

## GYORS MÓDSZER FENOTIAZIN SZÁRMAZÉKOK MEGHATÁROZÁSÁRA VIZELETBŐL

Kincses Ajtay Mária, Dudutz Gyöngyi

A fenotiazin származékok egymagukban, vagy más központi idegrendszere ható bénító szerekkel társítva (barbitursav származékok, benzodiazepin származékok, alkohol) egyaránt okozhatnak szándékos (öngyilkossági), vagy véletlen heveny mérgezést. Ezt a tényt a sürgősségi toxikológiai laboratóriumok legújabb adatai is alátámasztják (1). A véletlen, gyakran halálos kimenetelű mérgezések áldozatai főleg gyermekek (2).

Dolgozatunkban gyors módszert ismertettünk a fenotiazin származékok vizeletből történő mennyiségi meghatározására, mely lehetővé teszi a mérgezés sürgősségi ellátását, a kiürülés követését, valamint az anyag szelektív mennyiségi értékelését a más hasonló hatású gyógyszer jelenlétében.

A módszer előnye a tanulmányozott szakirodalomban közölt eljárásokkal szemben (3—15), hogy nem igényli a gyógyszer előzetes kivonását, a meghatározást közvetlenül a vizeletből végezhetjük el, így a veszteség részben kiküszöbölhető.

A módszer a szakirodalomban „acid dye method” néven ismert elven alapszik, amelynek lényege az, hogy a fenotiazin származékok alkaloidákhoz és más szerves bázisokhoz hasonlóan, savas vagy amfoter jellegű színezékekkel liposzolubilis, szerves oldószerral mennyiségileg kivonható additív termék képeznek. A kivonás után a vegyület savanyítással elbontható, a szabadá váló festékanyag pedig spektrofotometriásan visszamérhető (16).

### *Anyag és módszer*

A módszer beállításához standard anyagként klordelazin sósavas sóját használtuk, az említett festékanyagok közül a tropeolin OO-t választottuk.

#### *Felhasznált anyagok;*

1. Klordelazin klorhidrát standard: 1 ml= $10^{-4}$  g. Használat előtt tízszeres hígítást készítünk: 1 ml= $10^{-5}$  g.

#### 2. Kiegyenlítő oldatok:

a) Britton—Robinson, pH=2—10 (foszforsav 0,04 M, ecetsav 0,04 M, bórsav 0,04 M, nátrium hidroxid 0,2 M);

b) Walpole, pH=3,6—5,6 (nátrium acetát 0,2 M, ecetsav 0,2 M);

c) Mc Ilvain pH=2—8 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0,2 M, citromsav 0,1 M).

3. Tropeolin OO 0,1 %-os vizes oldata.

4. Kénsav 1 $\frac{0}{0}$ -os metanolos oldata.

5. Kloroform p.a.

A meghatározás menete a következő: a vizsgálandó klordelazin oldathoz 5 ml puffer oldatot és 0,1 ml tropeolin OO 0,1 $\frac{0}{0}$ -os oldatát adjuk.

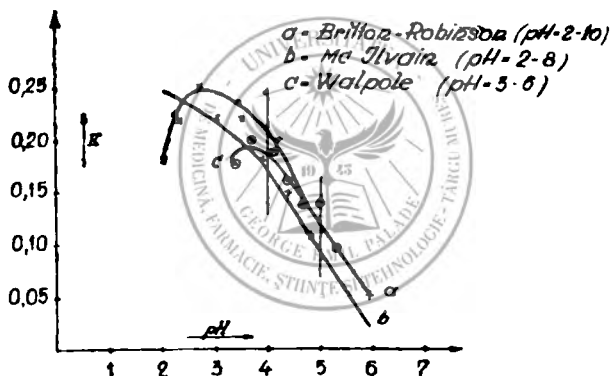
Összerázás után az addíciós terméket 5 ml kloroformmal kivonjuk, választótölcsérben leválasztjuk, majd 1 ml 1 0/0-os metanolos kénsav oldattal megsavanyítjuk. A keletkezett szín intenzitását spektrofotometriásan mérjük. A szín abszorpciós maximumát Spekord UV VIS (Zeiss) készüléken határoztuk meg.

$$\lambda_{\max} = 535 \text{ nm.}$$

A módszer érzékenysége optimális feltételeinek tanulmányozása végett, a meghatározásokat először állandó klordelazin koncentrációval (15  $\mu\text{g}/5 \text{ ml}$ ), 2—10-ig terjedő pH intervallumban végeztük el. A pH értékeket a fent említett kiegyenlítő oldatokkal állítottuk be.

### Eredmények és megbeszélés

Az eredmények azt mutatják, hogy a szín intenzitása, s ennek megfelelően az addíciós termék képződésének mértéke, a pH függvényében jelentősen változik (1. ábra). Alacsony pH-nál (2—3 között) az extinkciók minden esetben — függetlenül a kiegyenlítő oldat milyenségétől — ma-



1. ábra: A szín-intenzitás változása a pH függvényében, állandó klordelazin koncentráció mellett, különböző kiegyenlítő oldatok jelenlétében.

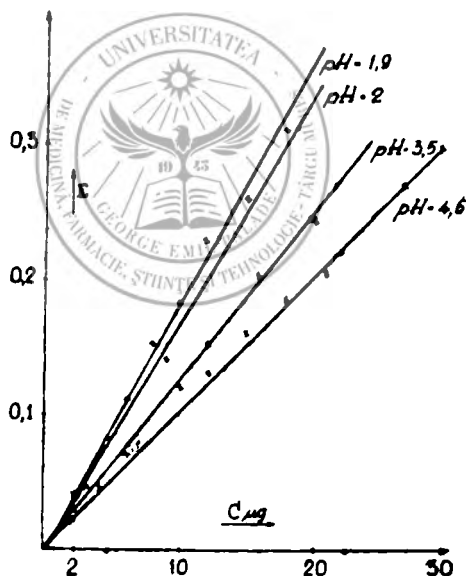
gasabb értékeket mutattak; a pH növekedésével (3—5) a szín intenzitása csökkent, 6-os pH felett a kloroformos kivonat savanyítás után szintelen marad, ami azt bizonyítja, hogy a két anyag egymáshatásából szerves oldószerezellel kivonható addíciós termék nem képződik. A kiegyenlítő, pufferoldat milyensége a termék képződését nem befolyásolja (1. táblázat).

A táblázatból kitűnik, hogy az azonos pH értéknél mért extinkciók azonosak, függetlenül az alkalmazott kiegyenlítő oldat összetételétől.

A továbbiakban felállítottuk a klordelazin kalibrációs görbéit növekvő pH értékeknél, 3—30  $\mu\text{g}/5 \text{ ml}$  koncentrációs intervallumban. Az egyesek a pH függvényében eltolódnak, a pH növekedésével az érzékenység csökken (2. ábra). Az érzékenység alsó határa 0,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

1. táblázat

pH=2 kiegyenlítő o.: Mc Ilvain		pH=2 kiegyenlítő o.: Britton—Robinson	
konc.	extink.	konc.	extink.
$3 \cdot 10^{-6}$ g	0,045	$3 \cdot 10^{-6}$ g	0,045
$6 \cdot 10^{-6}$ g	0,11	$6 \cdot 10^{-6}$ g	0,105
$9 \cdot 10^{-6}$ g	0,14	$9 \cdot 10^{-6}$ g	0,14
$12 \cdot 10^{-6}$ g	0,18	$12 \cdot 10^{-6}$ g	0,175
$15 \cdot 10^{-6}$ g	0,22	$15 \cdot 10^{-6}$ g	0,24
$18 \cdot 10^{-6}$ g	0,30	$18 \cdot 10^{-6}$ g	0,29



2. ábra: A klordelazin etalon görbéi, különböző pH értékeknél, Mc Ilvain kiegyenlítő oldatban.

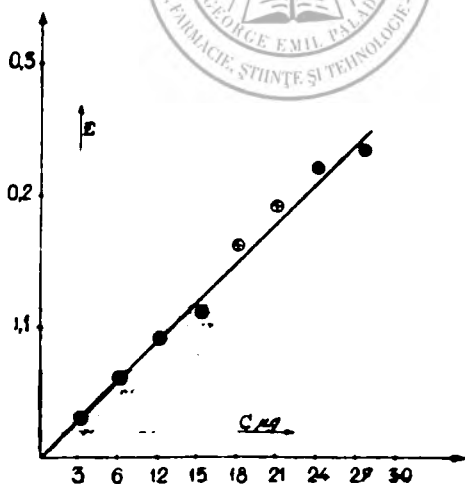
Az eredmények statisztikai értékelése azt mutatja, hogy (mint az egyenesek korrelációs egyenleteiből kitűnik) a koncentráció-extinkció lineáritása minden esetben jó, a korrelációs együttható értéke kitűnő, de

magasabb pH-nál dolgozva a módszer reprodukibilitása megfelelőbb, alacsonyabb a standard deviáció értéke, kisebb a relatív hibaszázalék (2. táblázat).

2. táblázat

Kiegyenlítő- oldat Mc Ilvain	Korrelációsegyenlet	r	So	$\frac{e^2/0}{\frac{So}{\bar{y}} \cdot 100}$
1. pH=2	$E \pm 1,04 \cdot 10^{-3} = (1,84 \cdot 10^{-2} \pm \pm 6,56 \cdot 10^{-4}) \cdot C + (-8,8 \cdot 10^{-3} \pm 8,8 \cdot 10^{-3})$	$r = \pm 0,9965$	$\pm 1 \cdot 10^{-2}$	5
2. pH=4,6	$E \pm 5 \cdot 10^{-3} = (9,72 \cdot 10^{-2} \pm \pm 1,8 \cdot 10^{-2}) \cdot C + (6,6 \cdot 10^{-3} \pm 3,4 \cdot 10^{-3})$	$r = \pm 0,9986$	$\pm 5 \cdot 10^{-3}$	3

A módszert a klordelazinnak vizeletből történő meghatározására alkalmaztuk. 4,6-os pH értéknél dolgoztunk, melyet Mc Ilvain kiegyenlítő oldattal állítottunk be. Módszerünk segítségével a klordelazin vizeletből előzetes kivonás nélkül, közvetlenül meghatározható. Kísérleteink azt mutatják, hogy vizelet esetében 10-szer nagyobb mennyiségű tropeolin OO oldat szükséges a hozzáadott klordelazin kvantitatív megkötéséhez, mint a tiszta anyag esetében (0,1 ml helyett 1 ml). A felesleg valószínűleg a vizeletben található szerves bázisok lekötéséhez szükséges, melyek azonban kloroformban nem vonódnak ki.



3. ábra: Vizelethez hozzáadott klordelazin etion görbéje, Mc Ilvain kiegyenlítő oldatban (pH=4,6).

A 3. ábra a vizelethez adott klordelazin etalon görbáját ábrázolja. A vizelet 5 ml-nyi részleteihez növekvő mennyiségű klordelazint adagoltunk (3—30 µg között), majd a fentleírt módon elvégeztük a meghatározásokat. A keletkezett szín intenzitását vakpróbával szemben mértük meg, melyet vizelethez hozzáadott reagensekből, azonos körülmények között állítottunk elő.

#### Következtetések

Az ismertetett módszer előnyeit a következőkben foglaljuk össze:

1. nagyfokú érzékenysége (az érzékenység alsó határa 0,5 µg/ml);
2. közvetlenül alkalmazható a fenotiazin származékok vizeletből történő meghatározására, azok előzetes kivonása nélkül;
3. szelektív: barbitursav származékok, benzodiazepin származékok, meprobamat, alkohol egyidejű jelenléte a vizeletben az eredményeket nem befolyásolja.

#### Irodalom

1. *Taindel Cl.* és mtsai: in vol.: Aspectele clinice și de laborator în intoxicațiile acute. Lucrările primului Simpozion Național de Toxicologie. București, 1978, 49; 2. *Szamosi J.*: Gyermekkori mérgezések. Medicina, Budapest, 1980; 3. *Blazek J.*: Die Pharmazie (1967), 120, 3, 129; 4. *Agrawal S. P., Blake M. J.*: J. of Pharm. Sci. (1963), 58, 8, 1011; 5. *Beral H., Murea L.*: Acta Pharm. Iug. (1965), 15, 3, 77; 6. *Gramberg K., Blagojević Z.*: Acta Pharm. Iug. (1964), 14, 2, 17; 7. *Tarasiewicz M., Puzanowska H.*: Acta Polon. Pharm. (1970), 20, 3, 263; 8. *Basinska H.*: Acta Polon. Pharm. (1970), 18, 2, 123; 9. *Patriarche G. J., Lingane J. J.*: Ann. Pharm. Franç. (1970), 28, 7-8, 511; 10. *Kelsey M. I., Moscatelli E. A.*: J. Chrom. (1973), 85, 1, 65; 11. *Turano P., Turner J.*: J. Chrom. (1973), 75, 2, 277; 12. *Huang C. L., Guyton J.*: J. Pharm. Sci. (1969), 58, 2, 267; 13. *Beltagy Y. A., Issa A., Rida S. M.*: Die Pharmazie (1976), 31, 7, 484; 14. *Puzanowska—Tarasiewicz H.*: Acta Polon. Pharm. (1970), 20, 3, 263; 15. *Ștefănescu E., Antonescu V.*: Farmacia (1981), 29, 4, 223; 16. *Vejdelek Z. I., Kakač B.*: Farbenreaktion in der spektrofotometrischen organischer Verbindungen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1980, I. köt.

A szerkesztőségbe érkezett: 1984. január 31.

Maria Kincses Ajtay, Gyöngyi Dudutz

#### RAPID METHOD OF QUANTITATIVE ASSAY OF SOME PHENOTHIAZINE DERIVATIVES IN THE URINE

The authors have carried out a spectrophotometrical method of quantitative assay of chlordelazine in the urine. This method is based on the formation of an additional complex with tropeolin 00, extractable quantitatively in chloroform. After acidulation the complex decomposes and the chloroform extract becomes red, with  $\lambda_{\max} = 535 \text{ nm}$ .

The linear character of the calibration curves is good, between 1 and 30 µg substance.

This method may be applied in direct assays in the urine; the simultaneous presence of barbiturate and benzodiazepine derivatives in the urine does not disturb the assay.