khayyal, N. M. Farag, *Microchem. J.*, **33**, 371 (1986).
80. Y. Kidani, H. Takemura, H. Koike, *Bunseki Kagaku*, **22**, 187 (1973).
81. M. J. Pro, R. L. Brunelle, *J. Ass. Offic. Anal. Chem.*, **53**, 1137 (1970).
82. R. F. Cosgrove, *Anal. Proc. (London)*, **21**, 295 (1984).

APPLICATION OF ATOMIC ABSORPTION SPECTROMETRY IN DRUGS ANALYSIS

Trajče Stafilov and Marina Ivanovska

Institute of Chemistry, Faculty of Science, POB 162, 91001 Skopje, Macedonia

A review of the application of atomic absorption spectrometry in analysis of pharmaceutical products is given. Atomic absorption spectrometry is used for the determination of metallic elements which are components of various pharmaceutical products as either pharmacologically active substances or as impurities. Direct or indirect determinations are used depending upon the concentration of the metals present. Organic components of drugs can also be determined by AAS, indirectly, through complexing with metallic ions and extraction or by precipitating with appropriate metals.