

რაფიელ აგლაძის არაორგანული ქიმიისა და ელექტროქიმიის
ინსტიტუტი

ხელნაწერის უფლებით

მეცნიერ-კონსულტანტი: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი, აკადემიკოსი ჯონდო ჯაფარიძე

თამარ ჭელიძე

სხვადასხვა კლასის ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის
ელექტროქიმიური თვისებების დამოკიდებულება მათ
აგებულებაზე

სპეციალობა 02.00.05 – ელექტროქიმია

დისერტაცია ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად

თბილისი 2006

სარჩევი

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა.

1.1. გულ-სისხლძარღვთა სამკურნალო პრეპარატების
ზოგადი დახასიათება.

1.1.1. ნიტროგლიცერინის, ნიტროსორბიდის,
ერინიტისა და კორვატონის ანალიზის მეთოდები.

1.1.2. გულ-სისხლძარღვთა სამკურნალო
პრეპარატების პოლაროგრაფიული ანალიზი.

1.2. ფსიქოტროპული პრეპარატების ანალიზის
მეთოდები.

1.2.1. ტრამადოლი.

1.2.2. დიმედროლი.

1.2.3. ციკლოდოლი.

1.2.4. ბენზოდიაზეპინების წარმოებულები.

1.2.5. ფენაზეპამი.

1.2.6. ნიტრაზეპამი.

1.2.7. დიაზეპამი.

1.2.8. ნოზეპამი.

1.2.9. მეზაპამი.

1.2.10. ფენოთიაზინის წარმოებულები.

1.2.11. ფენოთიაზინი.

1.2.12. ამინაზინი.

1.2.13. ლევომეპრომაზინი.

1.2.14. ტრიფტაზინი.

თავი 2. კვლევის მეთოდოლოგია.

- 2.1. პოლაროგრაფიული ანალიზის მეთოდი.
- 2.2. მიკროკულონომეტრული ანალიზის მეთოდი.
- 2.3. დიფერენციალური ტევადობის გაზომვები ვერცხლისწყლის სტაციონალურ ელექტროდზე.
- 2.4. ინფრაწითელი სპექტროსკოპია.
- 2.5. ზედაპირული დაჭიმულობის გაზომვა ხსნარი/ჰაერის საზღვარზე.
- 2.6. თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია.
- 2.7. გამოყენებული მასალები და რეაქტივები.

თავი 3. გულსისხლძარღვთა სამკურნალო პრეპარატების ელექტროქიმიური ქცევა.

- 3.1. რთული ეთერების აზოტმჟავა ნაერთები.
 - 3.1.1. წყალხსნარები.
 - 3.1.2. სპირტხსნარები.
 - 3.1.3. ბუფერული წყალხსნარები.
 - 3.1.4. ბიოლოგიური ხსნარები.
 - 3.1.5. მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების ადსორბცია ვერცხლისწყალზე ეთანოლის ხსნარებიდან.
- 3.2. ერინიტის პოლაროგრაფიული აღდგენა.
- 3.3. მოლსიდომინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრა.

3.4. კარპინჰიდროქლორიდის პოლაროგრაფიული განსაზღვრა.

თავი 4 ფსიქოტროპული პრეპარატების ელექტროქიმიური ქცევა.

- 4.1. ტრამადოლი.
- 4.2. დიმედროლი.
- 4.3. ციკლოდოლი.
- 4.4. ფენაზეპამი.
- 4.5. ნიტრაზეპამი.
- 4.6. ნოზეპამი.
- 4.7. დიაზეპამი.
- 4.8. მეზაპამი.
- 4.9. ამინაზინი.
- 4.10. ლევომეპრომაზინი.
- 4.11. ტრიფტაზინი.

საერთო დასკვნები.

ლიტერატურის სია.

შესავალი

თემის აქტუალობა. მედიცინაში სხვადასხვა კლასის ორგანული ნაერთების მიზანდასახული გამოყენება ეფუძნება სხვადასხვა გამხსნელში მათი ფიზიკო-ქიმიური თვისებების მათივე აგებულებასთან კავშირის დადგენას. ამასთან არის დაკავშირებული სამკურნალო პრეპარატების ორგანიზმზე ზეგავლენის თავისებურებები, კერძოდ, პრეპარატის შეწოვის ხარისხი და სიჩქარე, კონცენტრაცია ბიოლოგიურ სითხეებში, ბიოტრანსფორმაცია და ორგანიზმიდან გამოყოფის დინამიკა. ნებისმიერი ცოცხალი ორგანიზმის უჯრედის ან პლაზმის შიდა ნაწილი მემბრანით არის გამოყოფილი გარემომცველი არისაგან. უჯრედის შიდა და გარე ხსნარების შედგენილობა სხვადასხვაა, ხოლო თვითონ მემბრანებს გააჩნიათ არჩევითი შეღწევადობის უნარი. ნივთიერების ტრანსპორტირებას მემბრანის გავლით მნიშვნელოვან წილად საფუძვლად უდევს ელექტროქიმიური კანონზომიერებანი. აღსანიშნავია, რომ ადამიანის ორგანიზმის უჯრედში ნივთიერების შეღწევას და განაწილებას წინ უნდა უსწრებდეს ადსორბციის პროცესი ფაზათა გამყოფ ზედაპირზე. ამდენად, შესაძლებელია ამ ნივთიერებების ადსორბციული თვისებების შესწავლამ ელექტროდ/ხსნარის გამყოფ ზედაპირზე, მასზე მიმდინარე პროცესების ისეთი პარამეტრების დადგენამ, როგორც არის ადსორბციის ენერჯიის ცვლილება, ზედაპირის დაფარვის ხარისხი და ერთი მოლეკულის მიერ დაკავებული ფართი, სრულყოფს

სამკურნალო პრეპარატების ორგანიზმზე მოქმედების სურათი. აქედან გამომდინარე, გასაგებია, თუ რა მნიშვნელოვანია საკითხისადმი ელექტროქიმიური მიდგომა.

ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი საკითხია სხვადასხვა ფუნქციონალური ჯგუფების შემცველი ორგანული მოლეკულების ელექტროქიმიური პარამეტრების შეჯერება მათ აღნაგობასთან, რაც ხელს შეუწყობს ახალი პრეპარატების სინთეზისა და ზოგადად ფარმაციის განვითარების საქმეს.

მეტად მნიშვნელოვანია აგრეთვე სამკურნალო პრეპარატების ანალიზების არსებული მეთოდების უნიფიცირება და ახალი თანამედროვე მეთოდების შემუშავება, რომელთათვისაც დამახასიათებელია მაღალი მგრძობიარობა, სიზუსტე, ინფორმაციის მიღების სისწრაფე და მეთოდის ხელმისაწვდომობა მათი პრაქტიკაში ფართოდ ჩანერგვის მიზნით.

აღნიშნული გამოკვლევებისა და კლინიკური მონაცემების საფუძველზე მყარდება დამოკიდებულება გამოყენებულ დოზას, სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციასა და კლინიკურ ეფექტურობას შორის, რაც საშუალებას გვაძლევს მივალწიოთ პრეპარატის მოქმედების ოპტიმალურ ეფექტს.

გარდა ფარმაკოკინეტიკისა, ზუსტი ანალიზის ელექტროქიმიური მეთოდების შემუშავება თავის წვლილს შეიტანს წამალფორმების სისუფთავის ხარისხის დადგენაშიც.

დღევანდელ დღეს სამკურნალო პრეპარატების წარმოებაში სულ უფრო ფართო გამოყენებას პოულობს ელექტროსინთეზი. ამ გზით მიღებული პროდუქტი ეკოლოგიურად სუფთაა ქიმიურად

მიღებულთან შედარებით, რადგან ელექტროქიმიურ აღდგენას და დაჟანგვას არ სჭირდება სპეციალური დამჟანგველები და აღმდგენლები, რომლებიც საჭიროებენ შემდგომ უტილიზაციას.

ორგანული ნაერთების ელექტროქიმიურ სინთეზში გამხსნელის როლში ხშირად გამოიყენება არაწყალხსნარები. ნაერთთა გარკვეული რაოდენობა, ელექტროქიმიურად ინერტული წყალში, შეიძლება აქტიური აღმოჩნდეს არაწყალხსნარებში.

ელექტროქიმიაში გამოყენებულ გამხსნელებს უნდა ახასიათებდეთ რიგი თვისებებისა, როგორც არის: არაორგანული და ორგანული ნივთიერებების მათში კარგი ხსნადობა, ელექტროლიტური ხსნარების მაღალი ელექტროგამტარებლობა და გამოყენებული ელექტროდის პოლარიზაციის ფართო სფერო. სწორედ ასეთ გამხსნელებს მიეკუთვნებიან მოცემულ სამუშაოში გამოყენებული პროტონული გამხსნელები – ეთანოლო და ეთილენგლიკოლი.

საკითხის თანამედროვე მდგომარეობის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ საკვლევი ნივთიერებების ფარმაცევტული და ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის მეთოდების შემდგომი სრულყოფა დიდად არის დამოკიდებული თანამედროვე ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების კომპლექსის წარმატებით გამოყენებაზე, რომლებიც უზრუნველყოფენ ამ ნივთიერებების ახალი მახასიათებლების მიღებას.

და ბოლოს, სამკურნალო პრეპარატების ანალიზის ზუსტი მეთოდის შემუშავება წარმოების კონტროლისათვის და პრეპარატის რაოდენობრივი განსაზღვრა ადამიანის სისხლის პლაზმაში ერთ-ერთი

აქტუალური საკითხთაგანია თანამედროვე ფარმაცევტულ ქიმიაში. ეს უკანასკნელი, განსაკუთრებულ აქტუალობას იძენს მწვავე ქიმიური მოწამვლების დროს, როდესაც მნიშვნელოვანია სწრაფი, საიმედო და მგრძობიარე ანალიზის ჩატარება მკურნალობის ადეკვატური მეთოდების შერჩევისათვის, სამკურნალო ღონისძიებების კონტროლისათვის, ტოქსიკომეტრული გამოკვლევების ჩატარებისა და სხვადასხვა ლაბორატორიების მიერ მონაცემების ბანკის შექმნისათვის.

კვლევის მიზანი და ამოცანები. ზემოთქმულიდან გამომდინარე ნაშრომში დასახული იყო შემდეგი ძირითადი ამოცანები:

- განსხვავებული კლასის ორგანული ნივთიერებების და თითოეული კლასის რამოდენიმე მსგავსი წარმომადგენლის შესწავლა პოლაროგრაფიული და კულონომეტრიული მეთოდებით; ელექტროქიმიურ აქტიურობაზე მოლეკულათა ფუნქციონალური ჯგუფების სახეობისა და რაოდენობების გავლენის დადგენა;

- კვლევის ობიექტებად შერჩეული კარდიოსტიმულატორებისა (ნიტროსორბიდი, მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინები, პენტაერიტრიტტეტრანიტრატი, მოლსიდომინი) და ფსიქოტროპული პრეპარატებისათვის (ტრამადოლი, ფენაზეპამი, ნიტრაზეპამი, ნოზეპამი, მეზაპამი, დიაზეპამი, დიმედროლი, ციკლოდოლი, ამინაზინი, ლევომეპრაზინი და ტრიფტაზინი) მეტალ/ხსნარის საზღვარზე ადსორბციის უნარის დადგენა და მისი გავლენა მათ ვოლტამპერულ მახასიათებლებზე;

- მოცემული პრეპარატებისათვის გამხსნელის ბუნების გავლენის დადგენა მათ ელექტროქიმიურ აქტიურობასა და ადსორბციის უნარზე;

- სამკურნალო პრეპარატებისათვის ანალიზის არსებული მეთოდების უნიფიცირება და ახლის შემუშავება როგორც სხვადასხვა წამალფორმებში, ასევე ადამიანის სისხლის პლაზმაში.

კვლევის მეთოდები. სამეცნიერო-კვლევითი სამუშაოების შესრულებისათვის გამოყენებული იქნა კვლევის შემდეგი მეთოდები: პოლარიგრაფია, კულონომეტრია, სპექტროსკოპია, ქრომატოგრაფია, იმპედანსური მეთოდი და ზედაპირული დაჭიმულობის გაზომვა ხსნარი/ჰაერის საზღვარზე.

მეცნიერული სიახლე.

- პირველად შემუშავებული იქნა გულსისხლძარღვთა სამკურნალო პრეპარატების - ნიტროსორბიდის, მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების, ერინიტის, მოლსიდომინისა (კორვატონის) და კარპაინჰიდროქლორიდის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდიკა როგორც სხვადასხვა წამალფორმებში, ასევე ბიოლოგიურ სითხეებში.

- მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინის, პენტაერიტრიტ-ტეტრანიტრატის და მოლსიდომინის მაგალითზე დადგენილი იქნა კავშირი მათ მოლეკულურ აღნაგობას, ელექტროქიმიურ ქცევასა და ფარმაკოქიმიურ თვისებებს შორის სხვადასხვა გამხსნელში. გათვლილი იქნა მათი პოლაროგრაფიული აღდგენის რეაქციის

სიჩქარის პირობითი ჰეტეროგენული კონსტანტები და დიფუზიის კოეფიციენტები სხვადასხვა გამხსნელში.

- შესწავლილი იქნა მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერის სპეციფიური ადსორბციის უნარი და მათ საფუძველზე გათვლილი იქნა მთელი რიგი ელექტროქიმიური პარამეტრები.

- დადგენილი იქნა, რომ სამკურნალო პრეპარატები - ტრამადოლი, დიმედროლი და ციკლოდოლი პოლაროგრაფიულად აქტიურები არიან და იძლევიან დიფუზიურ, შეუქცევად პოლაროგრამებს ნახევარტალღის პოტენციალებით $E_{1/2} = -1.83\text{ვ}$, $E_{1/2} = -2.37\text{ვ}$, $E_{1/2} = -1.9\text{ვ}$ შესაბამისად. პოლაროგრაფიული მეთოდით შესაძლებელია მათი როგორც თვისობრივი, ისე რაოდენობრივი განსაზღვრა $1 \cdot 10^{-6} \div 5 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ კონცენტრაციის ზღვრებში.

- შემუშავებული იქნა პრეპარატების – ფენაზეჰამისა და ნიტრაზეჰამის პოლაროგრაფიულად განსაზღვრის არაპირდაპირი მეთოდი მჟავა ბუფერის ხსნარებში. პოლაროგრაფიული და იმპედანსური მონაცემების საფუძველზე დადგენილია, რომ ეს პრეპარატები ახდენენ წყალბადის ელექტროდდგენის პროცესის ინჰიბირებას მათი მოცულობითი კონცენტრაციის პროპორციულად, რაც მათი რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალებას იძლევა.

- დადგენილი იქნა, რომ 1,4-ბენზოდიანზეპინების ჯგუფის წარმომადგენლები – ნოზეჰამი, დიანზეჰამი და მეზაჰამი მჟავა ბუფერულ ხსნარებში ახდენენ წყალბადის გადამაზვის შემცირებას კატალიზურად, რაც განპირობებული არის მათ მოლეკულებში არსებული ერთიდაიგივე ფუნქციონალური – აზომეთინის ჯგუფის არსებობით. ეს უკანასკნელი შეიცავს რა თავისუფალი

ელექტრონული წყვილის მქონე აზოტის ატომს და ამავედროულად მთლიანად მოლეკულებს გააჩნიათ სპეციფიური ადსორბციის უნარი. შემუშავებული იქნა ნოზეპამის, დიაზეპამისა და მეზაპამის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის ოპტიმალური პირობები. კერძოდ, სამივე აღნიშნული ნივთიერების პოლაროგრაფიული ადგენის ნახევარტალღის პოტენციალის მნიშვნელობა შეადგენს $E_{1/2} = -2.25$ ვ, რაც მიუთითებს ერთიდაიგივე ელექტროქიმიური რეაქციის მიმდინარეობაზე. მიღებული შედეგები ინტერპრეტირებული იქნა ბენზოდიაზეპინების და მისი წარმოებულების მოლეკულური სტრუქტურის საფუძველზე.

- ნაშრომში შესწავლილია ფენოთიაზინების წარმოებულების – ამინაზინის, ლევომეპრომაზინის და ტრიფტაზინის ელექტროქიმიური ქცევა და იგი ახსნილია ამ ნივთიერებებში სხვადასხვა ფუნქციონალური ჯგუფის არსებობით.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება. ნაშრომში დადგენილი კანონზომიერებანი სხვადასხვა ქიმიური აგებულების მქონე პრეპარატების ელექტროქიმიურ ქცევასა და მათ მოლეკულებში შემავალი ფუნქციონალური ჯგუფების შემადგენლობასა და რაოდენობას შორის სხვადასხვა გამხსნელში, გარკვეულ წვლილს შეიტანს ფუნდამენტური ორგანული ქიმიის ზოგიერთი საკითხის განვითარებაში, ასევე ახალი პრეპარატების სინთეზისათვის ოპტიმალური პირობების შემუშავებაში.

ახალი, სწრაფი, ზუსტი და იაფი განსაზღვრის მეთოდების გამოყენებით მაქსიმუმამდე შეიძლება გავზარდოთ წამლის ეფექტურობა, შევამციროთ ინტოქსიკაციების რაოდენობა, შევარჩიოთ

ოპტიმალური დოზა, წამლის ფორმა და მისი ორგანიზმში შეყვანის სიხშირე. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ფსიქოტროპული პრეპარატების შემთხვევაში, რადგან მათი დოზის გადაჭარბებამ შეიძლება მიგვიყვანოს ლეტალურ შედეგამდე. ზემოთ თქმული მიუთითებს ფსიქოტროპული პრეპარატების: ტრამადოლის, ფენაზეპამის, ნიტრაზეპამის, ნოზეპამის, მეზაპამის, დიაზეპამის, დიმედროლის, ციკლოდოლის, ამინაზინის, ლევომეპრაზინისა და ტრიფტაზინის ანალიზის ზუსტი მეთოდების შემუშავების პრაქტიკულ მნიშვნელობაზე.

სამუშაოს აპრობაცია. სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი შედეგები მოხსენებული და განხილული იყო:

- ფარმაკოკინეტიკის I საკავშირო კონფერენციაზე, მოსკოვი, 1982 წელს;
- მეცნიერ თანამშრომელთა რესპუბლიკურ კონფერენციაზე, თბილისი, 1985 წელს;
- ინსტრუმენტალური ანალიზის მე-2 საერთაშორისო კონფერენციასა და გამოფენაზე, პეკინი, 1987 წელს;
- მენდელეევის საზოგადოების რესპუბლიკური კონკურსზე, 1987 წელს, მიენიჭა II პრემია;
- ი.გეიროვსკის ხსოვნისადმი მიძღვნილ პოლაროგრაფიულ კონგრესზე, პრაღა, 1990წელს;
- საერთაშორისო ელექტროქიმიური საზოგადოების 50-ე თათბირზე, პავია (იტალია), 1999 წლის 5-10 სექტემბერს;
- ფარმაცევტთა საერთაშორისო კონგრესზე, თბილისი, 2002 წელს;

- საერთაშორისო ელექტროქიმიური საზოგადოების 55-ე თათბირზე, სალონიკი (საბერძნეთი), 2004 წლის 19-24 სექტემბერს;

პუბლიკაციები. დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია 22 სამეცნიერო ნაშრომში, სულ საკვლევ თემას მიეძღვნა დისერტანტის 46 სამეცნიერო ნაშრომი.

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა. დისერტაცია შედგება შესავლისაგან, 4 თავის, დასკვნებისა და გამოყენებული და ციტირებული ლიტერატურის ნუსხისაგან. დისერტაციის მოცულობა შეადგენს 223 ნაბეჭდ გვერდს, 84 ნახაზს და 3 ცხრილს. გამოყენებული ლიტერატურის სია შეიცავს 267 დასახელებას.

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა

ამ თავში წარმოდგენილია ჩვენს მიერ შესწავლილი სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატებისადმი მიძღვნილი ლიტერატურული მასალა. ლიტერატურული მიმოხილვა შედგება ორი ძირითადი ნაწილისაგან. პირველ ნაწილში განხილულია კარდიო-სტიმულატორების – ნიტროსორბიდის, მონო-, დი-, ტრი-ნიტროგლიცერინების, ერენიტისა და მოლსიდომინის ზოგადი თვისებები და არსებული თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები. მეორე ნაწილში განთავსებულია ფსიქოტროპული პრეპარატების: ტრამადოლის, დიმედროლის, ციკლოდოლის, ფენაზეჰამის, ნიტრაზეჰამის, ნოზეჰამის, მეზაჰამის, დიაზეჰამის, ამინაზინის, ლევომეპრომაზინისა და ტრიფტაზინის ზოგადი თვისებები და მათი განსაზღვრის მეთოდები.

მოცემულ თავში აღწერილია აგრეთვე სამუშაოში გამოყენებული ორგანული გამხსნელების ძირითადი ფიზიკო-ქიმიური თვისებები.

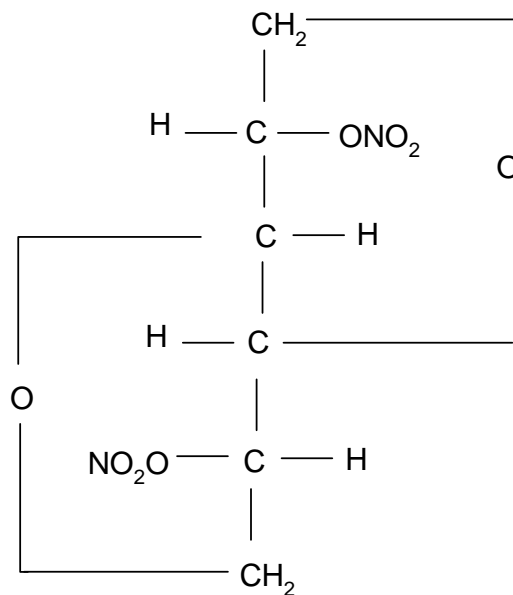
1.1. გულ-სისხლძარღვთა სამკურნალო პრეპარატების ზოგადი დახასიათება

კარდიოლოგიაში გულსისხლძარღვთა დაავადებების სამკურნალოდ გამოიყენება ასობით სხვადასხვა პრეპარატი, რომელთა შორის განსაკუთრებული ადგილი უჭირავთ

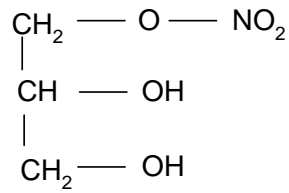
ნიტროსორბიდს, ტრინიტროგლიცერინს, ერინიტს და მოლსიდომინს (კორვატონს).

ვინაიდან სამუშაოს ერთ-ერთ მთავარ მიზანს წარმოადგენს ორგანულ მოლეკულებში არსებული ფუნქციონალური ჯგუფების გავლენა მათ ელექტროქიმიურ ქცევაზე, ამიტომ შედარებისათვის კვლევის ობიექტებად შერჩეული იყო აგრეთვე იმავე კლასის, მაგრამ განსხვავებული რაოდენობის შემცველი, როგორც ნიტროჯგუფების თვალსაზრისით, ისე სხვადასხვა ნახშირწყალბადური რადიკალის მქონე ნაერთები – ნიტროსორბიდი, მონო- და დინიტროგლიცერინები.

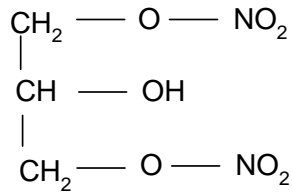
ქიმიური შედგენილობით ნიტროსორბიდი, მონო-, დი-, ტრინიტროგლიცერინები და ერინიტი მიეკუთვნებიან ალიფატური რთული ეთერების ჯგუფს, რომლებიც მიიღება მრავალატომიანი სპირტების (გლიცერინი, სორბიდი, პენტაერიტრიტი) და აზოტმჟავას სინთეზით. მათი ქიმიური ფორმულებია:



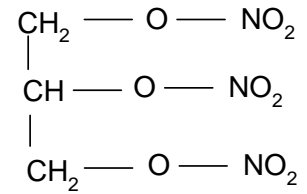
ნიტროსორბიდი



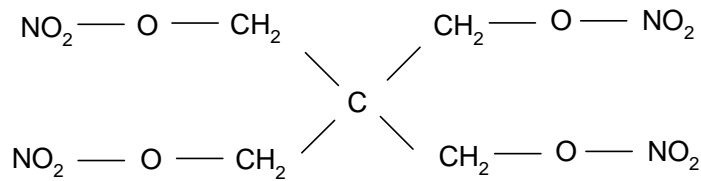
მონონიტროგლიცერინი



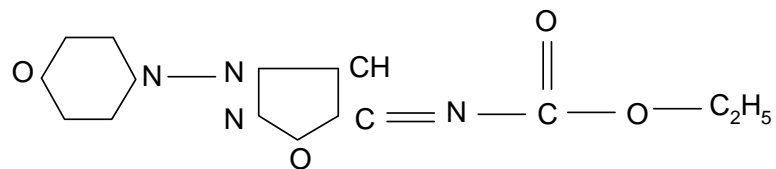
დინიტროგლიცერინი



ტრინიტროგლიცერინი



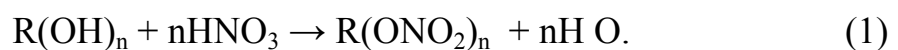
ერინიტი (პენტაერიტრიტტეტრანიტრატი)



მოლსიდომინი (კორვატონი) - N-კარბოქსი-3-მორფოლინო სიდნონიმის ეთილის ეთერი

ნიტროგლოცერინი პირველად მიღებული იქნა 1847 წელს ა.სობრერის [1] მიერ, რომელმაც მას პიროგლიცერინი უწოდა. ერინიტი სინთეზირებული იქნა ხარკოვის ქიმიურ-ფარმაცევტულ ინსტიტუტში [2]. ნიტროსორბიდი სინთეზირებული არის ქ.ორჯონიკიძის (რუსეთი) ქიმიკო-ფარმაცევტულ სამეცნიერო კვლევით ინსტიტუტში [3].

ამ პრეპარატების სინთეზი დამყარებულია შესაბამისი სპირტებისა და აზოტმჟავის ურთიერქმედებაზე შემდეგი სქემით:



რეაქცია მიმდინარეობს გოგირდმჟავას და დიეთილენ-გლიკოლდინიტრატის თანაობისას. არასრული სინთეზის ან პრეპარატის არასაკმარისი გასუფთავების შემთხვევაში, ანდა შენახვის არასწორი პირობების დროს, შეიძლება პრეპარატში მინარევების სახით იყოს მონო- და დინიტროგლიცერინი, დიეთილენგლიკოლდინიტრატი, აზოტის და გოგირდის მჟავები. ამავე მიზეზით, ნიტროსორბიდში შეიძლება იყოს სორბიდის 2-მონო და 5-მონონიტრატი, ერინიტში კი – პენტაერიტრიტის მონო-, დი- და ტრინიტრატები, აზოტმჟავა.

სიდნონიმების ციკლური სისტემა პირველად სინთეზირებული იქნა სიდნეის (ავსტრალია) უნივერსიტეტის ქიმიკოსების მიერ და ამ ქალაქის პატივსაცემად დაარქვეს "სიდნონიმი". პრეპარატი მოლსიდომინი (კორვატონო) პირველად სინთეზირებული იყო მაზუდას და იმაშიროს მიერ [4].

ცნობილია, რომ აზოტმჟავა ეთერების ფარმაკოლოგიური მოქმედება დაკავშირებულია მათში აზოტმჟავას რადიკალის არსებობასთან, თუმცა ორგანიზმში ნიტრატული ცვლის პროცესები არასაკმარისად არის შესწავლილი. იმის და მიხედვით, თუ რომელი ნიტრატები გამოიყენება, განსხვავებულ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებასთან გვაქვს საქმე სისხლძარღვების გაფართოების ეფექტურობისა და ხანგრძლიობის მიხედვით.

ნიტროგლიცერინი არის ერთ-ერთი ყველაზე ძველი და ცნობილი ანტიანგიალური საშუალება. იგი ჯერ კიდევ მეცხრამეტე საუკუნეში გამოიყენებოდა სტენოკარდიული შეტევების დროს [5]. მას შემდეგ ასობით ახალი პრეპარატი არის სინთეზირებული, მაგრამ იგი დღემდე შეუცვლელია მოქმედების სისწრაფისა და საიმედოობის გამო. ნიტროგლიცერინი სუბლინგვალური მიღების დროს, თითქმის წამიერად ახდენს ეფექტს [6,7].

ნიტროსორბიდს და ერინიტს გააჩნიათ უფრო ნელი მოქმედების უნარი, მაგრამ ნაკლებად ტოქსიურებია. ამიტომ ნიტროგლიცერინს იყენებენ მწვავე სტენოკარდიული შეტევების მოსახსნელად, ხოლო დანარჩენ ნიტრატებს – ქრონიკული კორონარული უკმარისობის დროს [8].

კორვატონი შეიცავს აქტიურ ნივთიერებას – მოლსიდომინს. პრეპარატს გააჩნია ეფექტური და ხანგრძლივი მოქმედების უნარი გულსისხლძარღვთა უკმარისობის წინააღმდეგ, იცავს მას ჟანგბადის უკმარისობისაგან, რაც თავის მხრივ იწვევს ტკივილის მოხსნას.

ამრიგად, პრობლემა, რომელიც მიზნად ისახავს ნიტროსორბიდის, ნიტროგლიცერინის, ერინიტისა და მოლსიდომინის

შესწავლას ფარმაკოდინამიკის [9] და ფარმაკოკინეტიკის [10....11] თვალსაზრისით მეტად აქტუალურია.

წამალფორმების სრულყოფა, დოზირების სიზუსტე, მიღების მოხერხებულობა, შენახვის სანდობა არის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ამოცანა. ამჟამად ნიტროგლიცერინის წამალფორმებია: აბი (0,0005 გრ), 1% – სპირტხსნარი, ჟელატინის კაფსულები და ამპულები, მიკარდის ინფაქტის დროს ვენაში შეყვანის მიზნით. ზოგიერთ ქვეყნებში ნიტროგლიცერინი გამოდის პროლარგირებული ფორმით: ნიტრონგი მიტე და ფორტე (აშშ), სუსტაკი (იუგოსლავია, პოლონეთი).

ნიტროსორბიდი და ერინიტი არსებობს აბების სახით (0,001 გრ). სხვადასხვა ქვეყნებში იდენტური პრეპარატი იწარმოება სხვადასხვა დასახელებით - პენტონი, პერიტრატი, მიკარდოლი და სხვა.

კორვატონი (მოლსიდომინი) იწარმოება ფირმა "კასელის" მიერ ამპულებში 1მლ = 2მგ (გერმანია).

1.2. ნიტროგლიცერინის, ნიტროსორბიდის, ერინიტისა და კორვატონის ანალიზის მეთოდები

ფარმაცევტული პრეპარატების ანალიზისათვის ფართოდ გამოიყენება ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები [12,13,14,15], რომელთაგან ზოგიერთები შეტანილია როგორც საქართველოს, ასევე საზღვარგარეთის ფარმაკოპეებში [16,17,18,19].

ანალიზის ახალი და სულ უფრო და უფრო ზუსტი, ობიექტური, მარტივი და იაფი მეთოდების შემუშავება – ფარმაციის აქტუალური პრობლემაა.

აზოტმჟავას რთული ეთერების სამკურნალო პრეპარატების ანალიზისადმი მიძღვნილია სამუშაოების მნიშვნელოვანი რაოდენობა. წინამდებარე სამუშაოში ჩვენ არ დაგვისახია მიზნად არსებული ყველა ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური ანალიზის მეთოდების განხილვა. სამუშაოში მოტანილია მხოლოდ ძირითადი მონაცემები მათზე. ლიტერატურაში არის აღწერილი აზოტმჟავას რთული ეთერების როგორც თვისობრივი, ასევე რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები.

რუსეთის [17], ჩეხეთის [20] და უნგრეთის [21] ფარმაკოპეებში რეკომენდირებულია ნიტროგლიცერინისა და ერინიტის განსაზღვრა წონითი მეთოდით, შემდგომი ნეიტრალიზაციით. მეთოდის არსი მდგომარეობს შემდეგში: ნიტროგლიცერინის და ერინიტის გამოწვლევას აწარმოებენ აცეტონით, საზღვრავენ პრეპარატის მასას და ანეიტრალეზენ სტეარინის მჟავით. შემდეგ სტეარინის მჟავას ტიტრავენ არაწყალხსნარის არეში და სხვაობიდან გამოითვლიან საკვლევი ნივთიერების მასას. შემოთავაზებული ეს მეთოდი [21] არის არაპირდაპირი, შრომატევადი, მოითხოვს დიდ დროს და რაც მთავარია არაზუსტია. ტიტრომეტრული მეთოდიც დამყარებულია არაპირდაპირ ტიტრირებაზე. ზოგიერთი ქვეყნის ფარმაკოპეებში აღწერილია ნიტროგლიცერინისა და ერინიტის განსაზღვრის შემდეგი მეთოდი: წინასწარ ახდენენ საკვლევი სინჯის ტუტით გასაპვნას დევარდის შენადნობის (განსაზღვრული წონითი შეფარდებით

სპილენძის, ალუმინისა და თუთიის შენადნობი) და სპილენძის სულფატის ხსნარის თანაობისას, ადგილი აქვს მათ აღდგენას ამიაკამდე, შემდგომ განსაზღვრავენ ტიტრომეტრულად.

სამუშაოში [24] მოცემული მეთოდის თანახმად, ნიტროგლიცერინის 4%-ანი სპირტხსნარის რაოდენობრივ განსაზღვრას აწარმოებენ მისი ჰიდროლიზის შემდეგ, რკინის ქლორიდის თანაობისას, შემდეგ კალიუმის ქრომატოვანი მჟავით ტიტრავენ (ინდიკატორი – დიფენილ -ნატრიუმის ამინოსულფონატი).

ინდოეთის ფარმაკოპეის თანახმად [23] 1%-ანი ნიტროგლიცერინის სპირტხსნარის განსაზღვრას აწარმოებენ ტიტრირებით წყალბადის ზეჟანგისა და 0,5 N HCl ნარევის თანაობისას. აღნიშნული მეთოდი არ არის საკმარისად ინფორმატიული, რადგან განსაზღვრა ხდება მჟავის ნარჩენის მიხედვით.

ლიტერატურაში ხშირად გვხვდება სამუშაოები [25,26,27,28,29,30,31], მიძღვნილი აზოტმჟავა რთული ეთერების ანალიზის მეთოდებისადმი, რომელშიც გამოიყენება ფოტომეტრული მეთოდი. როგორც ცნობილია, ეს მეთოდები დამყარებულია საკვლევი ნივთიერებების თვისებაზე ჰიდროლიზის შემდეგ, გარკვეულ რეაქტივებთან წარმოქმნან შეფერილი ნაერთები.

ნიტროგლიცერინის, ნიტროსორბიდისა და ერინიტის ფოტომეტრული განსაზღვრის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ჰიდროლიზის პროდუქტებს უმატებენ 2,4-ფენილდისულფომჟავას (ფენოლისა და გოგირდმჟავას ურთიერთქმედების პროდუქტი). მიიღება ყვითელი ფერის ფენილდისულფომჟავის ნიტროწარმოებული 6-ნიტრო-2,4 დისულფოფენოლი, რომლის შეფერილობა ძლიერდება

ამიაკის ხსნარის დამატებით. ოპტიკური სიმკვრივე გაზომილი იქნა $\lambda_{\max} = 405 - 410$ ნმ დროს.

ფენილდისულფომჟავასთან რეაქციაზე დაფუძნებული ზემოაღნიშნული პრეპარატების რაოდენობრივი ანალიზი, რომელიც რეკომენდირებულია ზოგიერთ ფარმაცოპეებში [16,21,33,17]. ანალოგიურ მეთოდებს გვთავაზობენ ზოგიერთი ავტორები [32,35,37] ნიტროგლიცერინის განსაზღვრისას სხვადასხვა წამალფორმებში. [38] სამუშაოში შემოთავაზებულია აღნიშნული მეთოდით ერინიტის განსაზღვრის მოდიფიცირებული ვარიანტი.

იაპონურ ფარმაცოპეაში მოცემულია ნიტროგლიცერინის განსაზღვრის მეთოდის, დამყარებული მის ურთიერთქმედებაზე სალიცილის მჟავასთან კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას.

ლიტერატურაში მოცემულია აზოტმჟავას რთული ეთერების რაოდენობრივი განსაზღვრის სხვა მეთოდებიც. ასე მაგალითად, ზაიცევმა [39] შემოგვთავაზა აზოტმჟავა რთული ეთერების განსაზღვრის კოლორიმეტრული მეთოდი, რომელიც დამყარებულია ტუტე ჰიდროლიზის შედეგად მიღებული ნიტრიტ-იონისა და ანტიპირინის ურთიერთქმედებაზე მჟავე არეში.

ბოლო ათწლეულებში სამკურნალო პრეპარატების ანალიზისათვის სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება ინფრაწითელი სპექტროსკოპია, რომლის საშუალებითაც ჩატარებული კვლევების შედეგები ორგანული ნაერთების შესწავლისა მოცემულია მთელ რიგ მეცნიერულ ნაშრომებში [40,41,42,43].

ინფრაწითელი სპექტროსკოპია – მეთოდი, რომელიც ძირითადად გამოიყენება მოლეკულების სტრუქტურის შესასწავლად, იშვიათად, მაგრამ მაინც გამოიყენება ფარმაცევტული პრეპარატების რაოდენობრივი ანალიზისათვის [44,45,46,47].

ნიტროგლიცერინისა და დიეთილენგლიკოლდინიტრატის ინფრაწითელი სპექტრების შესწავლისადმი არის მიძღვნილი [48] სამუშაო, რომელშიც მოტანილია ინფრაწითელი სპექტრების მახასიათებლები და შემუშავებულია მათი ანალიზის მეთოდიკა ვალენტური რხევების ზოლების მიხედვით.

ინფრაწითელი სპექტროსკოპიული მეთოდი გამოიყენება ასაფეთქებელი ნივთიერებების იდენტიფიკაციისათვის, მათ შორის ნიტროგლიცერინისა და ერინიტისათვისაც [49].

ინფრაწითელი სპექტრომეტრული მეთოდი გამოყენებულია ნიტროგლიცერინისა და დიეთილენგლიკოლის იდენტიფიკაციისათვის ნიტროგლიცერინის წამალფორმებიდან. სპექტრს იღებდნენ კალიუმის ბრომიდში სპექტროფოტომეტრზე IR –20.

აზოტმჟავა ეთერების ზემოთ მოტანილი მეთოდები არსებითად არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან, შეცვლილია მხოლოდ რეაქციის მიმდინარეობის ზოგიერთი დეტალი. ფოტომეტრული ანალიზით აზოტმჟავა ეთერების განსაზღვრის ნაკლს წარმოადგენს რეაქტივის არასტაბილურობა, მომზადების ხანგრძლიობა, ნიტრატებისა და ორგანული ნივთიერებების ხელისშემშლელი გავლენა.

ზემოთ აღნიშნულ მეთოდებთან ერთად სულ უფრო ფართოდ და წარმატებით გამოიყენება სამკურნალო პრეპარატების

ანალიზისათვის თხელფენოვანი და გაზური ქრომატოგრაფია [50...55,59,61,64].

ასე მაგალითად, ფ.ი.დიკარლომ და თანაავტორებმა [61] ერენიტისა და მისი ჰიდროლიზის პროდუქტების ანალიზი ჩაატარეს თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით. თხელფენოვანი ქრომატოგრაფირებით სილიკაგელზე განშრეებული იქნა ნიტროგლიცერინი და რეზორცინოლი შემდეგი გამხსნელების სისტემაში - ბენზოლი - ეთერი (80:20) [61]. ნიტროგლიცერინის გასამჟღავნებელი რეაქტივია 1%-ანი N-N- დიფენილბენზიდინის ხსნარი აცეტონში შემდგომი 15 წთ ულტრაისფერი დასხივებით.

ნიტროსორბიდის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი ინფრაწითელი სპექტრის მიხედვით, აღწერილია სამუშაოში [67,68].

ნიტროგლიცერინის იზომერების რაოდენობრივ განსაზღვრას და იდენტიფიკაციას რადიაქტიული იზოტოპით ეძღვნება [66] სამუშაო.

[69] სამუშაოში შემუშავებულია ადამიანის სისხლის პლაზმაში ნიტროგლიცერინისა და ნიტროსორბიდის რაოდენობრივი განსაზღვრის გაზოქრომატოგრაფიული მეთოდი. ავტორები გვთავაზობენ პრეპარატების წინასწარ გამოწვლილვას ეთილაცეტატით პლაზმიდან და შემდეგ გაზურ ქრომატოგრაფზე მათ ანალიზს.

ადამიანის სისხლის პლაზმაში ნიტროგლიცერინის კონცენტრაციის განსაზღვრის გაუმჯობესებულ გაზოქრომატოგრაფიულ ანალიზის მეთოდს გვთავაზობენ [70]-ში. შემოთავაზებული მეთოდიკა შეიცავს პრეპარატის სტაბილიზაციის პროცესს გასუფთავებული ჰექსანით. ნიტროგლიცერინის განსაზღვრა ამ მეთოდით შესაძლებელია 0,1 ნგ/მლ რაოდენობით.

ა.გრიზოდუბისა და ვ.გეიროვსკის სამუშაოებში [71,72,] აღწერილია ტრინიტროგლიცერინის, დინიტროგლიცერინის და მონონიტროგლიცერინის სპექტროგრაფიული დაყოფის პირობები აპროტონულ ინერტულ სისტემებში.

გროუტმელმა და დორსჩემ [73] შემოგვთავაზეს სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდი ნიტროგლიცერინის განსაზღვრისა სხვადასხვა მზა წამალფორმებში.

კორვატონი (მოლსიდომინი) როგორც უკვე ზემოთ ავღნიშნეთ, წარმოადგენს სიდნონიმების ჯგუფის ანტიანგიალურ პრეპარატს. იგი ცოცხალ ორგანიზმში მთელი რიგი გარდაქმნების შემდეგ გამოყოფს აზოტის ოქსიდს (NO) -ს, რომელიც ხელს უწყობს სისხლძარღვების კუნთოვანი სისტემის რელაქსაციას. მოლსიდომინის ანტიანგიალური მოქმედების ძირითადი მექანიზმი მდგომარეობს გულის მუშაობის გადატვირთვის შემცირებაში. იგი ამცირებს ვენურ და ფილტვის არტერიების წნევას, ამცირებს მიოკარდის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე.

მოლსიდომინის ფარმაკოლოგიური მოქმედება იწყება პრეპარატის მიღებიდან დაახლოებით 20 წუთის შემდეგ. მაქსიმალური ეფექტი მიიღწევა 30-60 წუთში. მისი მოქმედება ძირითადად მსგავსია ნიტრატების მოქმედების. განსაკუთრებით ემსგავსება იგი ნიტროსორბიდის მოქმედებას, იმ განსხვავებით, რომ ეფექტი მიიღწევა მოლსიდომინის შემთხვევაში უფრო სწრაფად, ხოლო მოქმედების ხანგრძლიობა უფრო ნაკლებია.

ც. დიუტოტმა და თანამშრომლებმა [62] შეიმუშავეს ადამიანის სისხლის პლაზმაში მოლსიდომინის განსაზღვრის მაღალ ეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფირების მეთოდი.

ბ. სტრილმა და თანამშრომლებმა [63] მოგვცეს მოლსიდომინის და მისი მეტაბოლიტების ადამიანისწ სისხლის პლაზმაში განსაზღვრის სითხოვან ქრომატოგრაფიული მეთოდი მას-სპექტრომეტრული დეტექტორით.

ლიტერატურული მონაცემების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ აზოტმჟავას რთული ეთერების განსაზღვრის დღეს არსებული მეთოდები შრომატევადია, მოითხოვს დიდ დროს და არასპეციფიურია, ვინაიდან უმეტეს შემთხვევაში განსაზღვრა ხდება მოლეკულის არაფარმაკოლოგიურად აქტიური ნაწილის მიმართ; ისინი არ შეიძლება, რომ გამოიყენებოდნენ სამკურნელო საშუალებების ობიექტური შეფასებისათვის.

ამრიგად, სამკურნალო პრეპარატების – აზოტმჟავას რთული ეთერების ანალიზის არსებული მეთოდების სრულყოფა და ახლის შემუშავება კვლავ რჩება აქტუალურად.

ჩვენი კვლევებიც ამ საკითხს ეძღვნება.

1.1.2. გულ-სისხლძარღვთა სამკურნალო პრეპარატების

პოლაროგრაფიული ანალიზი

ელექტროქიმიის ერთ-ერთ პერსპექტიულ და ფართოდ გამოყენებად მეთოდს, როგორც ანალიზში ასევე სამეცნიერო-კვლევით

სამუშაოებში, წარმოადგენს პოლაროგრაფიული მეთოდი. მიუხედავად იმისა, რომ იაროსლავ გეიროვსკიმ ეს მეთოდი შექმნა 1922 წელს, რისთვისაც მას 1959 წელს მიენიჭა ნობელის პრემია, დღემდე დიდ კონკურენციას უწევს თანამედროვე სპექტროსკოპიულ მეთოდებს [82]. იაროსლავ გეიროვსკის გენიალობა მდგომარეობს იმაში, რომ იგი მიხვდა თუ რა დიდი მნიშვნელობა აქვს პოტენციალის კონტროლს, ხოლო ანალიტიკური მიზნებით - ზღვრული დენის განსაზღვრას [83].

პოლაროგრაფიულმა მეთოდმა ბევრ ქვეყანაში მოიპოვა პოპულარობა და გამოიყენება ფარმაცევტული პრეპარატების ანალიზისათვის საკონტროლო ლაბორატორიებში. მიუხედავად ამ მეთოდის არსებითი უპირატესობისა (სიზუსტე, სისწრაფე) ანალიზურ დარგში, ჩვენს ქვეყანაში პოლაროგრაფია ფარმაციაში ნაკლებად გამოიყენება და ისიც ძირითადად კვლევითი მიზნებისათვის.

იმის გამო, რომ მთელ რიგ ქიმიურ ფარმაცევტულ პრეპარატებს გააჩნიათ მათთვის დამახასიათებელი ნახევარტალღის პოტენციალის მნიშვნელობა, პოლაროგრაფია საშუალებას იძლევა მათი იდენტიფიკაციისა, როგორც სუფთა სახით, ასევე მზა წამალფორმებში, მცენარეულ ნედლეულში, წარმოების სხვადასხვა სტადიაში, ორგანიზმში მათი მოქმედებისა და მეტაბოლური გარდაქმნების მექანიზმების შესწავლისას.

პოლაროგრაფია წარმატებით შეიძლება იქნას გამოყენებული, როგორც ადამიანის სისხლის პლაზმის კვლევის მიკრო მეთოდი ავადმყოფის ინდივიდუალური დოზირებისათვის, ვინაიდან ეს მეთოდი სამკურნალო პრეპარატების მცირე (10^{-7} ÷ 10^{-3} მოლი/ლ) კონცენტრაციების განსაზღვრის საშუალებას იძლევა.

ყველა ამ შესაძლებლობების გათვალისწინებით, პოლაროგრაფია არის სამკურნალო პრეპარატების კვლევის პერსპექტიული ელექტროქიმიური მეთოდი.

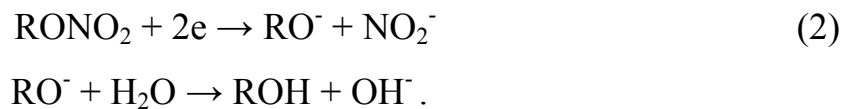
ცნობილია, რომ დიდი რაოდენობის ორგანული ნაერთებიდან, მხოლოდ გარკვეულ რაოდენობას გააჩნია ვერცხლისწყლის ელექტროდზე აღდგენის უნარი. ამის გამო, მაგალითად, ორგანული ნაერთების ისეთი კლასები, როგორც არის ამინები, სპირტები და სხვა, უშუალო პოლაროგრაფიულ ანალიზს არ ექვემდებარებიან.

სამეცნიერო ლიტერატურაში ცნობილია სამუშაოები [75...77,79], მიძღვნილი ისეთი მნიშვნელოვანი ფარმაცევტული ნაერთების პოლაროგრაფიული კვლევისადმი, როგორც არის ალკალოიდები, ვიტამინები, ჰორმონები, ანტიბიოტიკები და სხვა სინთეზური პრეპარატები.

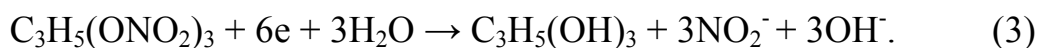
ნიტროგლიცერინის და ერინიტის პოლაროგრაფიული განსაზღვრისადმი მიძღვნილია რამოდენიმე სამუშაო [86...90]. [91]-ში მოცემულია ეთილენგლიკოლის დინიტრატის, გლიცერინის ტრინიტრატის და პენტაერიტრიტის ტეტრანიტრატის პოლაროგრაფიული ქცევა წყლისა და ეთანოლის ნარევიში. ფონის ელექტროლიტად გამოყენებული იყო ტეტრამეთილამონიუმის ქლორიდი.

[90]-ში შესწავლილი იქნა როგორც pH-ის, ისე ნიტროჯგუფების რაოდენობის გავლენა მათ პოლაროგრაფიულ ქცევაზე. ნეიტრალურ pH-ზე ნიტროგლიცერინს აქვს მკვეთრად გამოხატული ერთტალღიანი პოლაროგრამა, მაშინ როცა, ტუტე გარემოში გაორების ტენდენცია აქვს. მჟავე არეში გლიცერინის ტრინიტრატს ახასიათებს სუსტად

გამოხატული ერთი ტალღა. სამუშაოში მოტანილია სხვადასხვა რაოდენობის ნიტროჯგუფის შემცველი ნაერთების პოლაროგრაფიული ქცევის შედარება რამაც აჩვენა, რომ მოლეკულაში ნიტროჯგუფების რაოდენობის ზრდასთან ერთად იზრდება დიფუზიური დენის სიდიდე, ხოლო ნახევარტალღის პოტენციალის მნიშვნელობა ინაცვლებს 100 მვ-ით დადებითი პოტენციალებისაკენ ყოველ ერთ ნიტროჯგუფზე. ელექტროაღდგენის დროს თითოეული ნიტროჯგუფი იერთებს ორ ელექტრონს შემდეგი სქემით:



ამრიგად, ნიტროგლიცერინის ელექტროაღდგენა ვერცხლისწყლის მწვეთავ ელექტროდზე ნეიტრალურ და სუსტ მჟავა ხსნარებში მიმდინარეობს შემდეგი სქემით:



ტუტე ხსნარებში OH-ჯგუფის გავლენით, შეიძლება ნაწილობრივ მეორე NO₂-ჯგუფმაც მიიღოს მონაწილეობა აღდგენის პროცესში.

ვიტნაკისა და თანაავტორების მიერ [89] შესწავლილი იქნა ფხვნილის სახით არსებული ნიტროგლიცერინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის შესაძლებლობა. მიღებული იქნა პოლაროგრამა ნახევარტალღის პოტენციალით -0,70 ვ ნაჯერი კალომელის ელექტროდის პოტენციალის მიმართ. კულონომეტრული გაზომვების

თანახმად ადგილი აქვს ორი ელექტრონის გადასვლას, მაგრამ პოლაროგრაფიული მრუდების კვლავწარმოება ძალიან ცუდია.

[85] სამუშაოში შესწავლილი იქნა როგორც სუფთა ნიტროგლიცერინის, ისე მისი წამალფორმის პოლაროგრაფიული ქცევა. დადგენილი იქნა, რომ მჟავე გარემოში, რომელიც შეიცავდა აზოტისა და გოგირდის მჟავეებს, ვერცხლის მყარ ელექტროდზე მიიღება სამტალლიანი პოლაროგრამა. ეს ტალღები შეესაბამებოდა ჟანგბადის, ნიტროგლიცერინისა და წყალბადის აღდგენას შესაბამისად. იმის გამო, რომ ადგილი აქვს პირველი ორი ტალღის ნაწილობრივ ერთმანეთზე დადებას, ნიტროგლიცერინის განსაზღვრას ავტორები გვთავაზობენ ჯამური ტალღის სიდიდიდან, რაც ჩვენი აზრით არ არის ზუსტი. საკვლევი ხსნარის წინასწარ განბერვას არ ახდენდნენ, ვინაიდან ადგილი აქვს ნიტროგლიცერინის ჰიდროლიზს და წარმოქმნილი აქროლადი ნივთიერებები ჟანგბადთან ერთად გამოიდევენებიან ხსნარიდან.

ა. ვიდსონმა [86] ნიტროგლიცერინის საანალიზოდ ფონად გამოიყენა ტეტრაბუთილამონიუმის პერქლორატის ხსნარი მეთილნიტრილში. ამ შემთხვევაში შესაძლებელია ნიტროგლიცერინის განსაზღვრა თვისობრივად.

სამუშაო [87]-ში შესწავლილია მყარი ნიტროგლიცერინის შენახვის პირობები და შეფუთვის საიმედოობა.

ა. გრიგორიევმა და თანაავტორებმა [92] შეისწავლეს ნიტროსორბიდისა და ნიტრანოლის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის შესაძლებლობა. ნიტროსორბიდის პოლაროგრაფიული განსაზღვრისას ფონად გამოყენებული იყო 0,1 N კალიუმის ნიტრატის ხსნარი 40%-

იან ეთანოლში. ნიტრანოლის და ნიტროსორბიდის ნახევარტალღის პოტენციალის მნიშვნელობებია შესაბამისად $-0,54$ და $-0,72$ ვ კალომელის ნაჯერი ელექტროდის მიმართ, ხოლო პოლაროგრაფიული ტალღის სიმაღლე პირდაპირპროპორციულია პრეპარატების კონცენტრაციის, ნიტრანოლისათვის $0,3$ გ/ლ–მდე, ხოლო ნიტროსორბიდისათვის – $0,12$ გ/ლ–მდე.

ნიტროსორბიდისა და მისი ორი იზომერის პოლაროგრაფიული განსაზღვრა განხილულია [93]-ში. სამუშაოში აღნიშნულია, რომ ისინი პოლაროგრაფიულად აქტიურები არიან ნატრიუმის პერქლორატისა და კალიუმის ქლორიდის წყალხსნარებში. ზღვრული დენის სიდიდე, გაზომილი $-1,6$ ვ პოტენციალზე კალომელის ელექტროდის მიმართ, პირდაპირპროპორციულია ნიტრატის კონცენტრაციისა $10 \div 100$ მგ/მლ ზღვრებში. ავტორები აღნიშნავენ, რომ მეთოდი მისაღებია, თუ არ არის საჭირო ნიტროსორბიდისა და მისი იზომერების ცალცალკე ანალიზი, ვინაიდან მათი იდენტიფიკაცია შეუძლებელია.

[90] სამეცნიერო ნაშრომის ავტორებმა შემოგვთავაზეს პოლაროგრაფიული მეთოდით სუბლინგვალურ აბებში მოთავსებული ნიტროგლიცერინის დაშლის პროცესის გამოკვლევა. მეთოდიკა დამყარებულია ნიტროგლიცერინის მზრუნავ პლატინის ელექტროდზე აღდგენაზე.

აზოტმჟავა რთული ეთერების პოლაროგრაფიული განსაზღვრისადმი მიძღვნილი ლიტერატურული მონაცემების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ამ მეთოდმა ჯერ კიდევ ვერ ნახა ფართო გამოყენება ამ კლასის ნაერთების ანალიზისას, მიუხედავად მისი პრინციპიალური უპირატესობისა სხვა ანალიზის მეთოდების მიმართ,

რაც გამოიხატება მის სპეციფიურობაში, ანალიზის სისწრაფეს, სიზუსტესა და აპარატურის სიიაფეში. რაც შეეხება ლიტერატურაში მოყვანილ ცალკეულ მონაცემებს, ისინი ვერ აკმაყოფილებენ მათდამი წაყენებულ მოთხოვნებს და საჭიროებენ უნიფიცირებას. ადამიანის სისხლის პლაზმაში აზოტმჟავა რთული ეთერების პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდის შესახებ სამუშაო ლიტერატურაში ვერ ვნახეთ. აქედან გამომდინარე, კვლევები ამ მიმართულებით მიგვაჩნია საჭიროდ და მნიშვნელოვნად.

1.2. ფსიქოტროპული პრეპარატების ანალიზის მეთოდები

ფსიქოტროპული სამკურნალო საშუალებებისათვის მაღალი მგრძობელობის და სპეციფიკური ანალიზის მეთოდების შემუშავება თანამედროვე ფარმაციის, ნარკოლოგიისა და ტოქსიკოლოგიის აქტუალური პრობლემაა. განსაკუთრებული სიმწვავე ამ პრობლემამ საქართველოში ბოლო დროს შეიძინა, სადაც მიმდინარე სოციალურ – პოლიტიკური და ეკონომიკური ცვლილებების გამო მკვეთრად გაიზარდა ამ ნივთიერებების როგორც, სამედიცინო, ისე არასამედიცინო მიზნით მომხმარებელთა რაოდენობა, აგრეთვე იმატა მწვავე და სასიკვდილო მოწამვლების შემთხვევებმა.

მწვავე ქიმიური მოწამვლების დროს განსაკუთრებულ აქტუალობას იძენს სწრაფი, საიმედო, საკმარისად მგრძობიარე და კვლავწარმოებითი მეთოდების შემუშავება, რომელიც სხვადასხვა კლასის მრავალი ნაერთის ექსპრეს-ანალიზის ჩატარების საშუალებას

იძლევა, როგორც დიფერენცირებული დიაგნოსტიკის, ასევე შხამის კონცენტრაციის დადგენის მიზნით.

საქართველოში, მოცემულ ეტაპზე ფსიქოტროპული პრეპარატების მიმართ ნარკომანების მოთხოვნილების მკვეთრმა ზრდამ ნარკოტიკული საშუალებების მოქმედების გასაძლიერებლად, ალერგიული მოვლენების და გვერდითი ეფექტების თავიდან ასაცილებლად, აგრეთვე სედატიური და სხვა მოქმედების გამოსაწვევად, რაც ხშირად მწვავე მოწამვლების და იშვიათად სიკვდილის მიზეზიც არის [95], განაპირობა ჩვენი ინტერესი ამ სამკურნალო საშუალებების მიმართ.

გარდა ზემოთ თქმულისა, ფსიქოტროპული პრეპარატები ქიმიური შედგენილობის მიხედვით წარმოადგენენ კარდიოსტიმულატორებისაგან განსხვავებული კლასის ორგანულ მოლეკულებს.

ვინაიდან ჩვენი კვლევების უმთავრეს მიზანს წარმოადგენს სამკურნალო პრეპარატების ელექტროქიმიური ქცევის შესწავლა და ამ უკანასკნელზე ორგანული მოლეკულის აგებულების გავლენა, ამიტომ ჩვენს მიერ შერჩეული იქნა ერთიდაიგივე კლასის, მაგრამ თითო ან რამოდენიმე ფუნქციონალური ჯგუფით განსხვავებული შემდეგი ფსიქოტროპული პრეპარატები: ტრამადოლი, დიმედროლო, ციკლოდოლი, ფენაზეპამი, ნიტრაზეპამი, ნოზეპამი, მეზაპამი, დიაზეპამი, ამინაზინი, ლევომეპრომაზინი და ტაფტიზინი.

ტრამადოლის მიმართ ჩვენი ინტერესი განაპირობა ნარკომანების მიერ მისმა გამოყენებამ ნარკოტიკული თრობის ეფექტის მალე მისაღწევად, განსაკუთრებით ტრანკვილიზატორებთან, ჰისტამინურ

და სხვა სამკურნალო საშუალებებთან კომბინაციაში [96,97,98]. ლიტერატურული წყაროების თანახმად ტრამადოლი იშვიათად, მაგრამ მაინც წარმოადგენს ლეტალური შედეგის ერთ-ერთ ძირითად მოქმედ კომპონენტს [99,100,101],

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, საქართველოს ჯანდაცვის სამინისტროს 1996 წლის 13 მაისის 164/ო ბრძანების თანახმად ტრამადოლი შეიტანეს სამედიცინო მიზნით ნებადართულ ნარკოტიკულ საშუალებათა ჩამონათვალში (სია N 2) [102].

დიმედროლი შეტანილია აღნიშნული ბრძანების ძლიერმოქმედი ნივთიერებების N 4 სიაში, ხოლო ციკლოდოლი N6 სიაში [102].

აღსანიშნავია, რომ ტრამადოლი ხშირად გამოიყენება როგორც სამედიცინო, ასევე არასამედიცინო მიზნით სხვა სამკურნალო საშუალებებთან ერთად კომბინაციაში, რომელთა შორის არიან: დიაზეპამი, ნიტრაზეპამი, ფენაზეპამი, ნოზეპამი და მეზაპამი [103,104].

ამდენად ტრამადოლი, დიმედროლი, ციკლოდოლი, ფენაზეპამი, ნიტრაზეპამი, ნოზეპამი, მეზაპამი და დიაზეპამი მეტად საინტერესო კვლევის ობიექტებია ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური და სასამართლო ქიმიური ექსპერტიზის თვალსაზრისით.

აღსანიშნავია, რომ ფენაზეპამი, ნიტრაზეპამი, ნოზეპამი მეზაპამი და დიაზეპამი წამოადგენენ 1,4-ბენზოდიაზეპინების წარმოებულებს სხვადასხვა ჩამნაცვლებლებით და მათი ელექტროქიმიური ქცევის შესწავლა ჩვენი ინტერესის ერთ-ერთი ობიექტია.

საკითხის თანამედროვე მდგომარეობის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ საკვლევი ნივთიერებების ფარმაცევტული და ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის მეთოდების შემდგომი სრულყოფა დიდად არის დამოკიდებული ანალიზის თანამედროვე ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების გამოყენებაზე, რომლებიც უზრუნველყოფენ ამ ნივთიერებების ახალი მახასიათებლების მიღებას.

1.2.1. ტრამადოლი

ტრამადოლი – (\pm) -ცის და (\pm) -ტრანს-2-[(დიმეთილამინო)მეთილ]-1-(3-მეტოქსიფენილ)-ციკლოჰექსან-1-ოლი წარმოადგენს სინთეზურ ოპიოიდს. იგი საშუალო სიძლიერის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედების ანალგეტიკია და ეფექტურად გამოიყენება ქირურგიასა და თერაპიაში, კერძოდ, კორონარული, ორთოპედიული და ონკოლოგიური დაავადებების დროს [105...115].

ტრამადოლის სამედიცინო პრაქტიკაში მოხმარების ადრეულ სტადიებზე, როცა შესწავლილი იქნა მისი ანალგეზიური მოქმედების ოპიოიდური მექანიზმი მას მიაკუთვნებდნენ ნარკოტიკულ ანალგეტიკებს. თუმცა შემდგომმა კვლევებმა და კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენებამ აჩვენა ოპიატებისთვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტების დაბალი დონე. [108,116].

არსებობს მონაცემები ტრამადოლის არასამედიცინო მიზნით გამოყენების შესახებ იმ პირების მიერ, რომლებსაც აქვთ ოპიატური (ჰეროინული) დამოკიდებულება. ისინი ტრამადოლს იღებენ დოზებში, რომლებიც მნიშვნელოვნად სჭარბობს თერაპიულს [112].

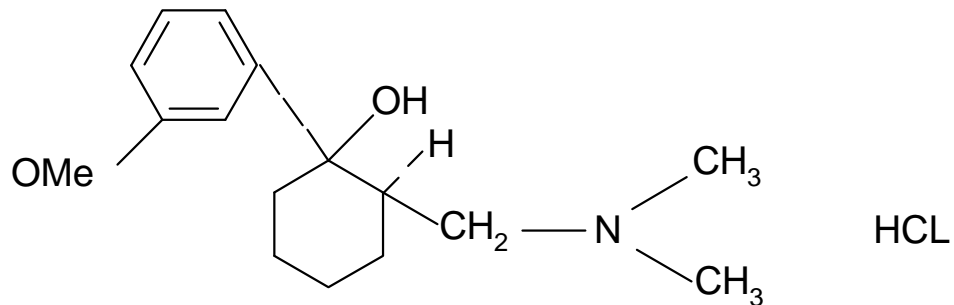
ამდენად აუცილებელია გამოკვლეული იქნას ტრამადოლის დიდი დოზების გავლენა ორგანიზმზე და მისი პირდაპირი შედარება პროტოტიპულ ოპიოიდურ საშუალებებთან, რაც კვლავ დაკავშირებულია მათ მარტივ, სწრაფ და ზუსტ ანალიზთან.

ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით ტრამადოლი წარმოადგენს ციკლოჰექსანოლის წარმოებულს და შეიძლება არსებობდეს ორი სტერეოიზომერის სახით, რომლებიც განსხვავდებიან ჩამნაცვლებლების ურთიერთგანლაგებით. სტერეოიზომერები: 2-(e)-[(დიმეთილამინო)მეთილ]-1(e)-(3-მეტოქსიფენილ)-ციკლოჰექსან-1-(a)-ოლი და 2-(a)-[(დიმეთილამინო)მეთილ]-1(e)-(3-მეტოქსიფენილ)-ციკლოჰექსან-1-(a)-ოლი გააჩნიათ სხვადასხვა ანალგეზიური აქტივობა [117,118]. გვერდ 34-ზე მოცემული კონფიგურაცია განეკუთვნება უფრო აქტიურ სტერეოიზომერს, რაც აიხსნება აღნიშნული სტრუქტურის შესაბამისობით მორფინის სივრცულ სტრუქტურასთან [119,120]. სამკურნალო პრეპარატებში ნაკლებად აქტიური სტერეოიზომერის შემცველობა ჩვეულებრივ არ აღემატება 1-2% [112].

ოპიატური ნარკომანების მიერ ტრამადოლის მიღებას დოზებში, რომლებიც მნიშვნელოვნად აჭარბებენ თერაპიულს, ხშირად მივყავართ მწვავე მოწამვლებამდე ან იშვიათად, მაგრამ მაინც ლეტალურ გამოსავალთან.

ტრამადოლით ინტოქსიკაციის შემთხვევის ზრდის ტენდენციამ განაპირობა, რომ ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ყრილობაზე (2001წ) დარგის ექსპერტების მიერ რეკომენდებული იქნა შესაბამის ორგანიზაციებს გადაეხედათ დამოკიდებულების გამომწვევი პრეპარატების სიისათვის და საჭიროების მიხედვით აეყვანათ საერ-

თაშორისო კონტროლზე. მათ მიერ გამოყოფილი იქნა რიგი პრეპარატებისა, რომელთა შორისაც არის ტრამადოლი [107].



ტრამადოლის რაოდენობრივ ანალიზს აწარმოებენ მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიით, გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფიით და სპექტროფოტომეტრული მეთოდებით.

ფირმა "გრუნტელის" მიერ წარმოებული ტრამადოლის ამპულების და კაფსულების კეთილხარისხოვნების დადგენის მიზნით [119]–ში ავტორების მიერ შემუშავებული იქნა მეთოდი მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით.

ტრამადოლის და მისი ძირითადი მეტაბოლიტის – 0-დეჰმეთილტრამადოლის ადამიანის სისხლის პლაზმაში ერთდროული განსაზღვრის მიზნით [118,120]–ში გვთავაზობენ მაღალეფექტურ სითხოვან ქრომატოგრაფიას.

ტრამადოლის თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრა მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით განხილულია [122,.....,127] სამუშაოებში.

ტრამადოლის ანალიზისათვის წარმატებით გამოიყენება აგრეთვე გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფია. ამერიკელი მკვლევარები კ. გეორინგერი და ბ. ლოგანი [99] ტრამადოლის განსაზღვრის მიზნით იყენებდნენ გაზურ ქრომატოგრაფიას მას- სპექტრომეტრით.

იტალიელი მკვლევარების ვ. გამბაროსა და სხვების მიერ [126] მოწოდებულია ადამიანის სისხლის პლაზმაში ტრამადოლის თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი გაზური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით.

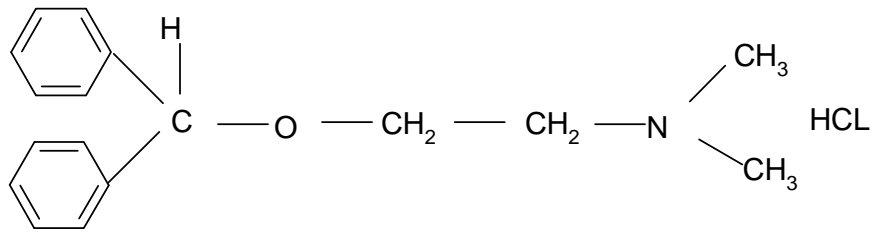
ტრამადოლის ულტრაისფერი სპექტრის შესახებ ინფორმაცია პირველად მოწოდებულია ჰ. შუტცის [127] მიერ გამოქვეყნებულ სტატიაში. მან შეისწავლა ტრამადოლის ეთანოლიანი ხსნარის სპექტრი ულტრაისფერ უბანში და დაადგინა, რომ ტრამადოლი ხასიათდება შთანთქმის ერთი მაქსიმუმით 272 ± 2 ნმ ტალღაზე, რაც განპირობებულია ტრამადოლის მოლეკულაში ბენზოლის ბირთვის არსებობით. აღსანიშნავია, რომ ტრამადოლი ხასიათდება შთანთქმის დაბალი ინტენსიობით.

ტრამადოლის და მისი წამალფორმების (ამპულა, კაფსულა, სანთლები) თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის მიზნით სამედიცინო ნორმატიულ-ტექნიკურ დოკუმენტაციაში [128] მოწოდებულია სპექტროფოტომეტრია ულტრაისფერ უბანში, თუმცა ამ მეთოდის მიხედვით შედეგების შედარებისათვის, საჭიროა სტანდარტული ნივთიერების გამოყენება, რაც ხშირად აფერხებს ლაბორატორიის მუშაობას მისი უქონლობის გამო.

1.2.2. დიმედროლი

დიმედროლი არის ანტიჰისტამინური პრეპარატი, რომელიც ძირითადად გამოიყენება ალერგიული დაავადებების სამკურნალოდ.

მისი ქიმიური სახელწოდებაა ბენზოლის β-დიმეთილამინოეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდი



დიმედროლის შემცველი სამკურნალო ნარეგების ანალიზის მიზნით მოწოდებულია თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდები [129.....133]. სილიკაგელის ფირფიტების გამოყენების შემთხვევაში გამხსნელთა სისტემად გამოყენებულია ეთანოლი – აცეტატი (4:1) [131] და "სილუფოლის" ფირფიტების შემთხვევაში – ეთანოლ-ეთილაცეტატი – ამონიუმის ჰიდროქლორიდის ხსნარი.

ლ.ადეიშვილის მიერ [129] მოწოდებულია თხელფენოვანი ქრომატოგრაფირების პირობები დიმედროლის და ციკლოდოლის იდენტიფიკაციის და მათ წამალფორმებში მინარეგების დადგენის მიზნით.

ლ.ჰენდერსონის და თანაავტორების მიერ [132] დიმედროლის შვიდი მინარეგის დასადგენად შემუშავებული იქნა დიმედროლის ჰიდროქლორიდის ანალიზის მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდი. მეთოდის ოპტიმალური პირობები დადგენილი იქნა გამოყენებული მოძრავი ფაზის პარამეტრების ვარირებით.

ლ.აბრამენკომ [133] დიმედროლის წამალფორმების ანალიზისათვის გამოიყენა გაზური ქრომატოგრაფია.

გაზური ქრომატოგრაფია-მასსპექტრომეტრიით გამოიყენეს ლ. ადეიშვილმა და თანაავტორებმა [175,176,177] დიმედროლსა და ციკლოდოლში მინარევების დასადგენად და მათი რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის.

ლ.ადეიშვილმა და თანაავტორებმა გამოიყენეს ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრული მეთოდიც დიმედროლისა და ციკლოდოლის თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის, როგორც სუფთა სუბსტანციების, ასევე მათი წამალფორმებში არსებობისას. .

დიმედროლის განსაზღვრის ერთ-ერთი მეთოდი დაფუძნებულია ამ უკანასკნელის თვისებაზე წარმოქმნას სხვადასხვა შეფერილობის კომპლექსნაერთები. ამ თვისებაზეა დამყარებული ვ. ტკაჩისა და თანაავტორების მიერ [258] მოწოდებული დიმედროლის რაოდენობრივი განსაზღვრის ამპერომეტრული გატიტვრის მეთოდი. მეთოდი დამყარებულია დიმედროლის კათიონური ფორმის ამპერომეტრულად გატიტვრაზე ისეთი რეაქტივით, რომელიც მასთან წარმოქმნის ($H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 26H_2O$) ძნელად ხსნად ბაცი ყვითელი ფერის ნაერთებს.

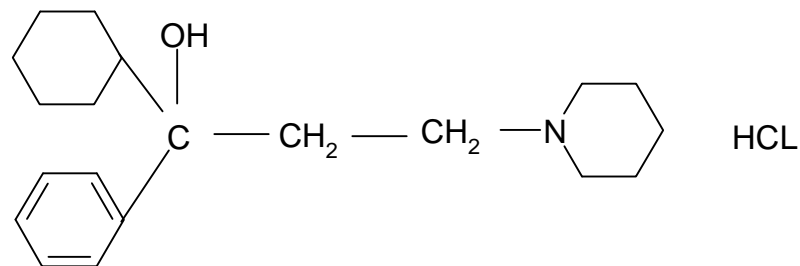
ლ. ადეიშვილის სამუშაოში [176] ულტრაიისფერი, ინფრაწითელი და მას-სპექტრომეტრული მეთოდებით შესწავლილია დიმედროლის წამალფორმებში არსებული მინარევები. საქმე იმაშია, რომ დიმედროლის წარმოების პროცესი შედგება რამოდენიმე სტადიისაგან და სახელმწიფო სტანდარტის თანახმად, დიმედროლის წამალფორმა უნდა შეიცავდეს ძირითად პროდუქტს არა ნაკლებ 99%-ისა. სამუშაოში დადგენილია, რომ დიმედროლის პრეპარატი შეიცავს ოთხი სახის მინარევს, რომელთა ქრომატოგრამებიც არის

წარმოდგენილი მათ ნაშრომში. ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმად, დიმედროლის მზა პრეპარატი არის შემდეგი შემადგენლობის: ძირითადი პრეპარატი – 96,80%; ბენზოფენონი – 0,25%; 9-მეთილფლუორენი – 0,83% და დიფენილმეთილეთერი – 1,63%.

რაც შეეხება დიმედროლის ანალიზის ელექტროქიმიურ მეთოდებს, ლიტერატურაში მწირედ არის წარმოდგენილი.

ა. ტემიზერისა და ნ. ოზალტინის [249] მიერ შესწავლილი იქნა ეთანოლამინების წარმოებულების, ასთმის საწინააღმდეგო პრეპარატების – დიმედროლის ჰიდროქლორიდის, დიმეჰიდრინატის და ქლორფენოლამინის ჰიდროქლორიდის Cd(II) იონთან კომპლექსნაერთის პოლაროგრაფიული ქცევა. კომპლექსნაერთის მიღება ხდებოდა KNO₃ თანაობისას. დიფერენციალურ იმპულსური პოლაროგრაფიული ტალღის სიმაღლე იცვლებოდა pH ცვლილებით, რაც ხორციელდებოდა ბორატის ბუფერის დამატებით.

1.2.3. ციკლოდოლი



ციკლოდოლი მედიცინაში გამოიყენება პარკინსონიზმის სამკურნალოდ, ნეიროლეპტიკური პრეპარატებით გამოწვეული ექსტრაპირამიდული დარღვევებისას. დოზების გადაჭარბებისას და მოწამვლისას ირღვევა ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციები

[129,177....179]. ციკლოდოლის ქიმიური სახელწოდებაა – 1-ფენილ-1-ციკლოჰექსან-3(N-პიპერიდინო)-1-პროპანოლის ჰიდროქლორიდი

როგორც ტრამადოლისა და დიმედროლის შემთხვევაში, ციკლოდოლის განსაზღვრისთვისაც გამოიყენება ქრომატოგრაფიული და სპექტრომეტრული ანალიზის მეთოდები.

ლიტერატურაში აღწერილია ბ. ჭუმბურიძის და სხვათა მიერ შემუშავებული მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული ანალიზის მეთოდი ციკლოდოლის, როგორც სუბსტანციის, ასევე წამალფორმებისათვის [164.....173].

გაზური ქრომატოგრაფია წარმატებით გამოიყენება ციკლოდოლის განსაზღვრის მიზნით ადამიანის ბიოლოგიურ სითხეებში [129,179,180....182,].

ლ. ადეიშვილისა და ნ.კლუევის სამუშაოში [177] სპექტრომეტრული მეთოდით შესწავლილია ციკლოდოლის წამალფორმებში არსებული მინარევები.

ნარკოტიკულ ნივთიერებათა ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის მეთოდურ მითითებებში [184] ციკლოდოლის ჰიდროქსიდის განსაზღვრისათვის მითითებულია გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფია.

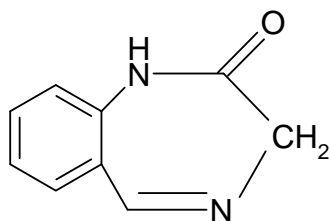
ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარეობს, რომ ტრამადოლის, დიმედროლის და ციკლოდოლის განსაზღვრის არსებული როგორც ქრომატოგრაფიული, ისე სპექტრომეტრული ანალიზის მეთოდები არის შრომატევადი, მოითხოვს ძვირადღირებულ აპარატურას და ხშირ შემთხვევაში არც ისე ზუსტია.

ნაშრომში დაისვა ამ პრეპარატებისათვის პოლაროგრაფიული ანალიზის მეთოდის შემუშავების საკითხი მისი ზემოთ განხილულ ანალიზის მეთოდებთან მთელი რიგი უპირატესობის გამო.

1.2.4. ბენზოდიაზეპინების წარმოებულები

პრეპარატები, სინთეზირებული 1,4-ბენზოდიაზეპინების საფუძველზე, ფარმაკოლოგიური მოქმედების მიხედვით მიეკუთვნებიან სედატიურ საშუალებებს, ანუ ახასიათებთ დამაწყნარებელი ეფექტი აზროვნებისა და მოძრაობის ფუნქციებზე მინიმალური ზემოქმედებით.

ბენზოდიაზეპინის წარმოებულებს საფუძვლად უდევს 1,4-ბენზოდიაზეპინის ბიციკლური სისტემა:



ამ ჯგუფის სამკურნალო პრეპარატები შეიცავენ C₅ მდგომარეობაში ფენილის რადიკალს და წარმოადგენენ 1,2-დიჰიდრო-3-1,4-ბენზოდიაზეპინი-2-ონა (ფენაზეპამი, ნიტრაზეპამი, ნოზეპამი, მეზაპამი, დიაზეპამი და სხვა).

ბენზოდიაზეპინების როგორც ფარმაცევტულ, ასევე ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიურ ანალიზში ფართოდ გამოიყენება ქრომატოგრაფია [183,184,187,198.....200]. აქვე უნდა აღინიშნოს ბენზოდიაზეპინების და მათი მეტაბოლიტების სპექტროფოტომეტრული განსაზღვრა - მოცემული ნაერთების შთანთქმის მაქსიმუმების ერთმანეთთან ახლოს

განლაგების გამო შესაძლებელია მათი განსაზღვრა მხოლოდ ამ უკანასკნელთა წინასწარი დაყოფის შედეგად [183,184], თუმცა რიგ ლიტერატურულ წყაროებში [187,197], რომლებიც ეძღვნება ნიტრაზეჰამის და მისი მეტაბოლიტების შესწავლას, ამ პრობლემას აგვარებენ ულტრაისფერი სპექტროფოტომეტრული მეთოდით.

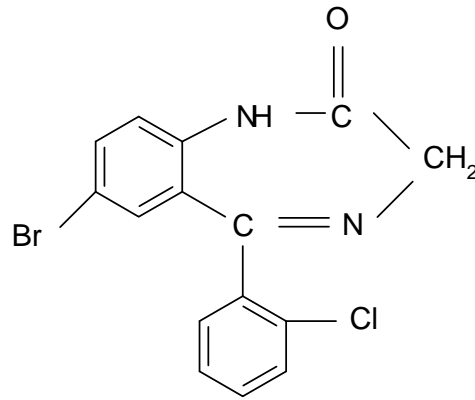
1,4-ბენზოდიამინების განსაზღვრის მიზნით შემუშავებულია სხვადასხვა მეთოდები (პოლაროგრაფია, ელექტროფორეზი), რომლებიც, ჩვენის აზრით, არ გამოირჩევიან მაღალი მგრძობელობით და სპეციფიურობით [203,204,205].

ბიბლიოგრაფიული მონაცემების საფუძვლიანი ანალიზის შედეგად დადგენილი იქნა, რომ ჩვენი კვლევის ობიექტების შემთხვევაში პოლაროგრაფიული მეთოდის შესაძლებლობები ბოლომდე არ არის გამოყენებული.

1.2.5. ფენაზეჰამი

ფენაზეჰამი პირველად სინთეზირებული იქნა 1975 წელს ოდესის ფიზიკო-ქიმიურ ინსტიტუტში და მას შემდეგ ფართოდ გამოიყენება როგორც ანტიდეპრესანტული, ძლიერი ტრანკვილიზატორი. ფენაზეჰამი აძლიერებს ნარკოტიკული და საძილე საშუალებების მოქმედების ეფექტს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, იგი B სიის პრეპარატია [75,76,173,206...209].

ფენაზეჰამის ქიმიური ფორმულაა 7-ბრომ-5-(ორთო-ქლორ-ფენილ)-1-3-დიჰიდრო-2H-1,4-ბენზოდიამინ-2-ონი.



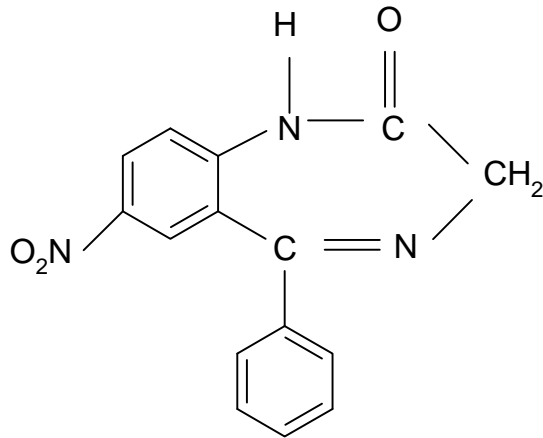
დღევანდელ დღეს ფენაზეპამის განსაზღვრას აწარმოებენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით [187,201,202,205,214...217].

მ. ბაკავოლიმ და მ. კაიკაიმ [201]-ში მოგვცეს დიაზეპამის, ნიტრაზეპამის და ფენაზეპამის სხვადასხვა წამალფორმების თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდი.

1.2.6. ნიტრაზეპამი

ნიტრაზეპამი ბენზოდიაზეპინების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი წარმომადგენელია, რომელიც ხასიათდება საძილე, ტრანკვილიზატორული, სუსტი ანთების საწინააღმდეგო, ანალგეზიური და სედატიური მოქმედებით, იგი B სის პრეპარატის [75,76,173,194, 33].

ნიტრაზეპამის ქიმიური სახელწოდებაა – 7-ნიტრო-1-3-დიჰიდრო-5-ფენილ-2H-1,4-ბენზოდიაზეპინ-2-ონი:



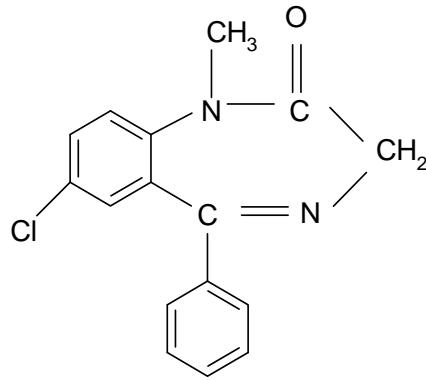
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის კათედრაზე შემუშავებული იქნა ნიტრაზეპამის და მისი აქტიური მეტაბოლიტების

სპექტროფოტომეტრული განსაზღვრის მეთოდიკა როგორც წამალფორმებში ისე ბიოლოგიურ სითხეებში [129,173,174,176]. ბენზოდიაზეპინების განსაზღვრის სხვადასხვა მეთოდებია აღწერილი [221...224,226,227,236] სამუშაოებში.

1.2.7. დიაზეპამი

დიაზეპამი ერთ-ერთი ყველაზე პოპულარული ტრანკვილიზატორია, რომელიც ფართოდ გამოიყენება თანამედროვე მედიცინაში. პრეპარატი ხსნის ემოციურ დაძაბულობას, ამცირებს შიშის და ფორიაქის შეგრძნებას, იგი B სიის პრეპარატია [75,76,173,194,33].

დიაზეპამის ქიმიური სახელწოდებაა – 7-ქლორ-1-3-დიჰიდრო-1-მეთილ-5-ფენილ-2H-1,4-ბენზოდიაზეპინ-2-ონი:



დიაზეპამის თვისობრივ და რაოდენობრივ განსაზღვრას ახდენენ სპექტროფოტომეტრული და ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

ლიტერატურაში მოიპოვება სამუშაოები, სადაც 1,4-ბენზო-დიაზეპინების, კერძოდ, დიაზეპამის განსაზღვრას აწარმოებენ პოლაროგრაფიული მეთოდით.

ე. იაკობსენმა [234] მოგვცა დიაზეპამის აბების განსაზღვრის პოლაროგრაფიული მეთოდი, რომელიც შემდგომში მდგომარეობს: დიაზეპამს ხსნიან 0,1M გოგირდმჟავას ხსნარში და მომენტალურად ახდენენ მის პოლაროგრაფირებას. მიიღება კარგად გამოკვეთილი ერთტალღიანი პოლაროგრამა, მაგრამ ხსნარის მომზადებიდან დაუყონებლივ. ხოლო, თუ ხსნარი დავაყოვნეთ რაღაც დროით, ხსნარში ადგილი აქვს ჰიდროლიზის პროცესს და ერთი ტალღა იწყებს გაყოფას ორად. სამუშაოში არ არის აღნიშნული, თუ როგორ ახდენდნენ საკვლევი უჯრედიდან ჟანგბადის განბერვას და თუ ახდენდნენ, როგორ აისახებოდა ეს მრუდების კვლავწარმოებაზე.

ე. იაკობსენმა და თანაავტორებმა შემდეგ ნაშრომში მოგვცეს დიაზეპამის ცხენის სისხლში განსაზღვრის მეთოდი [235]. მათ წინასწარ გამოჰყვეს საანალიზო სინჯიდან პროტეინი, ვინაიდან ეს უკანასკნელი წარმოქმნის ადსორბციულ აპკს ელექტროდის

ზედაპირზე. შემდეგ ახდენდნენ ბენზოლის მეშვეობით მის განცალკევებას პლაზმიდან, გაშრობას და პოლაროგრაფირებას 0,1 M გოგირდმჟავის ფონზე. მიიღება მკაფიო ტალღა, რომლის ნახევარტალღის პოტენციალია $E_{1/2} = -0,61$ ვ ნაჯერი Ag /AgCl ელექტროდის მიმართ, მაგრამ მისი სიმაღლე არ შეესაბამება იმავე რაოდენობის სუფთა დიაზეპამის ტალღას. ავტორები ვარაუდობენ, რომ საკვლევ ნივთიერებას პლაზმიდან გამოჰყვა რაღაც ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება, რომელიც იწვევს დიაზეპამის ტალღის სიმაღლის შემცირებას.

ა ე. იაკობსენმა და თანაავტორებმა [234,235] ამავე მეთოდით სცადეს ნიტრაზეპამის განსაზღვრა. ამ შემთხვევაში მიიღეს ორტალღიანი პოლაროგრამა პოტენციალის უფრო დადებით უბანში.

1,4-ბენზოდიანზეპინების წარმოებულების: ბრომმეზაპამის, დიაზეპამის, ფლურაზეპამის და მიდაზეპამის განსაზღვრის მიზნით მ. კორრიას და თანაავტორის მიერ [210] შემუშავებული იქნა ციკლური ვოლტამეტრული მეთოდი ვერცხლისწყლის ელექტროდზე 0,1 M KNO_3 , pH=7,0 ფონზე. აღნიშნული მეთოდის გამოყენებით სპილენძთან კომპლექსნაერთის წარმოქმნით შესაძლებელია განისაზღვროს მოქმედი ნივთიერების რაოდენობა მზა წამლის ფორმებში. 1,4-ბენზოდიანზეპინებს, როგორც ლიგანდებს, აქვთ უნარი შექმნან სპილენძის (II) იონთან კომპლექსნაერთები 1:1 და 1:2 თანაფარდობით შესაბამისი მდგრადობით.

ბენზოდიანზეპინების პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდები მოცემულია [210...213,221,226,227,229,234,235,237], რომლებშიც

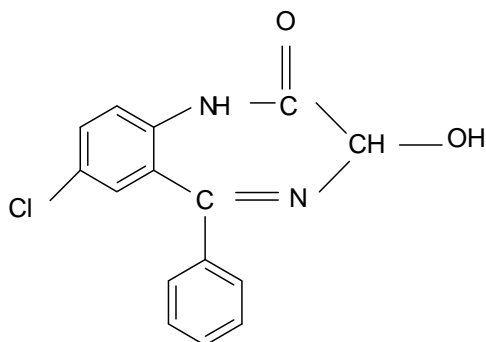
ძირითადად განსაზღვრა ხდება კომპლექსნაერთების წარმოქმნის ხარჯზე და არ არის დაცული მაღალი სიზუსტე.

1.2.8. ნოზეპამი

1,4-ბენზოდიამინის როგორც სხვა წარმოებულები, ნოზეპამიც წარმოადგენს ტრანკვილიზატორს და ავადმყოფს ენიშნება გამოხატული ნევროზული და ფსიქოზური მდგომარეობის დროს. ნოზეპამი გამოიყენება ალკოჰოლური აბსტინენციის კუპირებისათვისაც, იგი არის B სიის პრეპარატი.

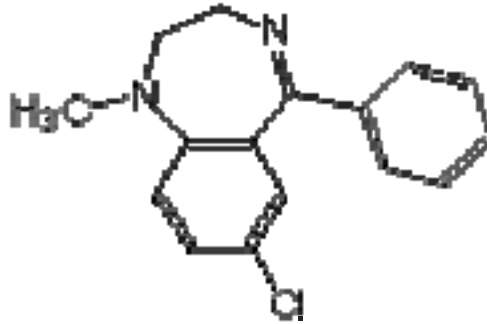
ნოზეპამის ქიმიური ფორმულაა 7-ქლორ-1-3-დიჰიდრო-3-ოქსი-5-ფენილ-2H-1,4-ბენზოდიამინ-2-ონი. ნოზეპამის მწარმოებელი არის რუსეთი. მისი საერთაშორისო სინონიმებია: ტაზეპამი, ადუმბრანი, ოქსაზეპამი. ნოზეპამის რაოდენობრივ განსაზღვრას ძირითადად აწარმოებენ მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით [78,259,260].

მ. კორეას და თანაავტორების [210,211] მიერ მოცემულია ბენზოდიამინების განსაზღვრის კვადრატულ-ტალღოვანი ვოლტამეტრული მეთოდი. ნაშრომში, აღნიშნული მეთოდით რაოდენობრივად განსაზღვრულია კონცენტრაციის ფართო ზღვრებში შემდეგი 1,4-ბენზოდიამინები: ქლონაზეპამი, ბრომმაზეპამი, მიდაზოლამი, დიაზეპამი, მედაზეპამი და ფლურაზეპამი.



1.2.9. მეზაპამი (მედაზეპამი)

მეზაპამის (ყოფილი საბჭოთა კავშირის საზღვრებს გარეთ გამოიყენება სხვა დასახელება – მედაზეპამი) ქიმიური სახელწოდება არის 7-ქლორ-2,3-დიჰიდრო-1-მეთილ-5-ფენილ-1H-1,4-ბენზოდიაზეპინის.



ლ. ლაურიტოს და თანაავტორების სამეცნიერო ნაშრომში განხილულია ბრომმეზაპამის ადამიანის სისხლის პლაზმაში განსაზღვრა მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით [239,240.....,255].

1.2.10. ფენოთიაზინის წარმოებულები

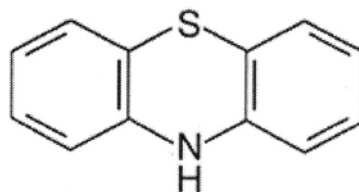
ფსიქოტროპული პრეპარატების ჩამონათვალში ცალკე განიხილება ფენოთიაზინის წარმოებულები.

ფენოთიაზინი ანუ თიოდიფენილამინი სამედიცინო პრაქტიკაში ცნობილია, როგორც ანტიგელმინტური და ანტისეპტიკური საშუალება. ამჯერად, შეიქმნა რა მისი წარმოებულები, რომლებიც ნაკლებად ტოქსიკურია და მეტად ეფექტური, ფენოთიაზინი მედიცინაში აღარ გამოიყენება. მხოლოდ ვეტერინარიაში ჰპოვებს იგი გამოყენებას ცხენების და მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის ჭიებისაგან სადიზინფექციოდ . მიუხედავად იმისა, რომ თვითონ

ფენოთიაზინი მედიცინაში ნაკლებად გამოიყენება, მისი და მისი წარმოებულების ელექტროქიმიური ქცევის შესწავლა მეტად აქტუალურია ახალი ეფექტური პრეპარატების ელექტროსინთეზის ოპტიმალური პირობების შემუშავებისათვის. ფენოთიაზინის და მისი წარმოებულების შესწავლის შედეგად დადგინდა, რომ ისინი ახდენენ მრავალწახნაგოვან მოქმედებას როგორც ცენტრალურ, ასევე პერიფერიულ ნერვულ სისტემაზე,

1.2.11. ფენოთიაზინი

1945 წელს აღმოჩენილი იქნა, რომ ფენოთიაზინის ბირთვის აზოტის ატომთან მყოფი წყალბადის ატომის ჩანაცვლებით ნახშირწყალბადური რადიკალებით, შეიძლება მიღებული იქნას ნაერთები, რომლებსაც ახასიათებთ ძლიერი ანტიჰისტამინური, ხოლინოლიტური და სხვა მნიშვნელოვანი ფარმაკოლოგიური თვისებები, მათ შორის მოქმედება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე.



აქედან გამომდინარე დაიგეგმა ძიების სამუშაოები, რათა შექმნილიყო პრეპარატები უფრო აქტიური და მიზანდასახული მოქმედების ცენტრალური ნერვული სისტემის გარკვეულ

ფუნქციებზე. სინთეზირებული იქნა ფენოთიაზინის წარმოებულები, რომლებშიც ფენოთიაზინის ბირთვის

C₂ – მდგომარეობაში მყოფი ატომი ჩანაცვლებულია ქლორით ან სხვა რომელიმე ჩანაცვლებლით.

ერთ-ერთი ყველაზე აქტიური აღმოჩნდა ამინაზინი – 2-ქლორ-10-(3-დიფენილამინოპროპილი)-ფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი. სინთეზირებული იქნა აგრეთვე ანტიდეპრესანტი – ფტორაციზინი; კორონაროგამფართოებელი – ნონახლაზინი; ანტიარითმიული – ეტმაზინი, ეტაციზინი; ანტილეზინების საშუალება – ტიეთილპერაზინი და ა.შ.

ფენოთიაზინის რიგის ნეიროლეპტიკებს მათი ქიმიური აგებულების თავისებურებების მიხედვით ჰყოფენ სამ ჯგუფად[186,187,188,189,190]:

1. ნაერთები, რომლებიც შეიცავენ ფენოთიაზინის ბირთვის აზოტის ატომთან ჩანაცვლებულ ალიფატურ ნახშირწყალბადებს, ე.წ. ფენოთიაზინის ალიფატური წარმოებულები (ამინაზინი, პროპაზინი, ლევომეპრომაზინი და სხვა);

2. ნაერთები, რომლებიც ნახშირწყალბადურ ჯაჭვში შეიცავენ პიპერაზინის ბირთვს, ე.წ. პიპერაზინული წარმოებულები (ტრიფტაზინი, მეტერაზინი, ფლუფენაზინი და სხვა).

3. ნაერთები, რომლებიც ნახშირწყალბადურ ჯაჭვში შეიცავენ პიპერიდინის ბირთვს, ე.წ. პიპერიდინული წარმოებულები (თიოროდაზინი, პერიციანიზი და სხვა).

მსოფლიო სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება ფენოთიაზინის ჯგუფის დაახლოებით 40-მდე ნეიროლეპტიკი, თუმცა

სინთეზირებულია 5000-მდე ნაერთი. ახალი სამკურნალო პრეპარატების ძიება გრძელდება.

ფარმაკოლოგიური ეფექტი ძირითადად განპირობებულია ბირთვის N_{10} -ში ჩანაცვლებული რადიკალის აგებულებით. ასე მაგალითად, ნეიროლეპტიკები (ამინაზინი, პროპაზინი, ტრიფტაზინი და სხვა) შეიცავენ 3 ნახშირბადის ატომს მთავარ ალიფატურ ჯაჭვში; 2 ნახშირბადის ატომის შემთხვევაში მათ ახასიათებთ ანტიჰისტამინური მოქმედება. C_2 -თან განლაგებული რადიკალები განაპირობებენ პრეპარატის ფარმაკოლოგიურ აქტიურობას.

ფენოთიაზინები ფუძე ხასიათის ნივთიერებებია. ფენოთიაზინებს ახასიათებთ მაღალი ლიპოფილურობა, რაც განაპირობებს მათ კარგ დეპონირებას ცხიმოვან ქსოვილებში, რის შედეგადაც მათ აქვთ მაღალი ნახევარგამოყოფის პერიოდი, ე.ი. ნელა გამოიყოფიან ორგანიზმიდან. მათი რაოდენობრივი განსაზღვრის სწრაფი, მარტივი და იაფი მეთოდის შემუშავება მნიშვნელოვანია ავადმყოფის ინდივიდუალური დოზირებისათვის.

ფენოთიაზინის პრეპარატებს, იმისდა მიუხედავად, რომელ ჯგუფში არიან გაერთიანებული, აქვთ რა თვითეულ მათგანს როგორც ინდივიდუალური თვისებები, ასევე ჯგუფისათვის დამახასიათებელი საერთო თვისებებიც. ასე მაგალითად, პირველი ჯგუფის პრეპარატებს (ალიფატური წარმოებულები) აღენიშნებათ გამოხატული ანტიფსიქოტიური მოქმედება და ამავდროულად შეიცავენ დამამუხრუჭებელ კომპონენტს, რაც გამოიხატება ინტელექტუალურ და მოტორულ დამუხრუჭებაში (ჰიპნოსედატიური მოქმედება).

ფენოთიაზინის ბაზაზე შექმნილი ინდივიდუალური პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრის ნორმატიულ მეთოდს წარმოადგენს მჟავა-ფუძე გატიტვრა არაწყალხსნარებში.

გამოიყენება რაოდენობრივი განსაზღვრის სხვა საშუალებებიც:

- 1) ალკალომეტრია მარილმჟავას ნარჩენის მიხედვით;
- 2) გრავიმეტრია;
- 3) კელდალის მეთოდი;
- 4) ნეფელომეტრია (საერთო ალკალოიდურ დამლექავებთან ურთიერთქმედება);
- 5) ექსტრაქციული ფოტომეტრია (პრეპარატის ურთიერთქმედება მჟავა ინდიკატორებთან, მაგ. მეთილნარინჯთან, ბრომ-მეთილის ლურჯთან და სხვა);
- 6) სხვა ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები (სპექტროფოტომეტრია, მაღალეფექტიანი სითხოვანი ქრომატოგრაფია).

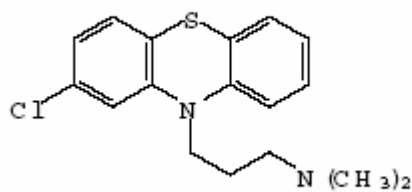
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცოკინეტიკის კათედრაზე ფენოთიაზინის წარმოებულთა განსაზღვრას აწარმოებენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით შემდეგნაირად: პრეპარატს ხსნიან 0,2–0,5 მლ ქლოროფორმში, შეაქვთ სილუფოლის ან სილიკაგელის ფირფიტაზე და აწარმოებენ ქრომატოგრაფირებას შემდეგ სისტემაში: ბენზოლი – დიოქსანი – 25%-ანი ამიაკი შეფარდებით 60 : 35 : 5; ან ეთილაცეტატი – აცეტონი – 25%-ანი ამიაკის ხსნარი ეთანოლში – 50 : 45 : 4.

ფარმაცოლოგიურ პრაქტიკაში ფართო გავრცელების გამო ჩვენ კვლევის ობიექტებად ავირჩიეთ ფენოთიაზინის ალიფატური

წარმოებულები – ამინაზინი და ლევომეპრომაზინი და პიპერიდინული წარმოებული – ტიფტაზინი.

1.2.12. ამინაზინი

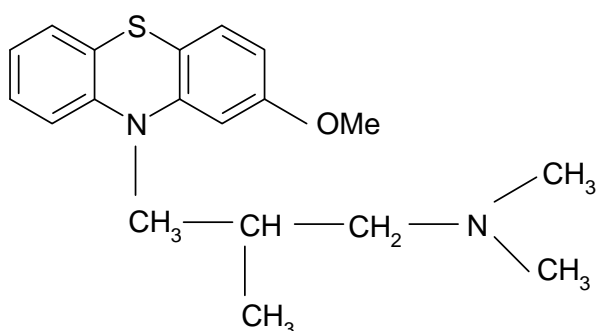
ამინაზინი არის ერთ-ერთი ყველაზე ადრე სინთეზირებული ფენოთიაზინის წარმომადგენელი – ნეიროლეპტიკური საშუალება. მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი ახალი პრეპარატი იქნა სინთეზირებული, იგი ახლაც ფართოდ გამოიყენება მედიცინაში. ამინაზინი მოქმედებს რა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, იწვევს ძლიერ სედატიურ ეფექტს. იგი თრგუნავს სხვადასხვა სახის ფსიქომოტორულ აგზნებადობას, ახშობს ბოღვასა და გალუცინაციებს. მნიშვნელოვანია პრეპარატის საჭირო დოზის დადგენა, ვინაიდან გადაჭარბების შემთხვევაში შესაძლებელია როგორც ფიზიკური, ისე გონებრივი რეაქციის შესუსტება.



ამინაზინის ფორმულაა 2-ქლორ-10-[3-დიმეთილამინოპროპილ]-ფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი.

1.2.13. ლევომეპრომაზინი

ლევომეპრომაზინი ფარმაკოლოგიური თვისებებით ახლოს დგას ამინაზინთან, მაგრამ მას დამატებით გააჩნია ნარკოტიკული და ანალგეტიკური მოქმედების გაძლიერების უნარი. იწვევს ანალგეტიკურ და სიცხის დამწვევ მოქმედებას. ლევომეპრომაზინი ხასიათდება სედატიური მდგომარეობის ძალიან სწრაფი დადგომით, რაც მეტად მნიშვნელოვანია მწვავე ფსიხოზების დროს.



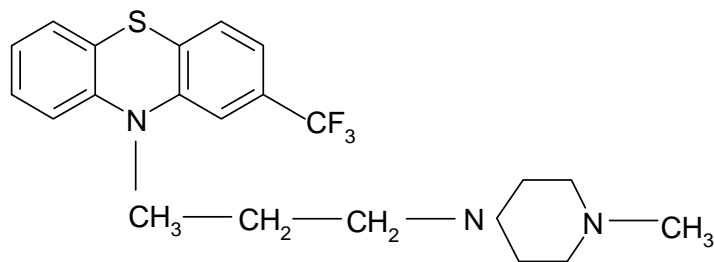
ლევომეპრომაზინის ქიმიური სახელწოდებაა (-)-10-[3-დიმეთილ-ამინო-2-მეთილპროპილ]-2-მეტოქსიფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი.

ქიმიური შემადგენლობის მიხედვით ამინაზინი და ლევომეპრომაზინი ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან ორი ფუნქციონალური ჯგუფით. კერძოდ, ფენოთიაზინის ბირთვის C₂-თან ქლორის ატომის მაგივრად ჩანაცვლებულია მეთოქსილური ჯგუფი და დამატებით მეთილის ჯგუფი ალკილამონიუმის ჯაჭვში. შესაბამისად, მათი ელექტროქიმიური ქცევის შესწავლა საინტერესოა იმ თვალსაზრისით, თუ როგორ ფარმაკოლოგიურ შედეგს იძლევა ეს განსხვავება. მიღებული შედეგები აგრეთვე ხელს შეუწყობს ამ ჯგუფის ახალი პრეპარატების ელექტროსინთეზის ოპტიმალური პირობების შერჩევას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პოლაროგრაფიული

განსაზღვრის მეთოდის შემუშავება ორივე პრეპარატისათვის მეტად საჭირო საქმეა იმის გათვალისწინებით, თუ როგორი შრომატევადი და არც თუ ისე მგრძობიარე მეთოდებით ხდება დღეს მათი განსაზღვრა.

1.2.14. ტრიფტაზინი

ტრიფტაზინი ერთ-ერთი ყველაზე აქტიური ნეიროლეპტიკური პრეპარატია. ამინაზინთან შედარებით ტრიფტაზინის ადრენალიტიკური თვისებები შესუსტებულია, თუმცა აქვს ძლიერი დებინების საწინააღმდეგო ეფექტი.



2-ტრიფტორმეთილ-10-[3-(1-მეთილპიპერაზინონოლ-4)-პროპილ]-ფენოთიაზინის დიჰიდროქლორიდი.

როგორც ქიმიური ფორმულიდან ჩანს, ტრიფტაზინი განსხვავდება ამინაზინისაგან იმით, რომ ქლორის ატომის ადგილას დაიმზირება ტრიფტორმეთილის ჯგუფი და გვერდით ჯაჭვში პიპერაზინის ბირთვი, რომლის მდგომარეობა 4-ში მყოფ აზოტის ატომთან ჩანაცვლებულია მეთილის ჯგუფი.

ამინაზინის, ლევომეპრომაზინისა და ტრიფტაზინის ელექტრო-ქიმიური ქცევის შესწავლა და მიღებული შედეგების მათ მოლეკულურ აღნაგობასთან შეჯერება ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი მიზანია.

თავი II. კვლევის მეთოდика

ჩვენს მიერ შერჩეული სამკურნალო პრეპარატების ელექტროქიმიური ქცევის შესწავლას ვახორციელებდით შემდეგი ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით: პოლაროგრაფია, კულონომეტრია, იმპედანსომეტრია, სპექტროფოტომეტრია, თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია და ზედაპირული დაჭიმულობის გაზომვა ხსნარი/ჰაერის საზღვარზე.

2.1. პოლაროგრაფიული ანალიზის მეთოდი.

პოლაროგრაფიული მრუდების გადაღებას ვაწარმოებდით OH-105 მარკის (უნგრეთი) პოლაროგრაფზე სამელექტროდიანი სქემით, რაც ხსნარის რამდენიმე მეგაომის წინააღმდეგობის შემთხვევაშიც კი დაუმახინჯებელი მრუდების მიღების საშუალებას იძლეოდა. ამ ხელსაწყოს მაჩვენებლების სანდობას ვამოწმებდით განზავებულ ხსნარებში პოლაროგრაფიული მრუდების დახრილობის კლასიკური პოლარიზაციული მეთოდით გადაღებულ მრუდებთან შედარების მეშვეობით. ამასთან, ორივე შემთხვევაში ხსნარებს ჰქონდათ ერთნაირი წინააღმდეგობა.

პოლაროგრაფიულ გაზომვებს ვაწარმოებდით კლასიკურ და დიფერენციალურ რეჟიმში. კათოდის როლს ასრულებდა ვერცხლისწყლის მწვეთავი ნიჩბიანი ელექტროდი, რომლის მახასიათებლები არის: წვეთის პერიოდი – $\tau=1,7$ წმ, წვეთის მასა დროში – $m=0,8$ მგ/წმ, ვერცხლისწყლის სვეტის სიმაღლე – $h = 0.70$ მ.

ანოდის როლს ასრულებდა პლატინის მავთული, ხოლო შესადარებელ ელექტროდად გამოყენებულ იქნა წყლის ნაჯერი კალომელის ელექტროდი, რომელიც სარეაქციო უჯრედთან დაკავშირებული იყო კალიუმის ქლორიდიანი ჭურჭლის მეშვეობით. გაზომვებს ვაწარმოებდით სპეციალური კონსტრუქციის უჯრედში, რომელიც ჰერმეტიულობის საკმაოდ მაღალ ხარისხის მიღწევას უზრუნველყოფდა. ჟანგბადის მოცილების მიზნით უჯრედში 15-20 წუთის განმავლობაში ვატარებდით სუფთა ჰელიუმს. ტემპერატურის რეგულირებას ვახდენდით U2 მარკის ულტრათერმოსტატით (გერმანია) 1%-ის სიზუსტით.

პოლაროგრაფიულ უჯრედში საკვლევი ხსნარის შეყვანამდე უჯრედს ვრეცხავდით კონცენტრირებული გოგირდმჟავით, ეთილის სპირტით და ბიდისტილატით.

ხსნარებს ვამზადებდით უმუალოდ ცდის წინ.

2.2. მიკროკულონომეტრული ანალიზის მეთოდი.

რეაქციაში მონაწილე ელექტრონების რიცხვის (n) განსაზღვრას ვახდენდით მიკროკულონომეტრული მეთოდით. გაზომვებს ვაწარმოებდით პოტენციოსტატურ რეჟიმში ვერცხლისწყლის კათოდზე. ამა თუ იმ ელექტროქიმიური რეაქციის კულონომეტრული ანალიზის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს ის, რომ პრაქტიკულად მთელი დახარჯული ელექტროობა ხმარდებოდეს ერთი განსაზღვრული ნივთიერების გარდაქმნას. ჩვენს მიერ პოტენციოსტატური რეჟიმის შერჩევა განპირობებული იყო იმით, რომ

ელექტრობის რაოდენობის განსაზღვრა ხდებოდა ზუსტად პოტენციალის იმ მნიშვნელობაზე, რომელიც შეესაბამება პოლაროგრაფიაზე ზღვრული დენის საწყისი მნიშვნელობას. ეს განპირობებულია იმით, რომ ელექტრობა არ დაიხარჯოს სხვა რომელიმე პროცესზე, როდესაც ხსნარში სხვა ნივთიერებებიც არის, მაგრამ ისინი აღდგებიან განსხვავებულ პოტენციალზე. ამრიგად, კულონომეტრული ანალიზის ჩასატარებლად პოტენციალის იმ მნიშვნელობას ვირჩევდით, რომელიც შეესაბამება პოლაროგრაფიულ მრუდზე დენის ძალის ზღვრულ მნიშვნელობას. ათვლას ვაწარმოებდით OH-404 ტიპის კულონომეტრზე სამელექტროდიანი სქემით და ავტომატური ინტეგრატორით. ელექტროლიზს ვაწარმოებდით მანამ, სანამ დროის გარკვეულ მონაკვეთში ნარჩენი დენის მუდმივი მნიშვნელობა აღარ იცვლებოდა. ანალიზს ვატარებდით რამდენჯერმე და ვიღებდით საშუალო მნიშვნელობას. გაზომვების კვლავწარმოება შეადგენდა $\pm 0,1\%$.

რეაქციაში მონაწილე ელექტრონების რაოდენობას (n) ვანგარიშობდით ცნობილი ფორმულით:

$$W = AQ/Fn , \quad (4)$$

სადაც A - ნივთიერების ატომური მასაა;

Q - ელექტროლიტში გავლილი ელექტრობის რაოდენობა;

F - ფარადეის რიცხვი;

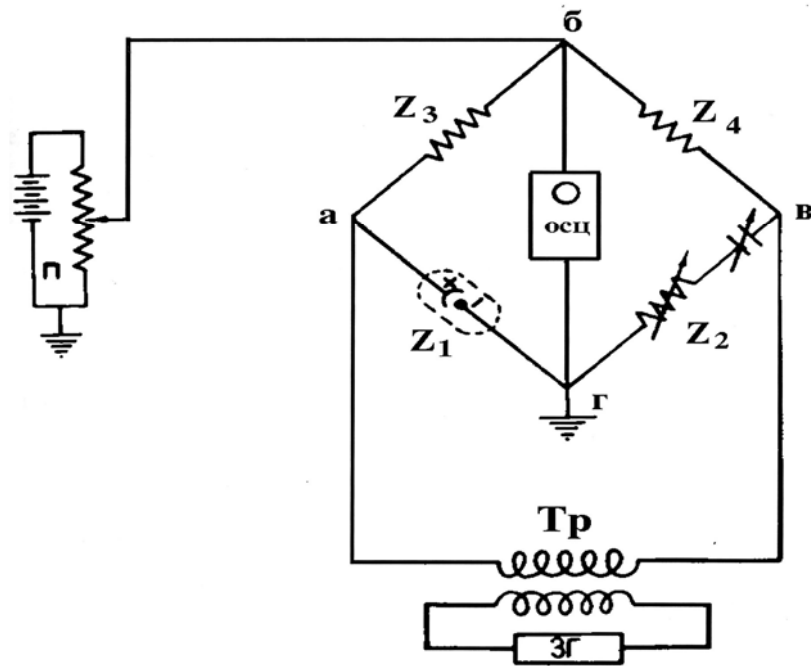
W - ელექტრულად გარდაქმნილი ნივთიერების რაოდენობა.

2.3. დიფერენციალური ტევადობის გაზომვები ვერცხლისწყლის სტაციონალურ ელექტროდზე

მეტალ/ხსნარის საზღვარზე ორმაგი შრის აგებულების შესწავლისას იმპედანსური მეთოდი ერთ-ერთ ყველაზე ზუსტ მეთოდს წარმოადგენს.

პირველად ორგანული ნივთიერებების დიფერენციალური ტევადობა გაზომილი იქნა გრემის მიერ [256,257]. მეთოდმა შემდგომი განვითარება ჰპოვა ვ.ი. მელიქ-გაიკაზიანის [258], ბ.ბ. დამასკინის [259], გ.ა. თედორაძისა [260] და ჯ.ი. ჯაფარიძის [261] ნაშრომებში, რომელშიც ცვლადი დენის ბოგირის გათვლებისა და კონსტრუირების ზოგადი პრინციპები მოცემულია.

ჩვენ სამუშაოში გამოყენებული იყო სერიულად გამოშვებული იმპედანსური ბოგირის P-568-ის გაუმჯობესებული ვარიანტი P-5021 ტიპის ცვლადი დენის ბოგირი, რომლის პრინციპიალური სქემა მოცემულია ნახ.1-ზე.



ნახ. 1. დიფერენციალური ტევადობის გასაზომი ცვლადი დენის ბოგირის სქემა. აღნიშვნები სქემაზე:

$3Г$ – ბგერითი გენერატორი $3Г - 10$, რომელიც იძლევა ბოგირზე სინუსოიდალური ძაბვის მიწოდების საშუალებას 20-დან 20 000 ჰერცი სიხშირით;

T_p - დამადაბლებელი ტრანსფორმატორი;

Z_1 - ბოგირის მხარე, რომელშიც მოთავსებულია ელექტროქიმიური უჯრედი;

Z_2 - ბოგირის მხარი, რომელშიც მიმდევრობით არის შეერთებული ტევადობისა და წინააღმდეგობის მაღაზია;

Z_3 და Z_4 - ბოგირის მუდმივი მხარეები;

Π - პოტენციომეტრი, რომლის მეშვეობით საკვლევ ელექტროდზე მიეწოდება მუდმივი პოტენციალი.

ელექტროდის მუდმივი პოტენციალის გაზომვა ხდებოდა უნივერსალურ N-B-74 ტიპის იონომეტრზე. ნულ-ხელსაწყოს როლს ასრულებდა F-582 ტიპის ნულ-ინდიკატორი.

მეთოდის პრინციპი მდგომარეობს იმაში, რომ ორმაგი შრის ტევადობასა და ხსნარის წინააღმდეგობას ადარებენ მიმდევრობით შეერთებულ ტევადობის და წინააღმდეგობის მაღაზიას.

ბალანსირებული ბოგირის რეგისტრირება ხდება გამზომ წრედში სიგნალის არყოფნის დროს.

ბოგირზე ბალანსი მყარდებოდა C_M და R_M -ის ისეთნაირი შერჩევით, რომ ნულ-ხელსაწყოს ეკრანზე სინუსოიდა იღებდა ჰორიზონტალური წრფის ფორმას.

დიფერენციალური ტევადობის მრუდეების გადაღება ხდებოდა $f = 400$ ჰერც სიხშირის დროს.

ორგანული ნივთიერებების ვერცხლისწყლის ელექტროდზე არაწყალხსნარებიდან ადსორბციისას, დიფერენციალური ტევადობის წონასწორული მნიშვნელობის მისაღწევად ზოგჯერ საჭიროა გარკვეული დრო (რამდენიმე წუთი), ამიტომ პ. დელაჰის და თანამშრომლების რეკომენდაციით [185], გაზომვებს ვაწარმოებდით სტაციონალურ ვერცხლისწყლის ელექტროდზე. ამ შემთხვევაში ვერცხლისწყლის წვეთს სპეციალური ნიჩაბის მეშვეობით ვკიდებდით პლატინის ამალგამირებული მავთულის წვერზე. აღნიშნული ელექტროდის დამზადების მეთოდიკა აღწერილია [264] სამუშაოში. დამხმარე ელექტროდის როლს ასრულებდა ფსკერზე განთავსებული ვერცხლისწყალი, რომელსაც ჰქონდა რკალის ფორმა [265]. შესადარებელი ელექტროდის როლს ასრულებდა ნაჯერი კალომელის

ელექტროდი, რომელიც შეერთებული იყო სამუშაო უჯრედთან სპეციალური გადამყვანით. ეს უკანასკნელი კალომელის ელექტროდის მხრიდან შევსებული იყო ნაჯერი კალიუმის ქლორიდით, ხოლო უჯრედის მხრიდან – საკვლევი ხსნარით.

საკვლევი ხსნარის ხვედრითი ტევადობა მოცემულ პოტენციალზე განისაზღვრება შემდეგი ფორმულით:

$$C=C_M/S, \quad (5)$$

სადაც C_M არის ტევადობის მნიშვნელობა ბოგირის მაღაზიაზე, S - ვერცხლისწყლის წვეთის ზედაპირის ფართობი.

წვეთის ზედაპირს ვსაზღვრავდით MI-ტიპის ჰორიზონტალური მიკროსკოპით და KM-6 ტიპის კატეტომეტრით.

წვეთის ზედაპირის ფართს ვანგარიშობდით ფორმულით:

$$S=\pi d^2, \quad (6)$$

სადაც d არის წვეთის დიამეტრი, რომელის მნიშვნელობასაც ვიღებდით რამდენიმე წვეთის დიამეტრების საშუალო არითმეტიკულის სახით. წვეთის ზედაპირის განსაზღვრას ვახდენდით ყოველი ახალი ხსნარის გამოყენების შემთხვევაში.

დიფერენციალური ტევადობის მრუდების გადაღება ხდებოდა თერმოსტატირებულ უჯრედში $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

საკვლევი ხსნარიდან ჰაერის გაძევება ხდებოდა გასუფთავებული წყალბადით ან ჰელიუმით 1–1,5 საათის განმავლობაში.

გაზომვამდე უჯრედის გარეცხვა ხდებოდა კონცენტრირებული გოგირდმჟავით, ეთილის სპირტით და ბიდისტილატით.

ხსნარებს ვამზადებდით უშუალოდ ცდის წინ.

2.4. ინფრაწითელი სპექტროსკოპია

ინფრაწითელი სპექტროსკოპია არის ორგანული ნაერთების ფიზიკურ-ქიმიური კვლევის ერთერთი მნიშვნელოვანი მეთოდი. ИК-სპექტრები შეიცავენ თითქმის ყველა ფუნქციონალური ჯგუფისთვის დამახასიათებელ რხევებს და შეუძლიათ ორგანული მოლეკულების სტრუქტურის შესახებ მნიშვნელოვანი ინფორმაციის მოწოდება. ინფრაწითელი უბანი საერთო ელექტრომაგნიტურ სპექტრში იკავებს $4000 - 625 \text{ სმ}^{-1}$ დიაპაზონს. ინფრაწითელი გამოსხივების შთანთქმით გამოწვეული რხევები ცვლიან ფუნქციონალურ ჯგუფებში ბმების სიგრძეს ან მათ შორის კუთხეებს. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ გამოსხივების შთანთქმის სიხშირისაგან დამოკიდებულებით იცვლება გარკვეული ბმის სიგრძე ან ბმებს შორის კუთხე. ერთიდაიგივე ფუნქციონალურ ჯგუფში ბმების ურთიერთქმედება მუდმივია და მხოლოდ უმნიშვნელოდ არის დამოკიდებული იმ ნახშირწყალბადური ჩონჩხის ბუნებაზე, რომელთანაც არიან დაკავშირებული. აქედან გამომდინარე, შესაძლებელია შესაბამისობის დადგენა სხვადასხვა ფუნქციონალურ ჯგუფებსა და მათთვის დამახასიათებელ სიხშირეებს შორის. სწორედ ამან განაპირობა ინფრაწითელი სპექტროსკოპიის გამოყენება ორგანულ მოლეკულებში ფუნქციონალური ჯგუფების შესწავლისას.

ინფრაწითელი სპექტრების გადაღებას ვაწარმოებდით Specord-75 ტიპის ინფრაწითელ (IR) სპექტროფოტომეტრზე, რომელიც ავტომატურად არეგულირებს საკვლევ ხსნარში ინფრაწითელი სპექტრის გავლას $4000 - 400 \text{ სმ}^{-1}$ დიაპაზონში, ვინაიდან ძირითადად ამ სპექტრალურ დიაპაზონშია თითქმის ყველა ფუნქციონალური ჯგუფებისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები. მიღებული შედეგების საფუძველზე შესაძლებელია როგორც ნივთიერების იდენტიფიკაცია, ასევე მისი სტრუქტურის ანალიზი.

ინფრაწითელი სპექტრების გადაღებას ვაწარმოებდით კალიუმის ბრომიდის კიუვეტში. სპექტრის გაშლის სიჩქარე შეადგენდა 800 სმ/წთ აბსცისის მასშტაბის $7,5 \text{ მმ/100სმ}$ დროს.

2.5. ზედაპირული დაჭიმულობის გაზომვა ხსნარი/ჰაერის საზღვარზე

საკვლევი ხსნარისა და ჰაერის საზღვარზე ზედაპირული დაჭიმულობის გაზომვა ჰაერის ბუშტში მაქსიმალური წნევის მეთოდით შემოთავაზებული იქნა პ. ა. რებინდერის მიერ [266შ]. მოცემული მეთოდის თანახმად იზომება წნევის ის მნიშვნელობა, რომელიც საჭიროა ჰაერის ბუშტის წარმოსაქმნელად და მოსაწყვეტად საკვლევ ხსნარიანი კაპილარის საზღვარზე.

განსაზღვრას ვაწარმოებდით ლაპლასის ფორმულით

$$P=2/r , \quad (7)$$

სადაც r ჰაერის ბუშტის რადიუსია,

P - ზედაპირული დაჭიმულობა.

მოცემული მეთოდი მოხერხებულია, ვინაიდან განისაზღვრება ორი ხსნარის ზედაპირული დაჭიმულობების შეფარდებით ერთიდა-იგივე კაპილარით გაზომილი წნევის დროს:

$$\sigma_1 = rP_1/2 \quad \text{და} \quad \sigma_2 = rP_2/2$$

ერთი განტოლების გაყოფით მეორეზე მივიღებთ:

$$\sigma = P_1/P_2 = H_1/H_2, \quad (8)$$

სადაც H_1 და H_2 მანომეტრის მილში ხსნარების სიმაღლეების სხვაობებია, საიდანაც გამოითვლება საკვლევი ზედაპირული დაჭიმულობა.

სუფთა წყლის (ბიდისტილატი) ზედაპირული დაჭიმულობა შეადგენს $\sigma=72,76$ [267შ].

2.6. თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია

თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია ცნობილია, როგორც ფართოდ გავრცელებული მეთოდი რთული ნაერთების დაყოფისათვის.

თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით ნივთიერებების დაყოფის ეფექტიანობა დამოკიდებულია, პირველ რიგში, გამოყენებული სორბენტის რაობაზე, მოძრავ ფაზაზე და დასაყოფი ნივთიერების ბუნებაზე.

ამ მეთოდის გამოყენებით შესწავლილი იქნა ნიტროსორბიდის, ნიტროგლიცერინის და ერინიტის წამალფორმებში არსებული ისეთი მინარევები, რომლებიც პოლაროგრაფიულად არააქტიურები არიან.

განსაზღვრის მეთოდიკა: პრეპარატის 2 აბს ვხსნიდით 10 მლ 96⁰-იან ეთილის სპირტში და ვფილტრავდით.

ფირფიტის ხაზზე ვაწვეთებდით საანალიზო ხსნარს და ვაშრობდით ჰაერზე. საკვლევი ნივთიერებიან ფირფიტებს ვათავსებდით გამხსნელების სისტემაში: 1. ბენზოლ–ეთილაცეტატი (95:5), 2. ქლოროფორმი–ეთერი (70:30). მას შემდეგ, რაც გამხსნელების ფრონტი მიაღწევდა 10 სმ, ფირფიტებს ვიღებდით კამერიდან, ვაშრობდით ჰაერზე გამხსნელის სუნის გაქრობამდე. მშრალი ფირფიტების გამჟღავნებას ვახდენდით ულტრაიისფერ სინათლეზე 10 წთ-ის განმავლობაში. სანდობის გაზრდისათვის შედეგებს ვადარებდით ეტალონურს.

2.7. გამოყენებული მასალები და რეაქტივები.

სამუშაოში გამოყენებულ ყველა გამხსნელსა და რეაქტივს ვასუფთავებდით დამატებით.

"ყდა" მარკის ეთილის სპირტს ვხდიდით სარექტიფიკაციო სვეტში ატმოსფერული წნევის ქვეშ. ცდებისთვის ხდებოდა მეორე ფრაქციის გამოყენება, რომლის დუდილის ტემპერატურა შეესაბამებოდა ლიტერატურაში მოყვანილ სიდიდეს [167შ].

ეთილენგლიკოლის გასუფთავებას ვახდენდით სმარსა და უოლსის [168შ] მიხედვით მისი ფრაქციული გამოხდით ვაკუუმში

80°C ტემპურატურაზე. ცდებისათვის ვიღებდით საშუალო ფრაქციას, რომლის სისუფთავესაც ვამოწმებდით ელექტროგამტარებლობის გაზომვით, რომელიც ტოლია $8,5 \cdot 10^{-7}$ სმ⁻¹ომი⁻¹ 20°C ტემპურატურაზე.

ვერცხლისწყლის გასუფთავება ხდებოდა შემდეგნაირად: შესაძლო მექანიკური მინარევებისაგან გასუფთავების მიზნით გაფილტრულ ვერცხლისწყალს ვატარებდით განზავებული აზოტმჟავისა და ვერცხლისწყლის ნიტრატის ნარევიში არაორგანული მინარევების მოსაშორებლად. ორჯერ ბიდისტილატში გატარების შემდეგ ორგანული მინარევებისაგან გასაწმენდად ვერცხლისწყალზე ორჯერ გადადენილი ეთილის სპირტით ვატარებდით იგივე პროცედურას, რასაც მჟავების შემთხვევაში. და ბოლოს, რამოდენიმეჯერ ვფილტრავდით ქაღალდის ფილტრით.

სამუშაოში გამოყენებული ყველა რეაქტივი (ამონიუმის ტეტრაბუთილიოდიდი, ლითიუმისა და კალიუმის ქლორიდები, ნატრიუმის პერქლორატი) იყო ორჯერ გადაკრისტალეებული და შემდეგ გამოწრთობილი 450-500°C.

ჩვენს მიერ სამუშაოში გამოყენებული იყო შემდეგი პრეპარატები:

ფიზიოლოგიური ხსნარი, გამოშვებული ვორონეჟის ქიმიურ-ფარმაცევტული ქარხნის მიერ; აცეტონი – "xh" მარკის, გერმანია; ნიტროგლიცერინის ერთპროცენტიანი ხსნარი; ნიტროგლიცერინის აბები (0,0005გ), სანქპეტერბურგის ქიმიური ქარხანა; ერენიტის აბები (0,01გ), ყაზანი; მოლსიდომინი - ფირმა "კასელი", გერმანია; კარპაინჰიდროქლორიდი - ამპულირებული ფორმით, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გაგრის ბოტანიკური ბაღის ბაზაზე

წარმოებული; ტრამადოლი – ფირმა "გრუნენტალის" მიერ
წარმოებული ამპულების და კაფსულების სახით;

თავი 3. გულსისხლძარღვთა სამკურნალო პრეპარატების ელექტროქიმიური ქცევა.

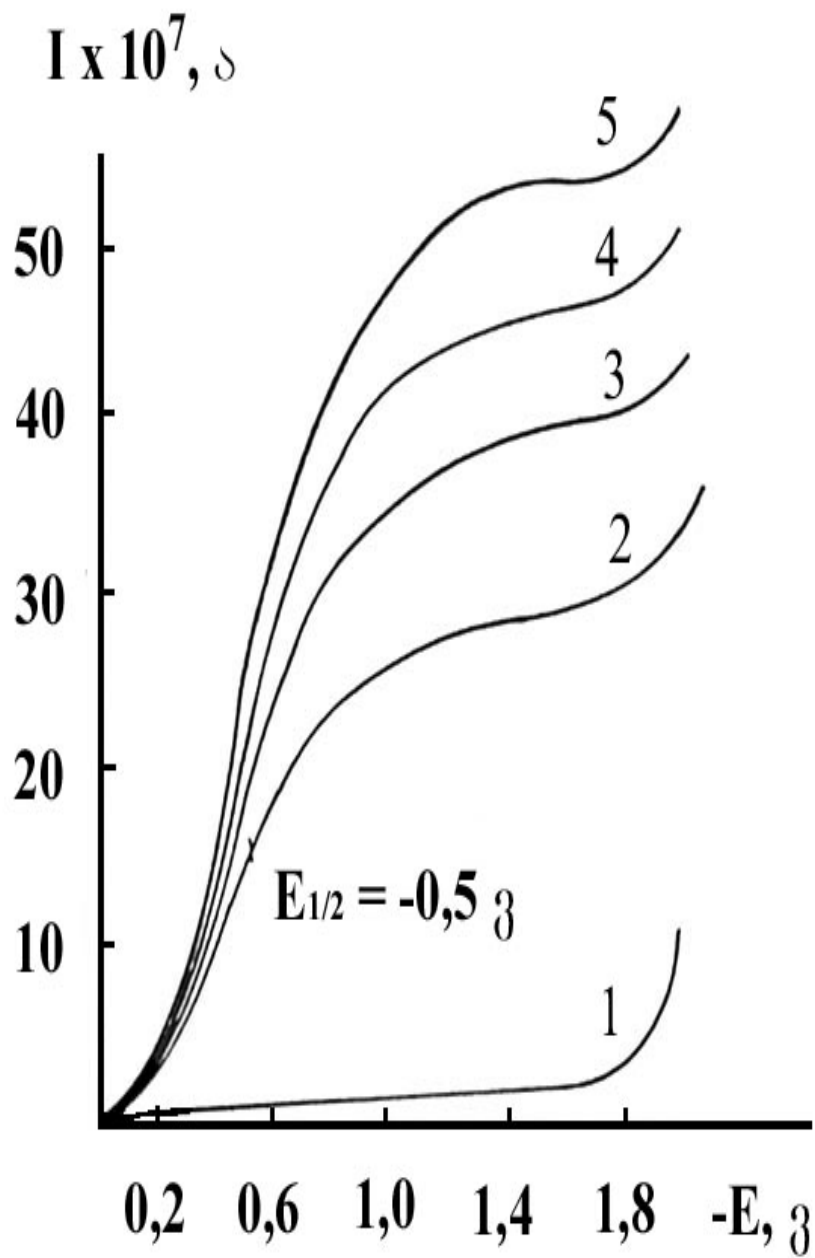
ლიტერატურული მიმოხილვიდან ჩანს, რომ აზოტმჟავას რთული ეთერების პოლაროგრაფიული ქცევა შესწავლილია თვისობრივად და ისიც მხოლოდ ტრინიტროგლიცერინის მაგალითზე. მონო- და დინიტროგლიცერინების პოლაროგრაფიული შესწავლის შედეგები ჩვენ არ გვინახავს. არ არის შესწავლილი აგრეთვე მათი ადსორბციული ქცევა. აქედან გამომდინარე, საინტერესოა მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების, ნიტროსორბიდისა, და ერინიტის ელექტროქიმიური ქცევის თავისებურებების შესწავლა და ელექტროდული პროცესების კინეტიკური კანონზომიერებების მათ აგებულებასთან დაკავშირება.

3.1. აზოტმჟავას რთული ეთერების ნაერთები

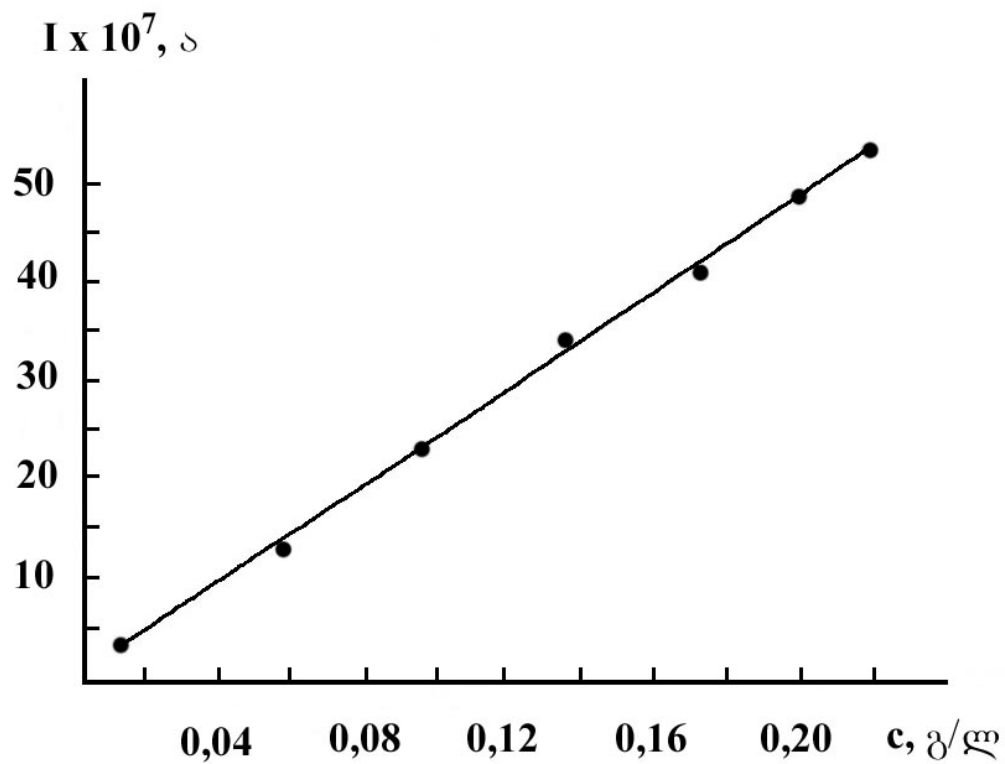
3.1.1. წყალხსნარები.

ქიმიური შედგენილობით ნიტროსორბიდი, მონო-, დი-, ტრინიტროგლიცერინები და ერინიტი მიეკუთვნებიან ალიფატური რთული ეთერების ჯგუფს, რომლებიც მიიღება მრავალატომიანი სპირტების (გლიცერინი, სორბიდი, პენტაერიტრიტი) და აზოტმჟავას სინთეზით.

რთული ეთერების აზოტმჟავა ნაერთები ნეიტრალურ წყალხსნარებში პოლაროგრაფიულად აქტიურია, მაგრამ რაოდენობრივად მხოლოდ ერთო და ორი ნიტროჯგუფის შემცველი – ნიტროსორბიდი, მონო- და დინიტროგლიცერინები ისაზღვრება.



ნახ. 2. ნიტროსორბიდის პოლაროგრაფიული აღდგენა 0,1 M NaCl-ის ფონზე: (მრ. 1) – ფონი; 2 – $9,7 \times 10^{-4}$; 3 – $1,9 \times 10^{-3}$; 4 – $2,9 \times 10^{-3}$; 6 – $4,8 \times 10^{-3}$ M.



ნახ. 3. ნიტროსორბიდის პოლაროგრაფიული ადგენის საკალიბრო მრუდი.

რაც შეეხება სამი და ოთხი ნიტრო ჯგუფის შემცველ რთულ ეთერებს, ნეიტრალურ წყალხსნარში (ფონი 0,1 M KCl და 0,1 M NaClO₄) განიცდიან რა ჰიდროლიზს, იქცევიან შემდეგნაირად: ერთიდაიგივე კონცენტრაციის შესაბამისი პოლაროგრაფიული ტალღის სიმაღლე დროში იზრდება, ხოლო შემდგომ ინერტული აირის გაბერვით, პირიქით მცირდება. სამი და ოთხი ნიტრო ჯგუფის შემცველი გლიცერინების ასეთი ქცევა, გამოწვეული მათი ჰიდროლიზით ნეიტრალურ წყალხსნარებში, არ იძლევა საკალიბრო მრუდის აგების საშუალებას და შესაბამისად ნეიტრალურ არეში მათი რაოდენობრივი განსაზღვრა პოლაროგრაფიული მეთოდით არ არის შესაძლებელი.

რაც შეეხება ნიტროსორბიდს, რომელიც შეიცავს ერთ ნიტრო ჯგუფს, 0.1 M NaCl –ის ფონზე იძლევა კარგად გამოკვეთილ ერთტალღიან პოლაროგრამებს ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -0.50$ ვ. ტალღის სიმაღლე პირდაპირპროპორციულ დამოკიდებულებაშია ნიტროსორბიდის კონცენტრაციასთან, რაც მისი ამ მეთოდით რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალებას იძლევა. ნახ. 2–სა და 3–ზე მოცემულია ნიტროსორბიდის პოლაროგრაფიული აღდგენა და შესაბამისი საკალიბრო მრუდი.

ნიტროგლიცერინების რაოდენობრივი განსაზღვრის პოლაროგრაფიული მეთოდიკის შემუშავების მიზნით, ჩვენს მიერ მოსინჯული იქნა როგორც სხვადასხვა pH -ის მქონე წყალხსნარები, ასევე არაწყალხსნარები, კერძოდ სპირტები.

გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ როგორც ეთანოლში ასევე ბუფერულ წყალხსნარში pH=10-ის მნიშვნელობით

ტრინიტროგლიცერინის ჰიდროლიზს არა აქვს ადგილი და მიიღება კვლავწარმოებადი პოლაროგრამები. ვინაიდან ჩვენი კვლევების ძირითად მიზანს წარმოადგენდა ორგანულ მოლეკულებში არსებული ფუნქციონალური ჯგუფების გავლენის შესწავლა მათ ელექტროქიმიურ ქცევაზე, ამიტომ ტრინიტროგლიცერინთან ერთად, ამავე პირობებში შევისწავლეთ მონო- და დინიტროგლიცერინებიც.

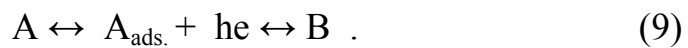
3.1.2. სპირტხსნარები

მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების პოლაროგრაფიული აღდგენა შესწავლილი იქნა 0,1 M NaClO₄ - ის ფონზე . გამხსნელის როლს ამ შემთხვევაში ასრულებდა ეთანოლი. სამივე ნივთიერების პოლაროგრამები მოცემულია ნახ. 4. 5 და 6- ზე , შესაბამისად. როგორც ნახაზებიდან ჩანს, სამივე ნივთიერებისათვის მიიღება თვისობრივად მსგავსი სურათი. კერძოდ, როდესაც მონო- ნიტროგლიცერინის კონცენტრაცია $c < 1.10^{-2}$ მოლი/ლ, დინიტროგლიცერინის $c < 2.10^{-2}$ მოლი/ლ და $c < 5.10^{-2}$ მოლი/ლ, მიიღება ერთტალღიანი პოლაროგრამები ნახევართალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1,25. -1,23$ და $-1,22$ ვ შესაბამისად. დეპოლარიზატორის კონცენტრაციის გაზრდით, პოლაროგრამაზე ჩნდება მეორე ტალღა უფრო დადებითი პოტენციალების უბანში ნახევართალღის პოტენციალის მნიშვნელობებით $E_{1/2} = -0,5, -0,5$ და $-0,45$ ვ შესაბამისად.

ამ მოვლენის ასახსნელად, ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა მო-ნო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების ადსორბციული უნარი

ვერცხლისწყლის ელექტროდზე ეთანოლის ხსნარებიდან დიფერენციალური ტევადობის (C) პოტენციალისაგან (E) დამოკიდებულების გადაღებით.

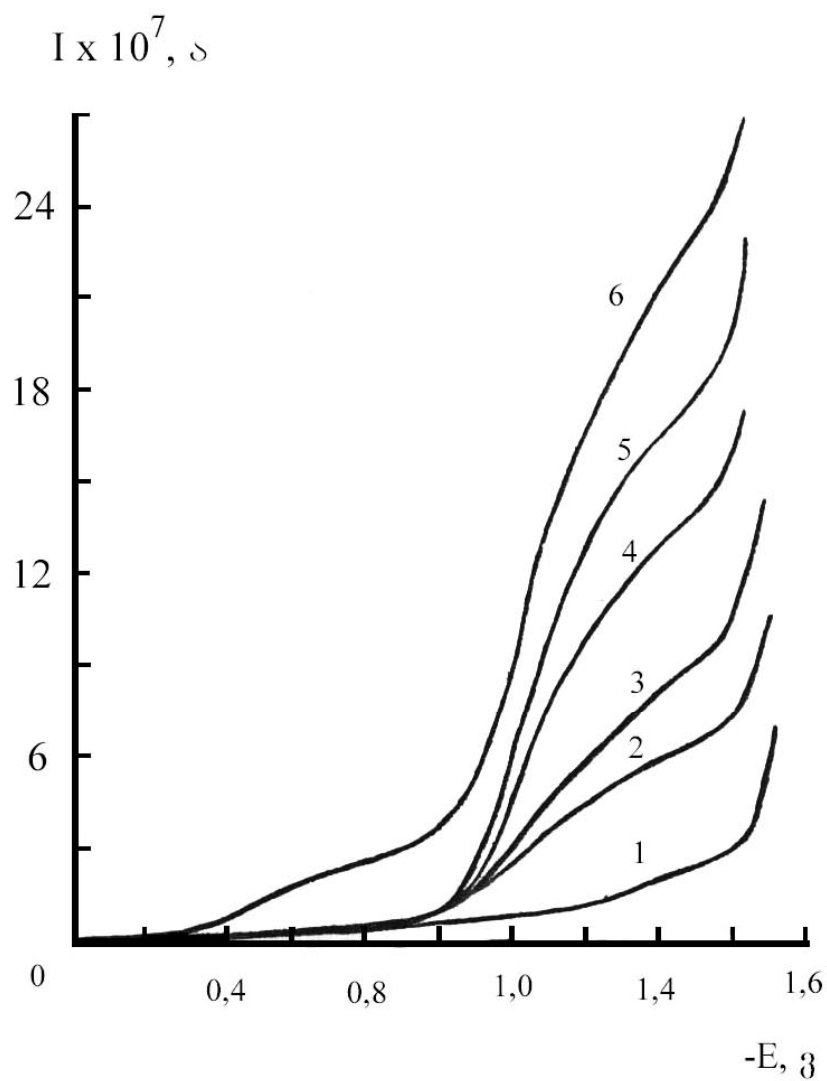
პოლაროგრაფიიდან ცნობილია [150.,152], რომ თუ ადსორბირდება ელექტროქიმიურად აქტიური ნივთიერება ან ელექტროქიმიური რეაქციის პროდუქტი, მაშინ ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება ცალკე ტალღა, რომელსაც ადსორბციული ტალღა ეწოდება. გარდა ადსორბციული ტალღისა, შეიძლება ადგილი ჰქონდეს პოლაროგრაფიული მაქსიმუმების ან კიდევ სხვა რაიმე მოვლენებს



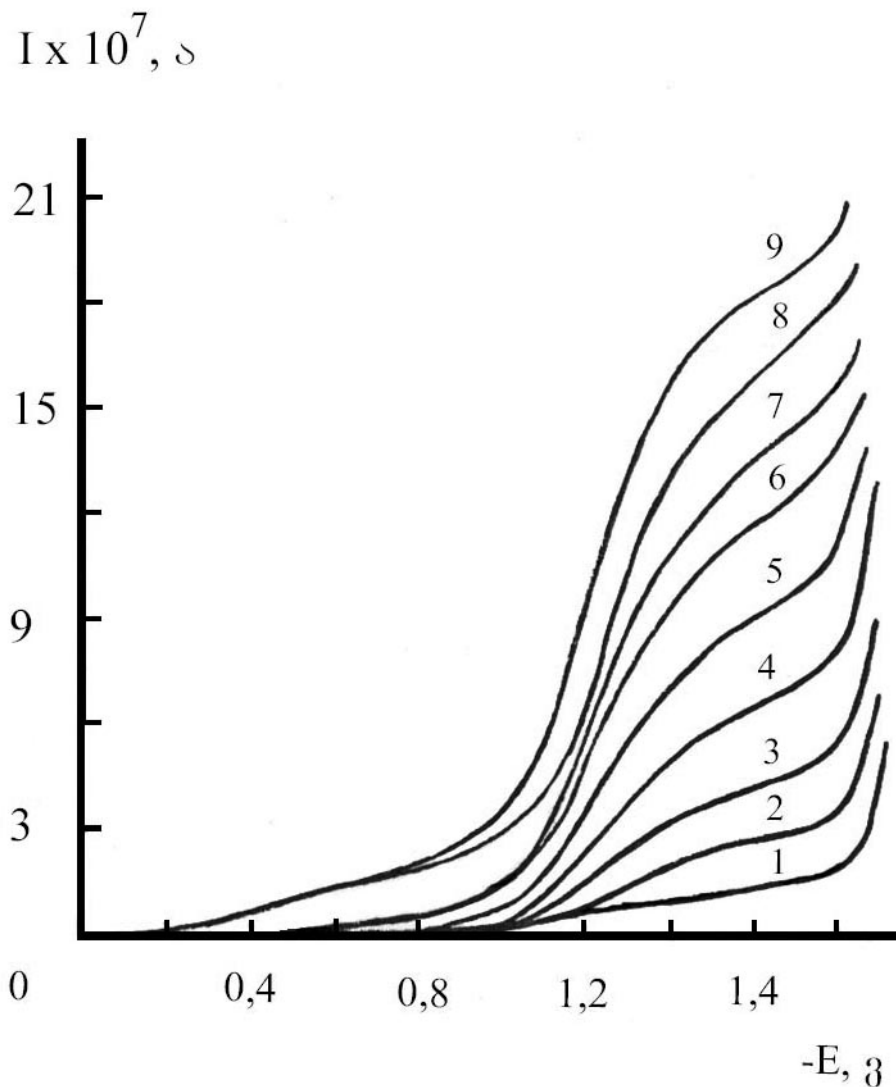
თუ ადგილი აქვს (9) მექანიზმის განხორციელებას, მაშინ ნივთიერების დაბალი კონცენტრაციების დროს პოლაროგრამა არის ერთტალღიანი, რომლის ზღვრული დენი არის დიფუზიური ანუ მისი მნიშვნელობა პირდაპირპროპორციულია A-ის კონცენტრაციისა და $h_{\text{ფ.}}^{1/2}$ და შეესაბამება ცნობილ ილკოვიჩის ფორმულას (ნახ.7.). კონცენტრაციის ზრდით წარმოიქმნება მეორე ტალღა პოტენციალის ნაკლებად უარყოფით მნიშვნელობაზე. ამ შემთხვევაში საწყისი ტალღა, რომელიც წარმოიქმნა დეპოლარიზატორის დაბალ კონცენტრაციაზე, აღარ არის დიფუზიური და ზღვრული დენის მნიშვნელობა არ არის დამოკიდებული კონცენტრაციაზე. სწორედ ამ დროს წარმოიშვება მეორე ტალღა. აღსანიშნავია, რომ ორივე ტალღის საერთო სიმაღლე შეესაბამება დეპოლარიზატორის მთელი კონცენტრაციის მნიშვნელობას, რომელიც დიფუზიურად მიდის ელექ-

ტროდის ზედაპირთან და შესაბამისად, ზღვრული დენის მნიშვნელობა პირდაპირპროპორციულია კონცენტრაციისა. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ცალ-ცალკე არც ერთი ტალღა არ არის დიფუზიური.

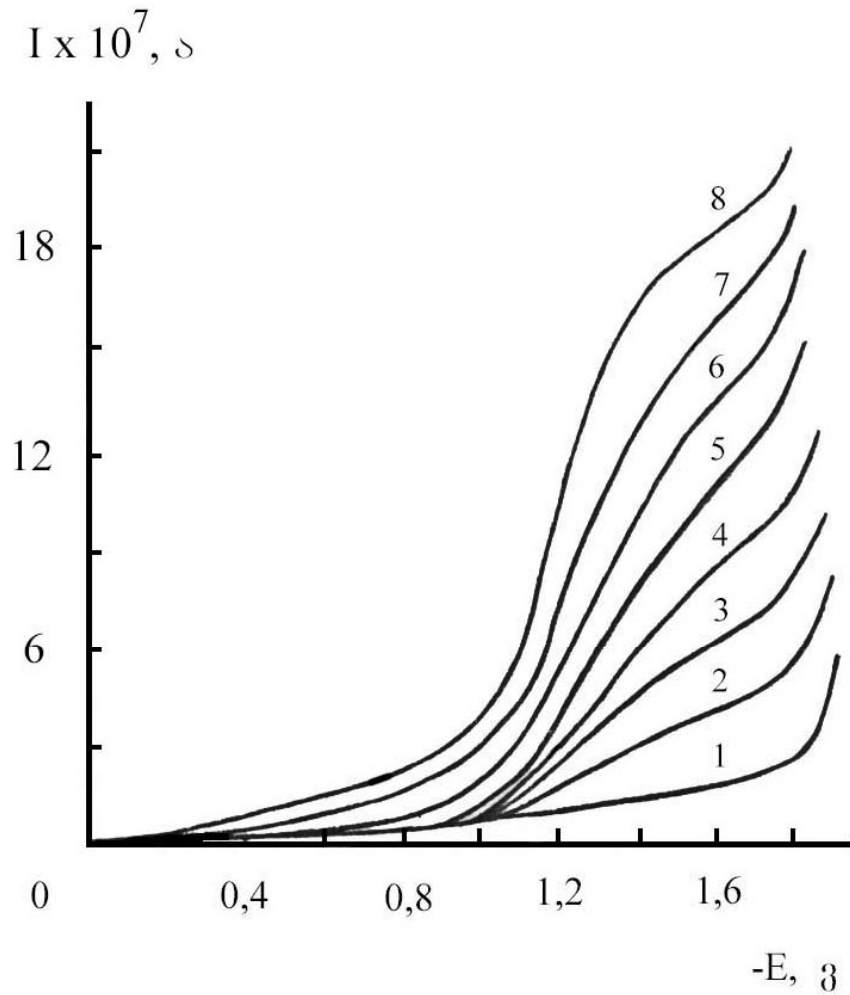
ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, პოლაროგრაფიული მრედეების ანალიზს ვაწარმოებდით ცალ-ცალკე დაბალ და მაღალ კონცენტრაციებზე. ხოლო რაც შეეხება საკალიბრო მრუდებს, მაღალ კონცენტრაციებზე ვიღებდით ორივე ტალღის საერთო სიმაღლეს, რომელიც შეესაბამებოდა დეპოლარიზატორის საერთო კონცენტრაციას.



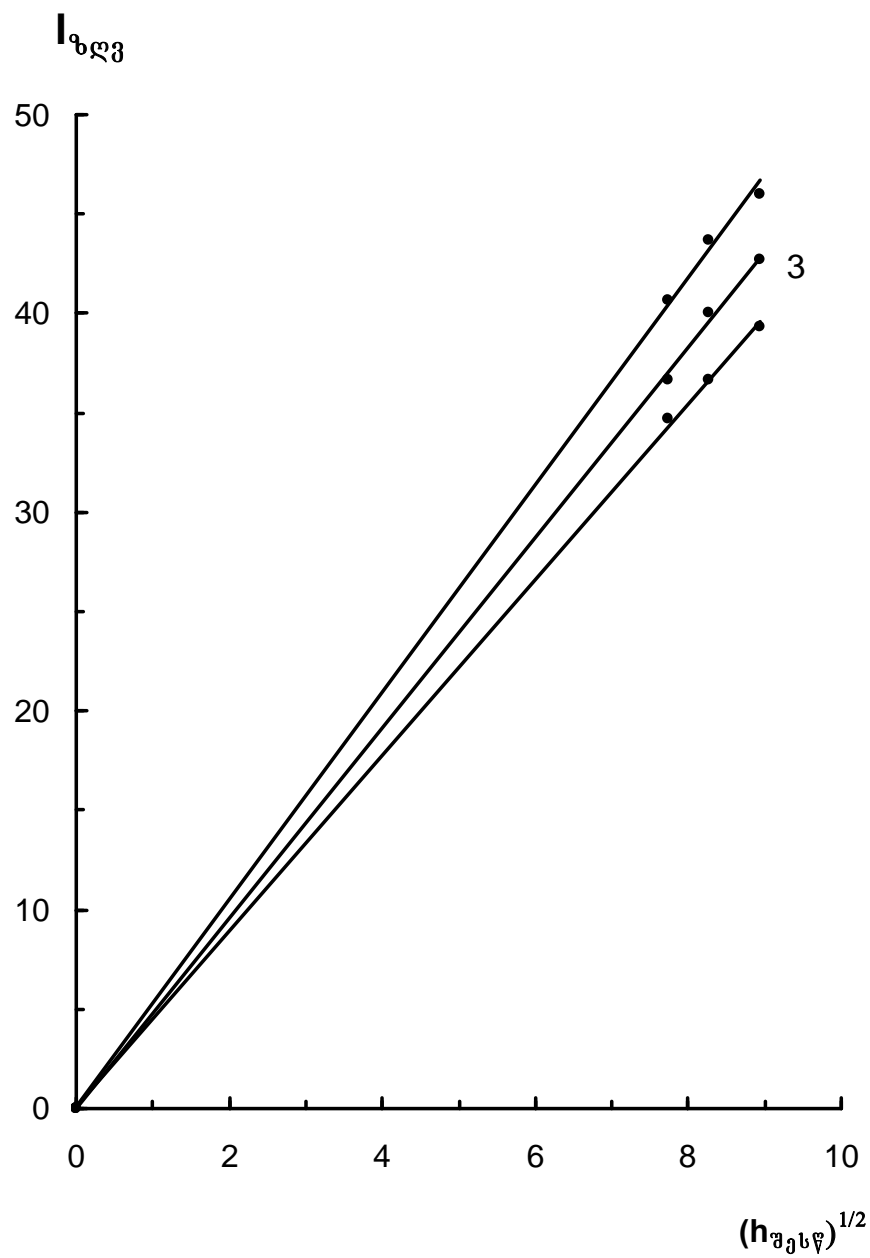
ნახ. 4. პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული დამოკიდებულება $0,1 \text{ M NaClO}_4$ -ის ეთანოლის ხსნარებიდან (მრ. 1) მონონიტროგლიცერინის სხვადასხვა დანამატით: 2 - $9,7 \times 10^{-4}$; 3 - $1,9 \times 10^{-3}$; 4 - $2,9 \times 10^{-3}$; 5 - $3,9 \times 10^{-3}$; 6 - $4,8 \times 10^{-3} \text{ M}$.



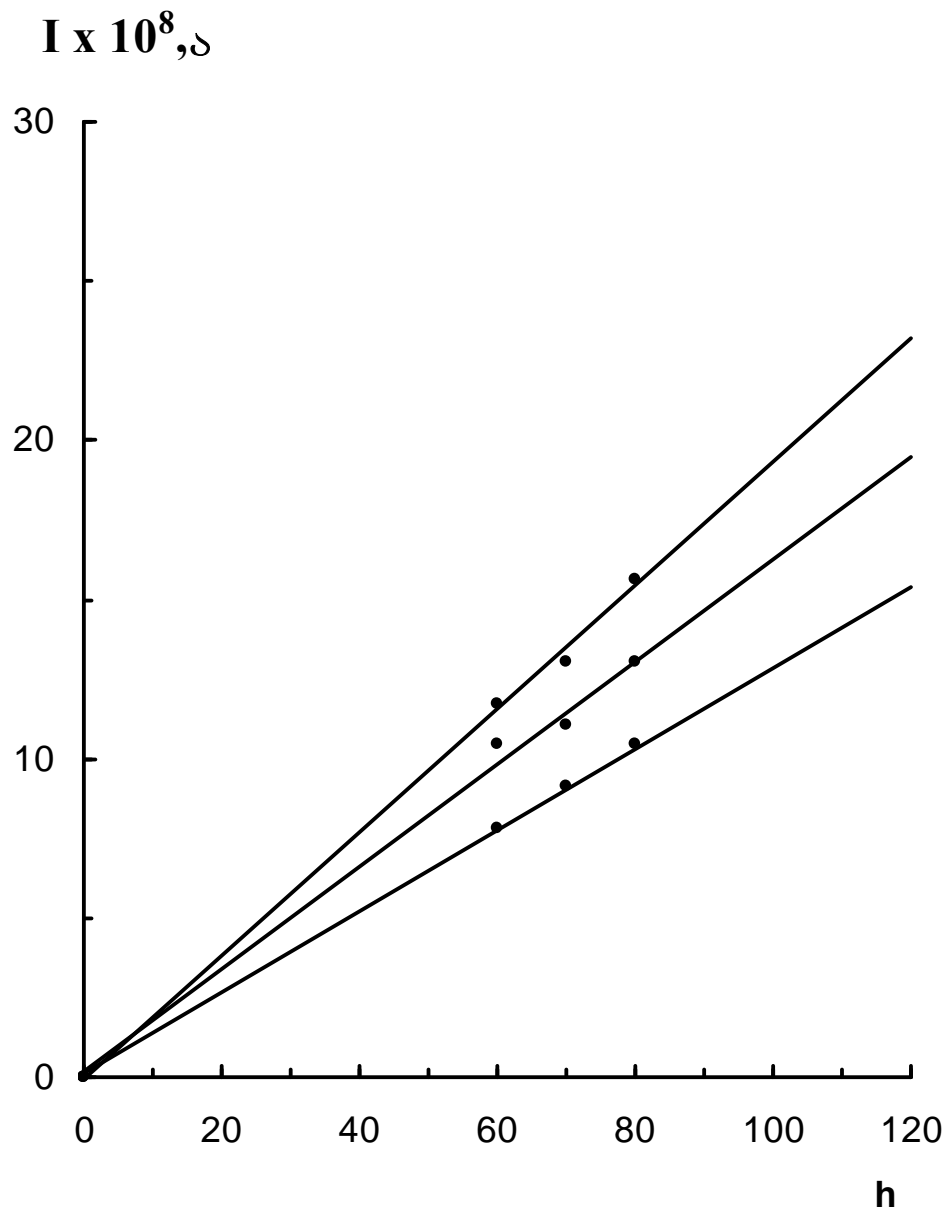
ნახ. 5. პოლაროგრაფიული აღგების კონცენტრაციული დამოკიდებულება 0.1 M NaClO_4 -ის ელექტროლის ხსნარებიდან (მრ. 1) დინიტროგლიცერინის სხვადასხვა დახამატით: 2 - $7,45 \times 10^{-4}$; 3 - $1,5 \times 10^{-3}$; 4 - $2,2 \times 10^{-3}$; 5 - 3×10^{-3} ; 6 - $3,7 \times 10^{-3}$; 7 - $4,47 \times 10^{-3}$; 8 - $5,24 \times 10^{-3}$; 9 - $6 \times 10^{-3} \text{ M}$.



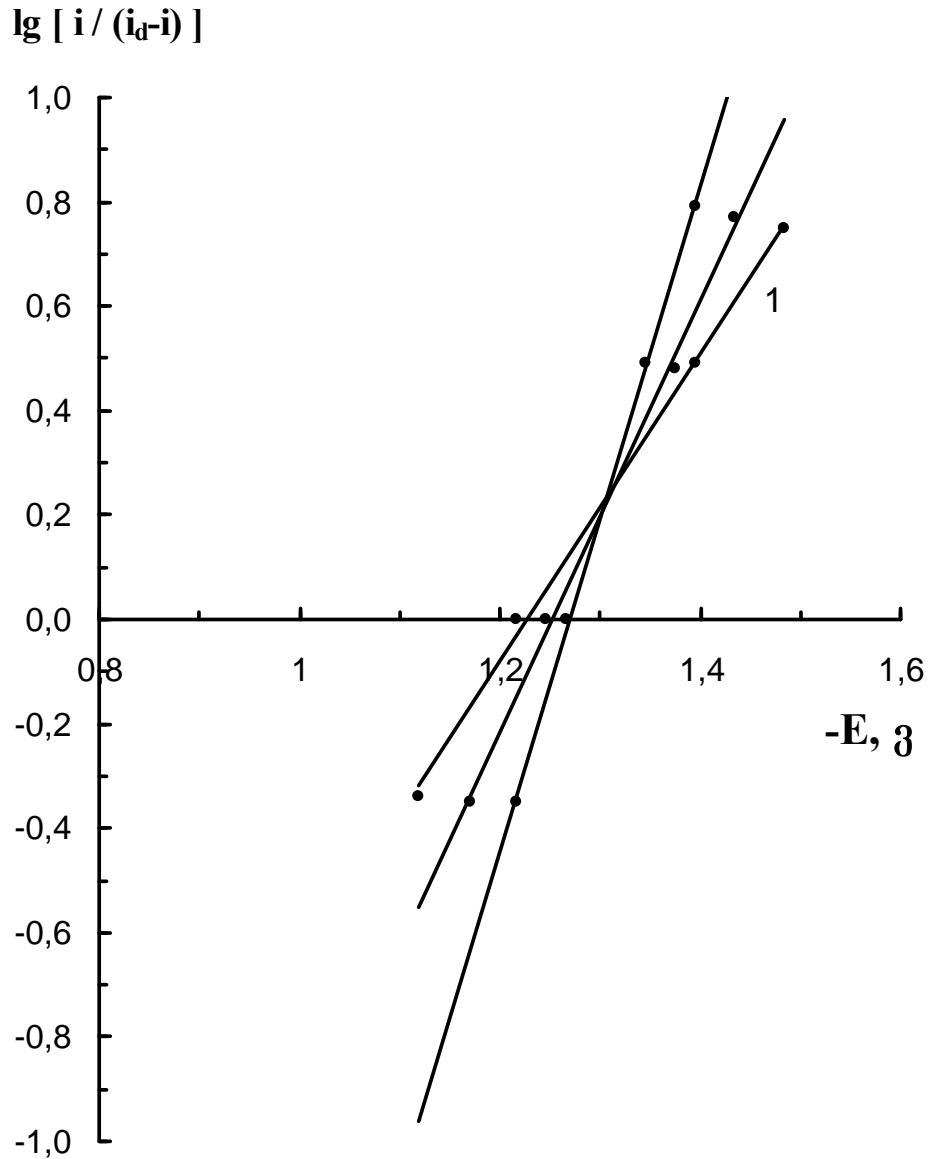
ნახ. 6. პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული დამოკიდებულება $0,1 \text{ M NaClO}_4$ -ის ეთანოლის ხსნარებიდან (მრ. 1)⁻⁴; ტრინიტროფლიცერინის სხვადასხვა დანამატი: 2 - $6,97 \times 10^{-4}$; 3 - $1,9 \times 10^{-3}$; 4 - $2,10 \times 10^{-3}$; 5 - $2,78 \times 10^{-3}$; 6 - $3,48 \times 10^{-3}$; 7 - $4,18 \times 10^{-3}$; 8 - $4,88 \times 10^{-3} \text{ M}$.



ნახ. 7. $I_{\text{ღვ}}$ -ის დამოკიდებულება $(h_{\text{ღვსწ}})^{1/2}$ -ისაგან მონო- (მრ.1), დი- (მრ.2) და ტრი- (მრ.3) ნიტროგლიცერინებისათვის 0,1M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარებიდან.



ნახ. 8. სფ-ის დამოკიდებულება ვერცხლისწყლის სვეტის სიმაღლისაგან მონო-(მრ.1), დი-(მრ.2) და ტრი-(მრ.3) ნიტროგლიცურინისათვის $0,1\text{MNaClO}_4$ -ის ეთანოლის ხსნარებისათვის.



ნახ. 9. $\lg [i / (i_d - i)]$ -ის დამოკიდებულება E (პოტენციალისაგან) მონო- (მრ.1), დი- (მრ.2) და ტრი- (მრ.3) ნიტროგლიცერინების პოლაროგრაფიული აღდგენისა $0,1MNaClO_4$ -ის ეთანოლის ხსნარებისაგან.

დადგენილ იქნა, რომ მონო-, დი- და ტრინიტრო-გლიცერინებისათვის ერთტალღიანი პოლაროგრამის ზღვრული დენის მნიშვნელობა პირდაპირპროპორციულია დეპოლარიზატორის კონცენტრაციისა $c < 10^{-2}$ მოლი/ლ მნიშვნელობამდე, ხოლო სწორ-ხაზოვანი დამოკიდებულება I_d -სა და $(h_{\text{მესწ}})^{1/2}$ -ს შორის გადის კოორდინატთა სათავეში ნახ. 7. ეს მიუთითებს ზღვრული დენის დიფუზიურობაზე სამივე ნივთიერებისათვის.

ნახ. 8-ზე ნაჩვენებია $I_{\text{ზღ.}}$ -ის პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება ვერხლისწყლის სვეტის სიმაღლისაგან h , რაც მიუთითებს დენის ადსორბციულ ბუნებაზე.

პროცესის შეუქცევადობის დასადგენად აგებული იქნა ($\lg I/I_d - I$, E) დამოკიდებულება, რაც მოტანილია მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინებისათვის ნახ. 9-ზე. სამივე შემთხვევაში მიიღება სწორი ხაზები, რომელთა აბსცისასთან გადაკვეთის წერტილები $\lg[I/(I_d - I)] = 0$ შეესაბამება მათ ნახევარტალღის პოტენციალების ზუსტ მნიშვნელობებს, ხოლო დახრა მიუთითებს პროცესის შეუქცევადობაზე.

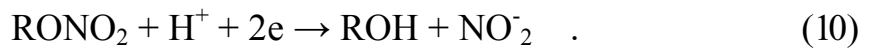
ნახ.10-ზე მოტანილია მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების პოლაროგრაფიული აღდგენის მონაცემებიდან აგებული საკალიბრო მრუდები.

ჩატარებული იქნა მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების ელექტროაღდგენის პროცესის მიკროკულონომეტრული ანალიზი მათი პოლაროგრაფიული მონაცემების საფუძველზე. სამივე ნივთიერებისათვის ელექტრონების რიცხვი, რომელიც მონაწილეობას

იღებს ელექტროაღდგენის პროცესში ზღვრული დენის შესაბამის პოტენციალზე, არის ერთნაირი და უდრის ორს.

ამრიგად, დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინები კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით იძლევიან ერთ და ორ ტალღიან პოლაროგრამებს.

პოლაროგრაფიული და კულონომეტრული ანალიზის საფუძველზე განხილული ნივთიერებებისათვის შეიძლება დაიწეროს რეაქციის შემდეგი სქემა:



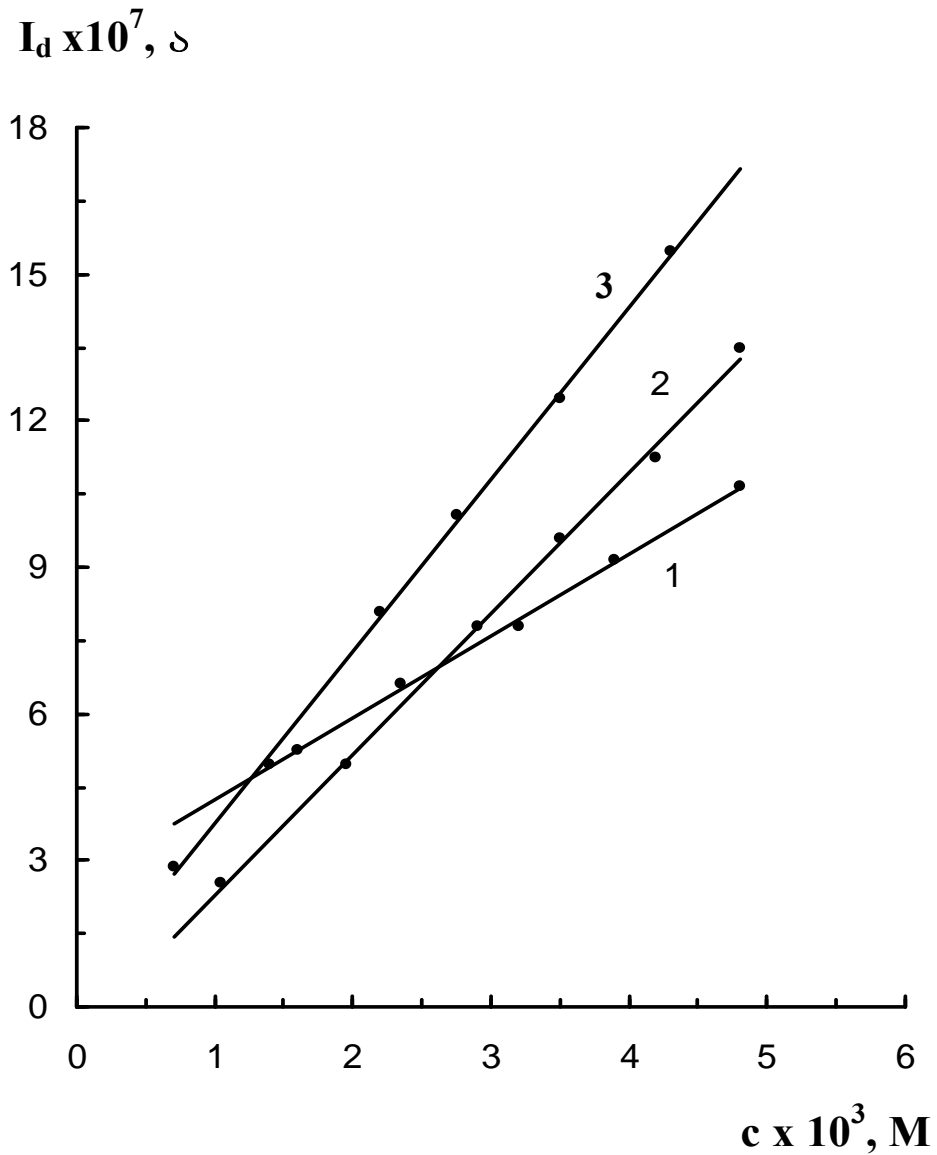
მიღებული შედეგებისა და ილკოვიჩის [150] ფორმულის მეშვეობით გამოთვლილი მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების დიფუზიის კოეფიციენტების მნიშვნელობები მოტანილია ცხრილ 1-ში.

ცხრილი 1. მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების დიფუზიის კოეფიციენტებისა და პოლაროგრაფიული რეაქციის სიჩქარის პირობითი კონსტანტის მნიშვნელობები ეთანოლში

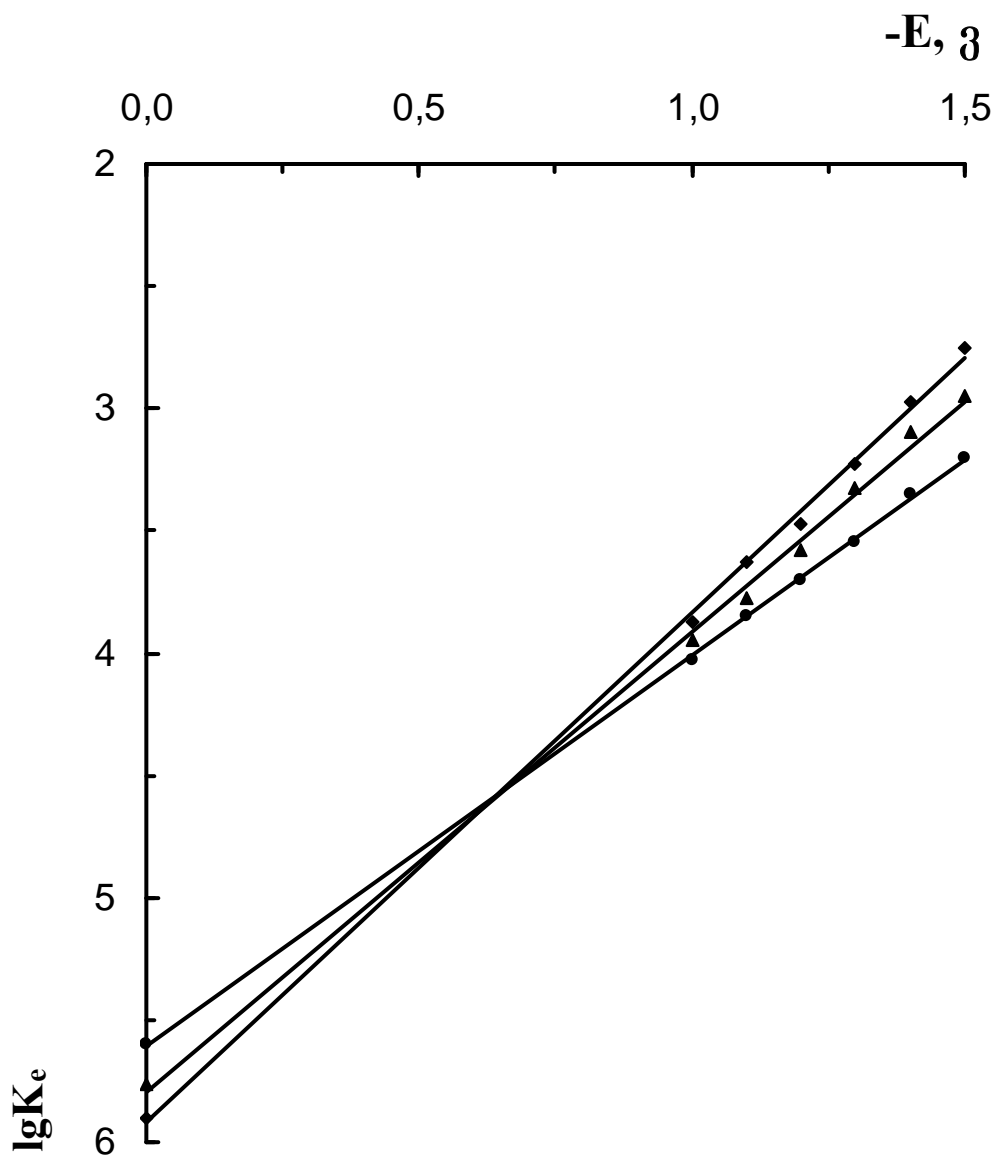
ნივთიერება	ეთანოლი	
	$D \cdot 10^5, \text{სმ}^2\text{xწმ}^{-1}$	$K_e^* \cdot 10^5, \text{სმxწმ}^{-1}$
გლიცერინის მონონიტრატი	0.91	2.8
გლიცერინის დინიტრატი	0.55	2.3
გლიცერინის ტრინიტრატი	0.12	1.7

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ შეუქცევადი პოლაროგრაფიული ტალღის თეორია ელექტროქიმიური პროცესის სიჩქარის ჰეტეროგენული კონსტანტის K_e^0 პოტენციალის სტანდარტულ E^0 -ის

მნიშვნელობაზე გამოთვლის საშუალებას იძლევა. მაგრამ ჩვენს მიერ შესწავლილი სისტემებისათვის სიჩქარის ჭეშმარიტი ჰეტეროგენული კონსტანტის K_e^0 -ს მნიშვნელობის გამოთვლა შეუძლებელია E^0 -ის არცოდნის გამო. კონსტანტის



ნახ. 10. მონო-(მრ.1), დი-(მრ.2) და ტრი-(მრ.3) ნიტროგლიცერინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო მრუდები 0,1M $NaClO_4$ -ის ეთანოლის ხსნარებიდან.



ნახ. 11. $\lg K_e$ -ს დამოკიდებულება პოტენციალისაგან (E) მონო- (მრ.1) დი- (მრ.2) და ტრი-(მრ.3) ნიტროგლიცერინების აღდგენისას $0,1M NaClO_4$ -ის ეთანოლის ხსნარებიდან.

პირობითი მნიშვნელობა K_e^* შეიძლება მიღებული იქნეს $I_g K_e$ E მრუდების ექსტაპოლაციით პირობითად ამორჩეული პოტენციალის მნიშვნელობაზე, რომელსაც ჩვენს შემთხვევაში წარმოადგენს ნაჯერი კალომელის ელექტროდი ნახ. 11.

საშუალო დენებისათვის, თანახმად ვებერისა და კაუტეცკისა [150]:

$$I_{\text{შუბ.}} = I_{\text{შბ.}} + F(\chi_1) \quad , \quad (11)$$

სადაც

$$\chi_1 = \sqrt{12/7} [K_e^-/\sqrt{D} + K_e^+/\sqrt{D}] \sqrt{t} \quad , \quad (12)$$

სადაც K_e^- და K_e^+ აღდგენისა და დაჟანგვის ელექტროქიმიური რეაქციის სიჩქარის კონსტანტებია, t - წვეთის მოწყვეტის პერიოდი. თუ რეაქცია მიმდინარეობს შეუქცევადად, მაშინ $I_{\text{შბ.}} = i_d$, $K_e^+ = 0$. ფუნქცია $F(\chi_1)$ -ის მნიშვნელობები მოცემულია [150]-ში ცხრილი 10.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ შეუქცევადი პროცესებისათვის $K_e^* \leq 5 \cdot 10^{-5}$ სმ/წმ.

ჩვენს მიერ გამოთვლილი რეაქციის სიჩქარის პირობითი ჰეტეროგენული კონსტანტების მნიშვნელობები K_e^* , რომელიც მოტანილია ცხრილ 1-ში, ადასტურებენ პროცესის შეუქცევადობას.

3.1.3. ბუფერული წყალხსნარები

ზემოთ აღნიშნული იყო, რომ ნეიტრალურ წყალხსნარებში პოლაროგრაფირებისას სამი ნიტრო ჯგუფის შემცველი გლიცერინის

რაოდენობრივი განსაზღვრა არ ხერხდება ამ უკანასკნელის ჰიდროლიზის გამო. სხვადასხვა pH-ზე ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ $pH=9 \div 10$ შესაძლებელია სამივე ნიტროგლიცერინის რაოდენობრივი განსაზღვრა.

ნახ. 12, 13 და 14-ზე მოცემულია მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინის პოლაროგრამები ნახევარტალღის პოტენციალების მნიშვნელობით $E_{1/2} = -0.65, -0.65, 0.64$ ვ შესაბამისად. ნახევარტალღის პოტენციალების ერთიდაიგივე მნიშვნელობები სამივე ნივთიერებისათვის როგორც სპირტხსნარებში ისე წყალხსნარებში, ცალსახად მიუთითებენ, რომ სამივე შემთხვევაში რეაქციაში მონაწილეობს ნიტრო ჯგუფი.

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა კულონომეტრულმა ანალიზმა ბუფერულ წყალხსნარებში, ისევე როგორც სპირტხსნარებში, სამივე ნიტროგლიცერინისათვის აჩვენა ორი ელექტრონის მონაწილეობა რეაქციაში.

პოლაროგრაფიული ტალღის სიმაღლის დამოკიდებულება კონცენტრაციისაგან, მსგავსად სპირტხსნარებისა, აქაც პირდაპირპროპორციულია, მაგრამ ადსორბციული ტალღა სპირტხსნარებთან შედარებით წყალხსნარებში წარმოიქმნება უფრო დაბალ კონცენტრაციებზე.

მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების პოლაროგრაფიული ტალღის მიხედვით აგებული იქნა საკალიბრო მრუდები ნახ. 15. აგებული იქნა აგრეთვე $I_d - (h_{\text{მესწ.}})^{1/2}$ და $I_d - h$ დამოკიდებულებები, რომლებიც მოტანილია ნახ. 16-სა და 17-ზე.

ნახ. 18 გვაძლევს $\lg(I/I_d)$, E დამოკიდებულებას მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინებისათვის ბუფერული წყალხსნარებიდან.

ნახ.19-ზე მოყვანილია $\lg K_e$ დამოკიდებულება პოტენციალისაგან სამივე ნიტროგლიცერინისათვის ბუფერულ ხსნარებში.

სპირტხსნარების ანალოგიურად, ბუფერულ წყალხსნარებშიც გათვლილი იქნა სამივე გლიცერინის ნიტრატისათვის დიფუზიის კოეფიციენტები და ელექტროქიმიური რეაქციის სიჩქარის პირობითი ჰეტეროგენული კონსტანტების მნიშვნელობები, რომელთა მნიშვნელობებიც მოტანილია ცხრილ 2-ში.

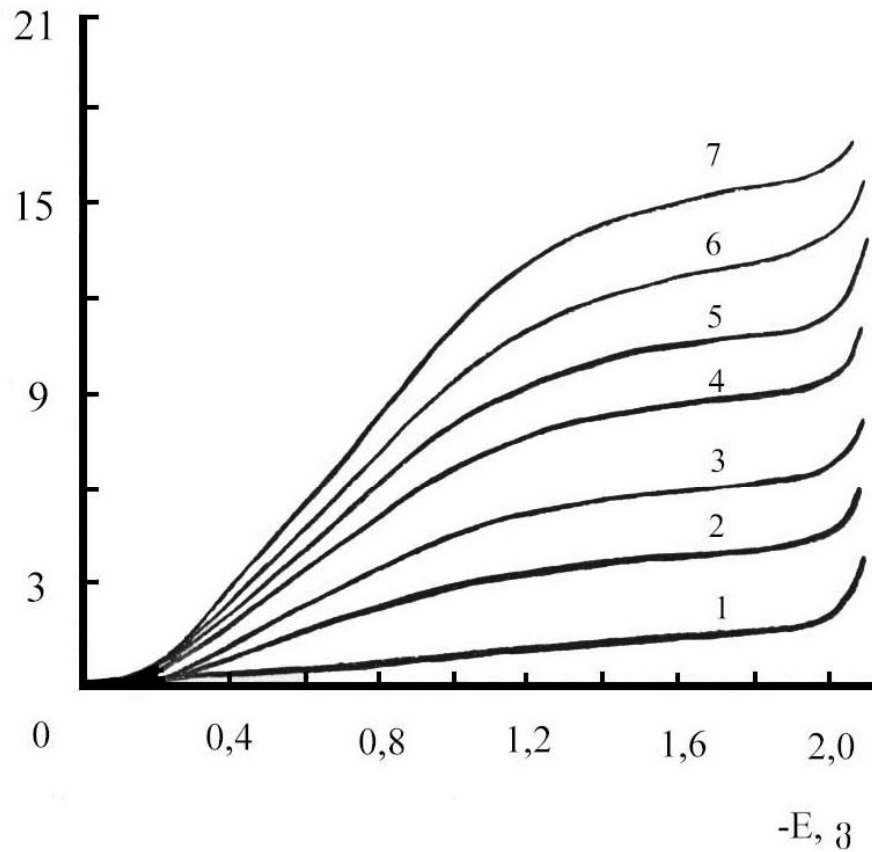
ცხრილი 2. მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების დიფუზიის კოეფიციენტებისა და პოლაროგრაფიული რეაქციის სიჩქარის პირობითი კონსტანტის მნიშვნელობები pH=9 ბუფერულ წყალხსნარში.

ნივთიერება	წყალხსნარი	
	$D \cdot 10^5, \text{ სმ}^2 \times \text{წმ}^{-1}$	$K_e^* \cdot 10^5, \text{ სმ} \times \text{წმ}^{-1}$
გლიცერინის მონონიტრატი	1.05	4.2
გლიცერინის დინიტრატი	0.75	3.5
გლიცერინის ტრინიტრატი	0.2	2.1

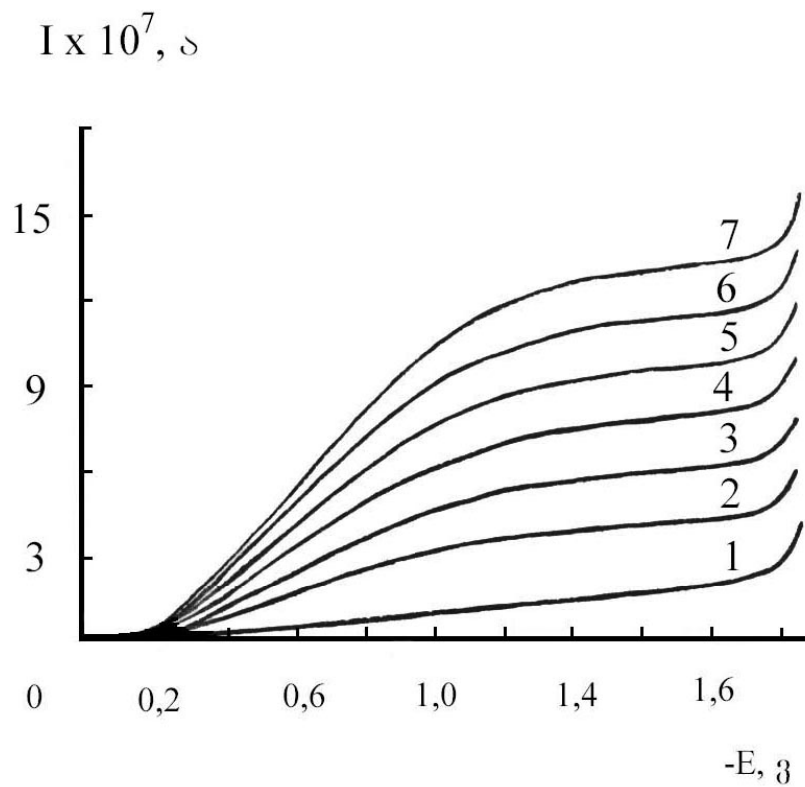
როგორც 1 და 2 ცხრილების შედარებიდან გამომდინარეობს, სამივე ნიტროგლიცერინისათვის, როგორც დიფუზიის კოეფიციენტების, ასევე პირობითი ჰეტეროგენული კონსტანტების მნიშვნელობები არაწყალხსნარებში დაბალია წყალხსნარებთან

შედარებით. აღსანიშნავია, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილი ელექტროდგენის რეაქციის $\text{Cr(VI)} \rightarrow \text{Cr(III)} \rightarrow \text{Cr(II)}$ სიჩქარის ჰეტეროგენული კონსტანტების K_e^* -ის მნიშვნელობები ეთილენგლიკოლსა და 1,2- პროპილენგლიკოლის ხსნარებში აგრეთვე დაბალია წყალხსნარებთან შედარებით [134... 140]. როგორც გლიკოლებში, ასევე სხვა არაწყალხსნარებში K_e^* -ის მნიშვნელობის შემცირება წყალთან შედარებით გამოწვეულია ელექტროდის ზედაპირსა და განსამუხტავი სოლვატირებული ნაწილაკების

$I \times 10^7, \mu$

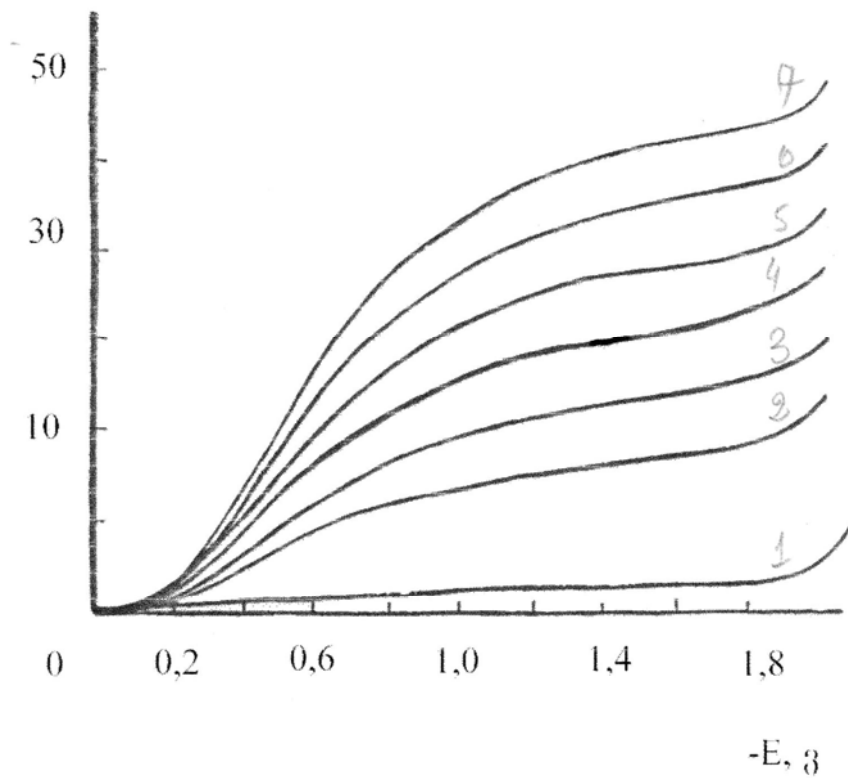


ნახ.12. პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული დამოკიდებულება pH 9,0-ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან (მრ. 1) მონიტორინგის სხვადასხვა დანამატით: 2 - $9,7 \times 10^{-4}$; 3 - $1,94 \times 10^{-3}$; 4 - $2,9 \times 10^{-3}$; 5 - $3,9 \times 10^{-3}$; 6 - $4,8 \times 10^{-3}$; 7 - $5,8 \times 10^{-3}$ M.

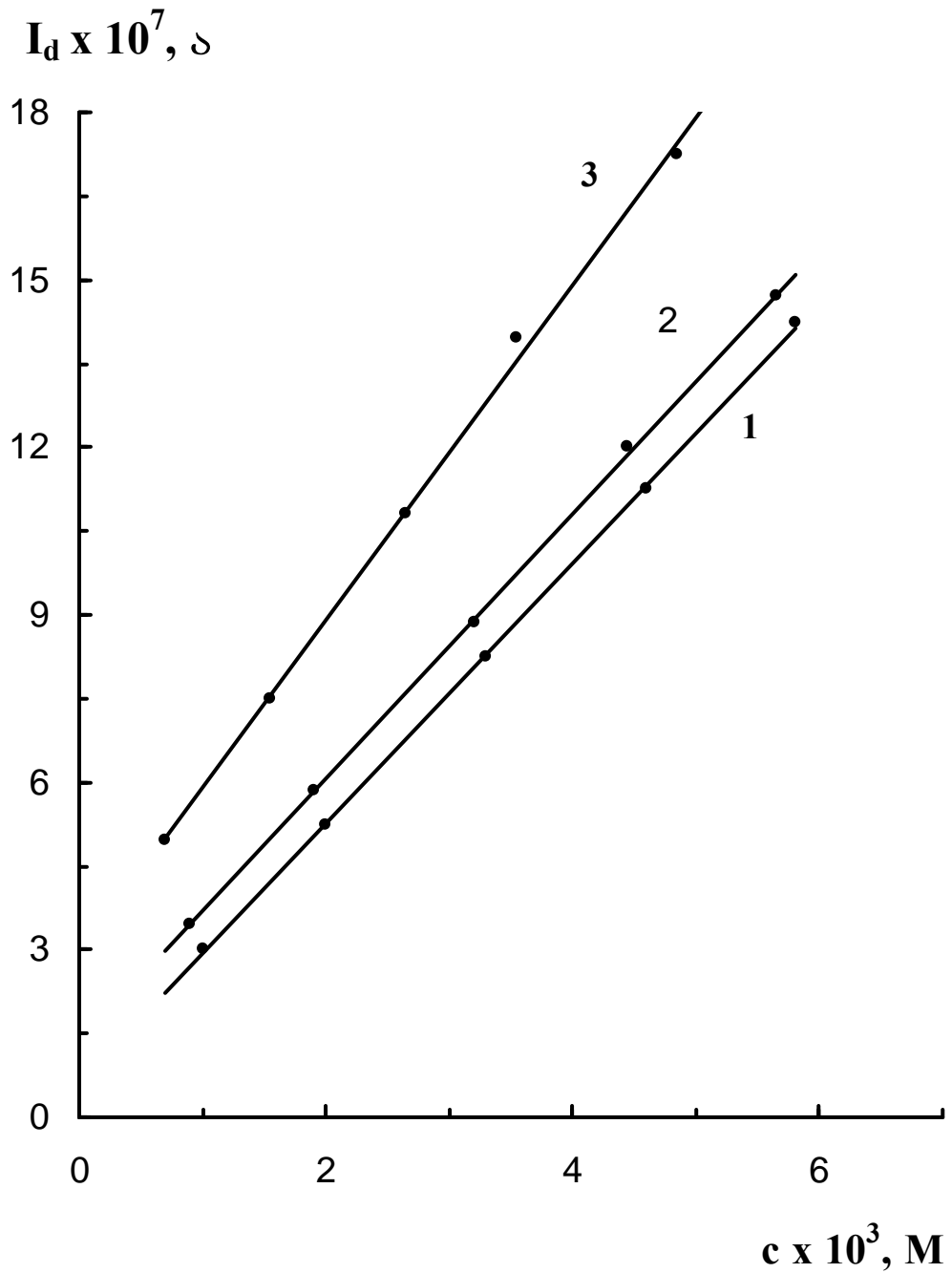


ნახ.13. პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული დამოკიდებულება pH 9,0-ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან (მრ. 1) დინიტროგლიცერინის სხვადასხვა დანამატით; 2 - $7,45 \times 10^{-4}$; 3 - $1,5 \times 10^{-3}$; 4 - $2,2 \times 10^{-3}$; 5 - 3×10^{-3} ; 6 - $3,7 \times 10^{-3}$; 7 - $4,47 \times 10^{-3}$ M.

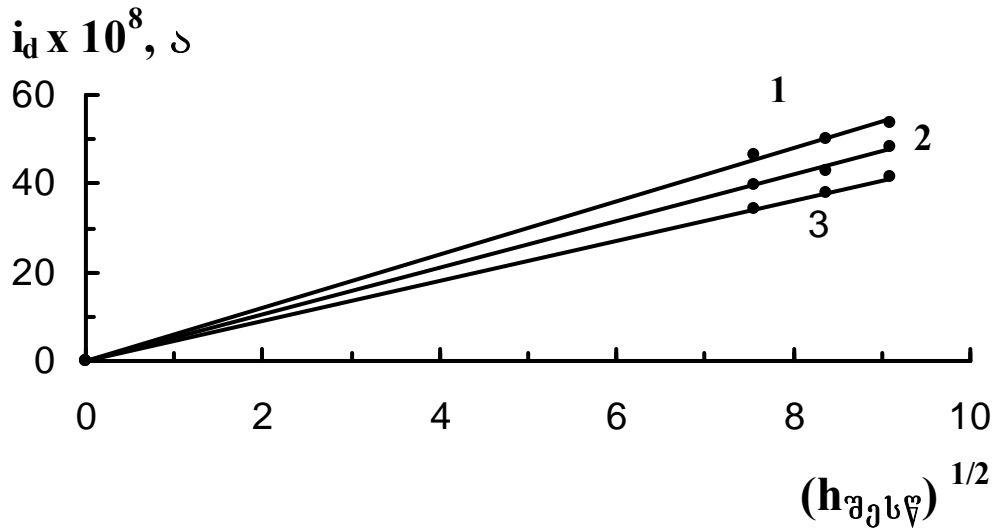
I, 3×10^8 ა



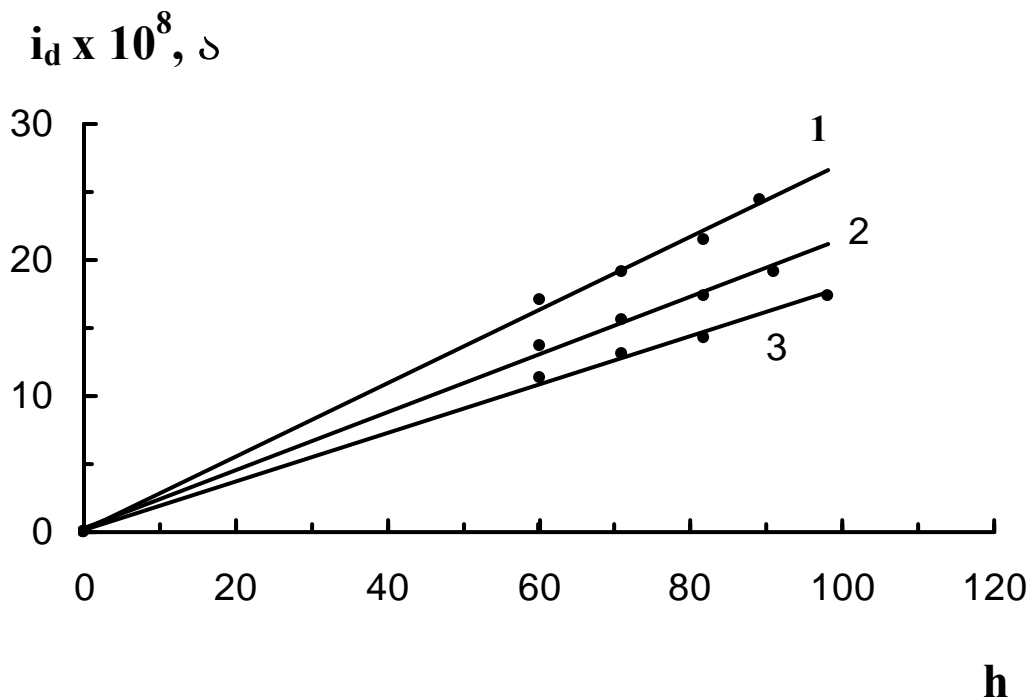
ნახ. 14. პოლაროგრაფიული აღგების კონცენტრაციული დამოკიდებულება pH 9,0-ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან (მრ. 1), ტრინიტროფლიცერინის სხვადასხვა დანამატით: 2 - $6,97 \times 10^{-4}$; 3 - $1,39 \times 10^{-3}$; 4 - $2,1 \times 10^{-3}$; 5 - $2,78 \times 10^{-3}$; 6 - $3,48 \times 10^{-3}$; 7 - $4,18 \times 10^{-3}$ M.



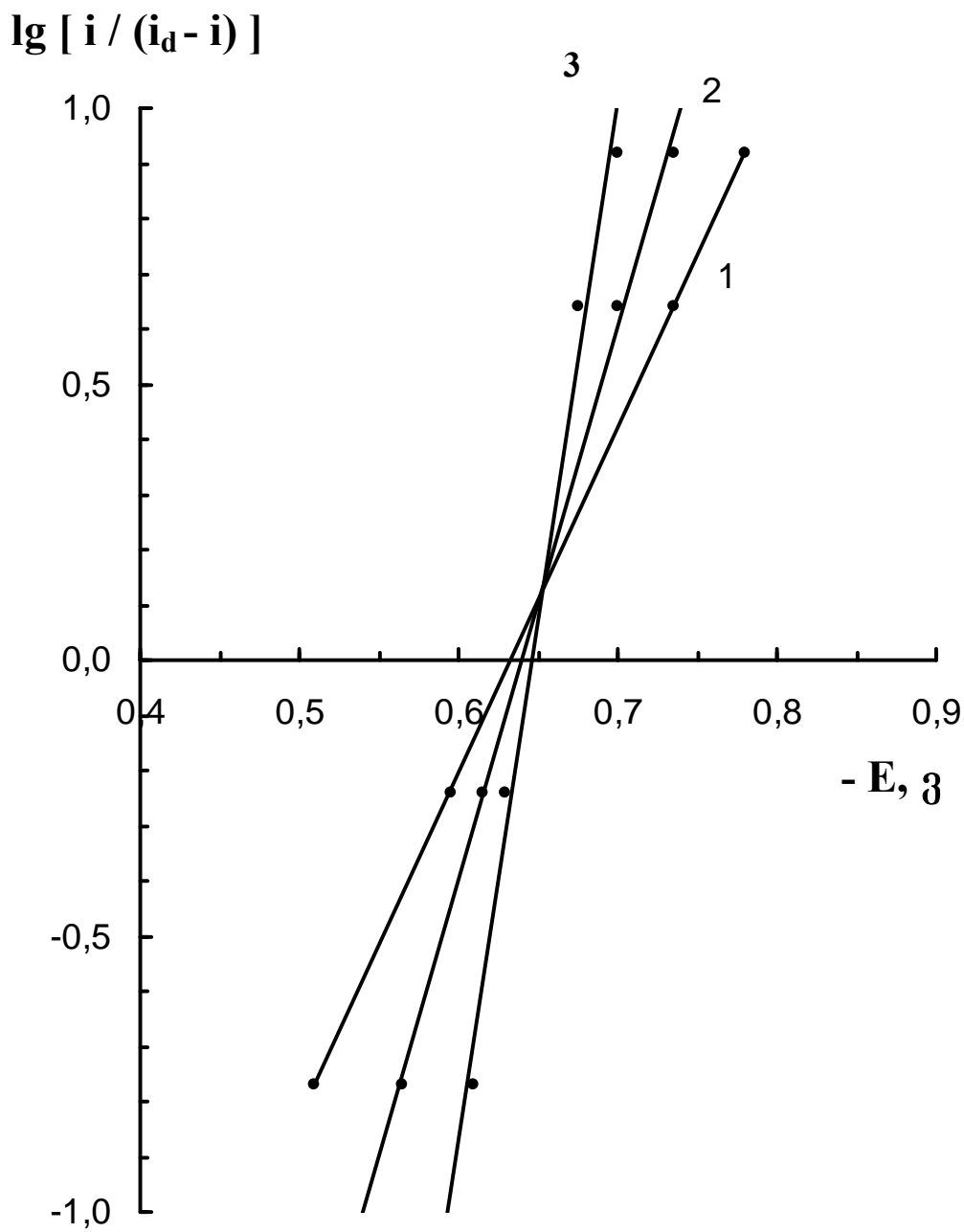
ნახ.15. მონო-(მრ.1), დი-(მრ.2) და ტრი-(მრ.3) ნიტროგლიცერინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო მრუდები pH=9,0-ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან.



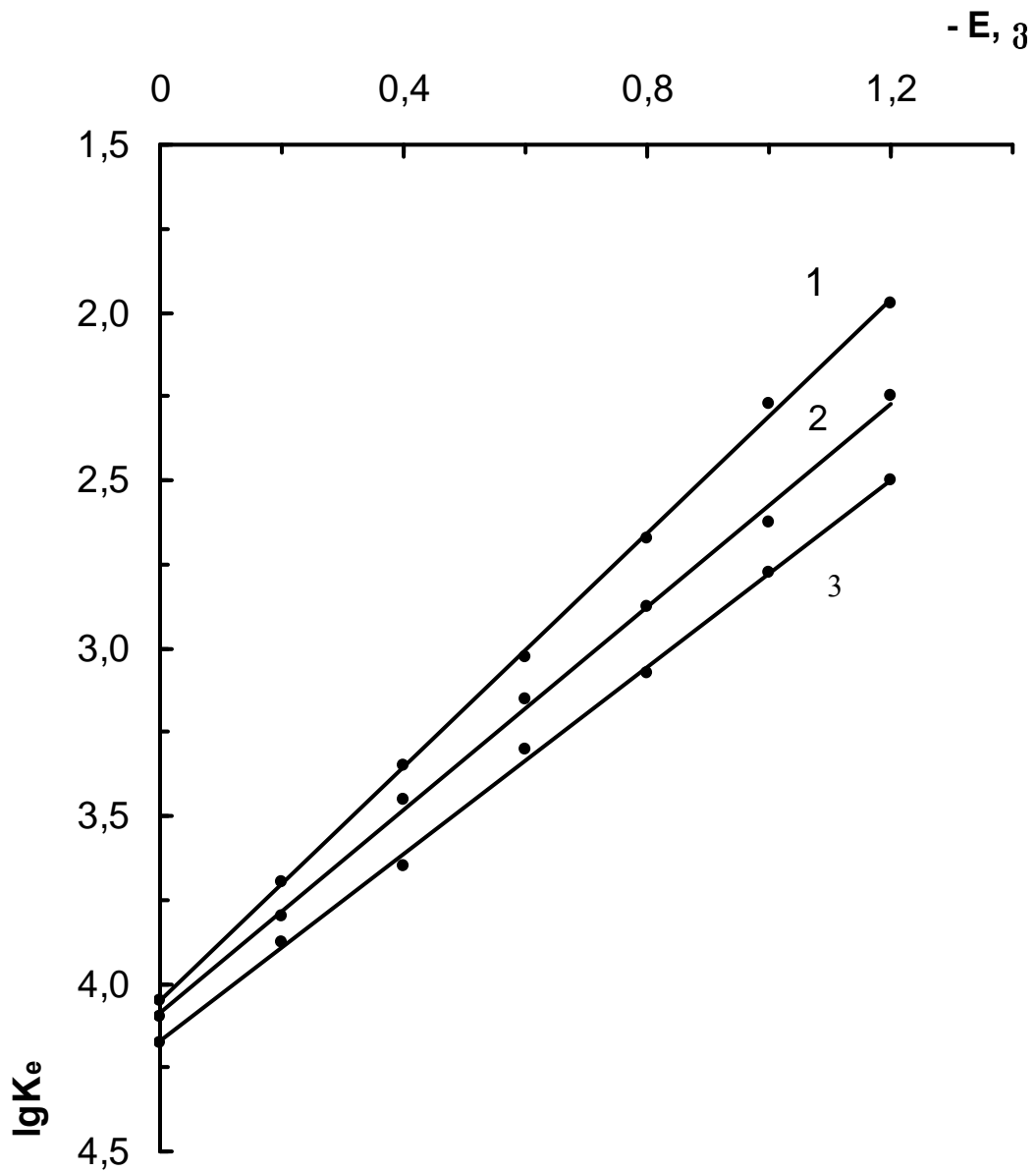
ნახ.16. I_d -ს დამოკიდებულება $(h_{\text{მესწ}})^{1/2}$ -ისაგან მონო- (მრ.1), დი- (მრ.2) და ტრი- (მრ.3) ნიტროგლიცერინებისათვის pH=9,0-ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან



ნახ.17. I_d -ის დამოკიდებულება ვერცხლისწყლის სვეტის სიმაღლისაგან მონო-(მრ.1), დი-(მრ.2) და ტრი- (მრ.3) ნიტროგლიცერინისათვის pH=9,0-ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან



ნახ.18. $\lg [i / (i_d - i)]$ -ის დამოკიდებულება E (პოტენციალისაგან) მონო- (მრ.1), დი- (მრ.2) და ტრი- (მრ.3) ნიტროგლიცერინების პოლაროგრაფიული აღდგენა $\text{pH}=9,0$ -ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან.



ნახ.19. $\lg K_e$ -ს დამოკიდებულება პოტენციალისაგან (E) მონო- (მრ.1) დი- (მრ.2) და ტრი-(მრ.3) ნიტროგლიცერინების აღდგენისას $\text{pH}=9,0$ -ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან.

ცენტრებს შორის მანძილის ზრდით დაახლოებით 1,5-ჯერ. ამასვე ადასტურებენ ლიტერატურული მონაცემები [134,135].

როგორც ცნობილია, სხვა პროცესებისათვის როგორც ჭეშმარიტი, ასევე პირობითი ჰეტეროგენული კონსტანტების მნიშვნელობები სპირტხსნარებში დაბალია წყალხსნარებთან შედარებით [152].

3.1.4. ბიოლოგიური ხსნარები

დადგენილ იქნა რა ნიტროგლიცერინების წამალფორმების ზუსტი რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის, როგორც წყალხსნარებში ასევე სპირტხსნარებში, ჩატარებული იქნა მისი ანალიზი ბიოლოგიურ ხსნარებში.

ნახ. 20-ზე მოყვანილია ტრინიტროგლიცერინის სუფთა სუბსტანციის პოლაროგრამები ადამიანის სისხლის პლაზმისა და ბუფერის ნარევიში. როგორც ნახაზიდან ჩანს, პოლაროგრამაზე ტრინიტროგლიცერინის აღდგენის შესაბამისი ტალღის გარდა დაიმზირება მეორე ტალღაც, ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1,32$ ვ, რომლის არსებობაც განპირობებულია საანალიზო ხსნარში პლაზმის არსებობით. იმის გამო, რომ ამ ორ ტალღას შორის საკმაოდ განსხვავებაა, ნიტროგლიცერინის რაოდენობრივ ანალიზს ეს ხელს არ უშლის. პოლაროგრაფიული ტალღის ზღვრული დენის სიდიდე პირდაპირპროპორციულია კონცენტრაციის, რაც საკალიბრო მრუდის აგების საშუალებას იძლევა (ნახ. 21). ადამიანის სისხლის პლაზმაში

ნიტროგლიცერინის სუფთა სუბსტანციის კონცენტრაციის განსაზღვრის ქვედა ზღვარია $c = 7 \cdot 10^{-4}$ მოლი/ლ.

შესწავლილი იქნა ტრინიტროგლიცერინის სუფთა სუბსტანციის ქცევა ბუფერული ხსნარის ფონზე, ადამიანის სისხლის პლაზმაში დროის ფაქტორის გათვალისწინებით და დადგინდა, რომ პოლაროგრამები, გადაღებული ყოველ 30 წუთში, 2 საათის განმავლობაში ემთხვევა ერთმანეთს $\pm 0,5$ %-ით.

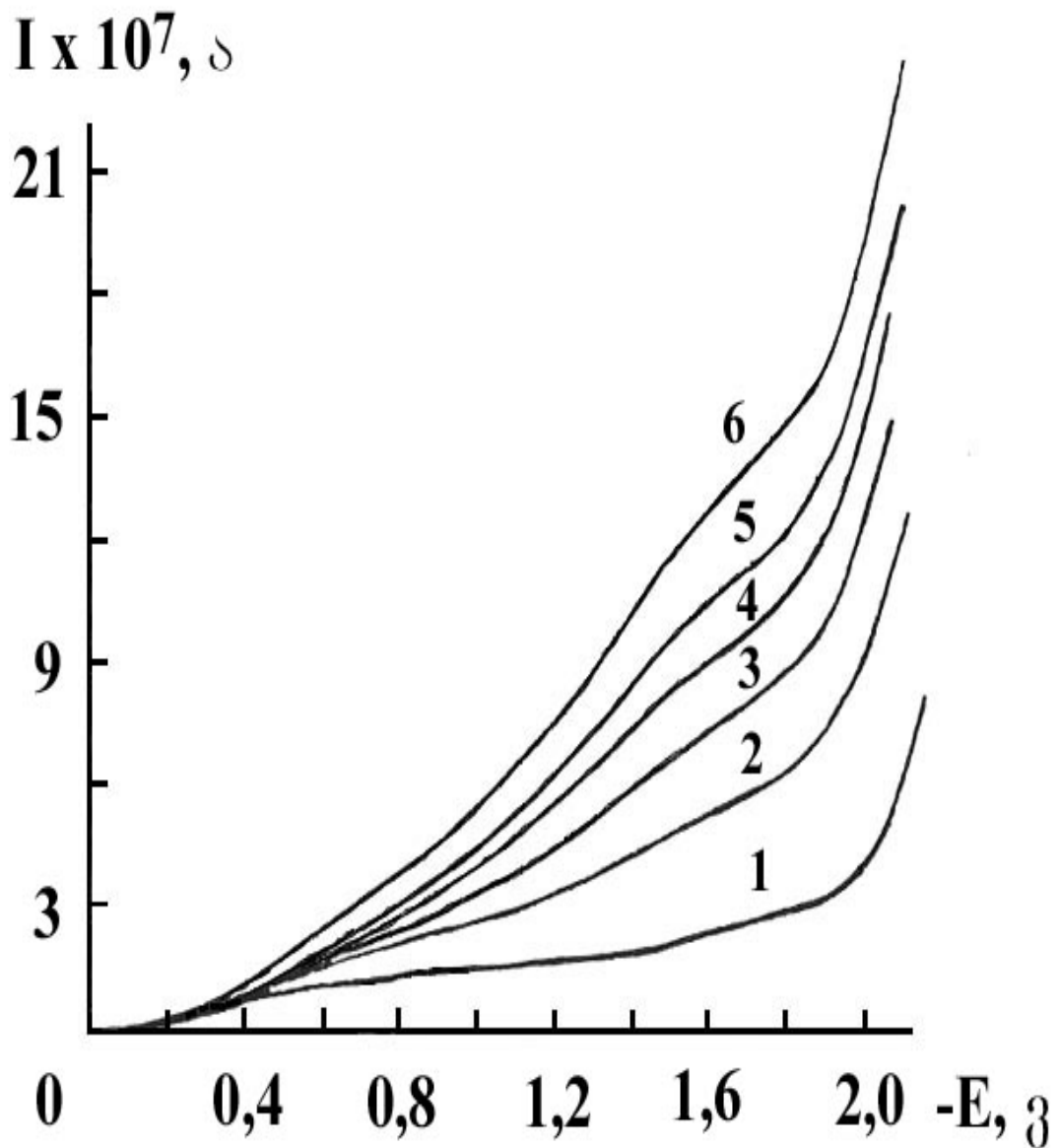
ვინაიდან, პრაქტიკულად უმეტესწილად საქმე გვაქვს ტრინიტროგლიცერინის სხვადასხვა წამალფორმებთან (ამპულები, აბები), ჩვენს მიერ განსაზღვრული იყო ტრინიტროგლიცერინის სხვადასხვა წამალფორმების კვლავწარმოებადი პოლაროგრაფიული მრუდების მიღების ოპტიმალური პირობები, რომელთა საფუძველზე აგებული საკალიბრო მრუდები მოტანილია ნახ. 22-სა და 23-ზე.

დადგენილ იქნა, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილი წამალფორმების შემავსებლები პოლაროგრაფიულად არააქტიურია და პოლაროგრაფირების პროცესზე გავლენას არ ახდენენ. ნახ. 22-სა და 23-ზე მოტანილი საკალიბრო მრუდები შეიძლება გამოყენებული იყოს როგორც ეტალონური ტრინიტროგლიცერინის განსაზღვრავად კონცენტრაციების ზღვრებში $c = 8 \cdot 10^{-6} \div 2 \cdot 10^{-3}$ მოლი/ლ.

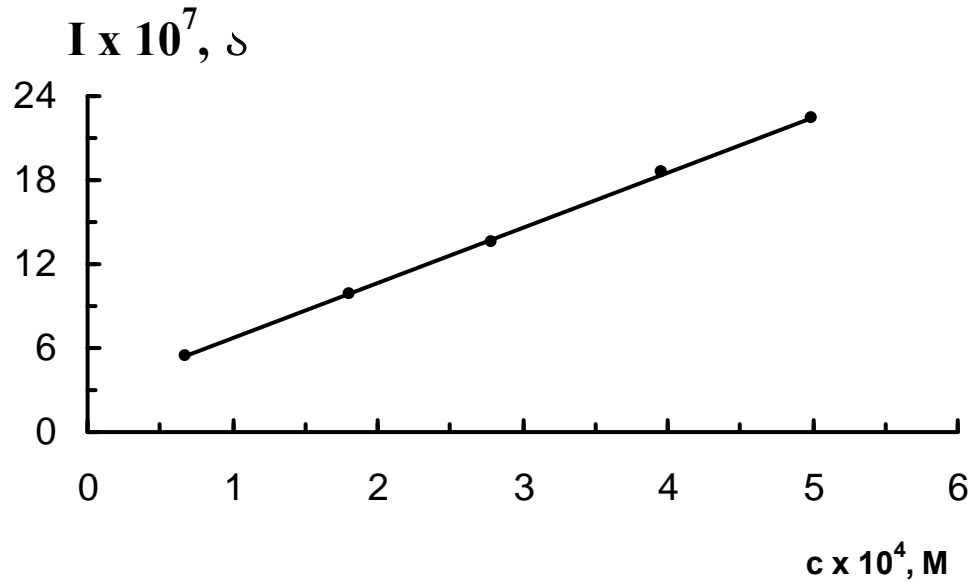
ჩავატარეთ რა პრეპარატების – ნიტროსორბიდის, ნიტროგლიცერინის და ერინიტის პოლაროგრაფიული კვლევა, არაფერი შეგვეძლო გვეთქვა იმ მინარევებზე, რომლებიც შესაძლებელია არსებობდნენ წამალფორმებში, ამ უკანასკნელის პოლაროგრაფიულად ინერტულობის გამო.

თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით შესწავლილი იქნა სერიული წარმოების ნიტროსორბიდი, ნიტროგლიცერინი (აბები და 1%-ანი სპირტხსნარი) და ერინიტი.

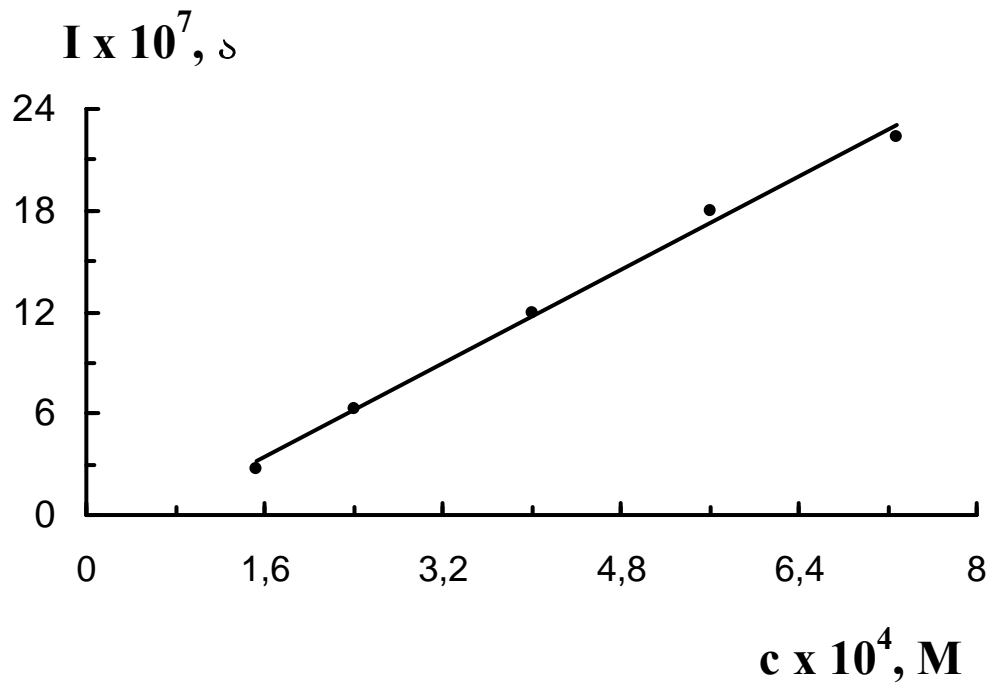
იმისათვის, რომ შესაძლებელი ყოფილიყო მინარევების აღმოჩენა, საანალიზოდ ვიღებდით პრეპარატს 50-დან 500 მკგ-მდე ოდენობით.



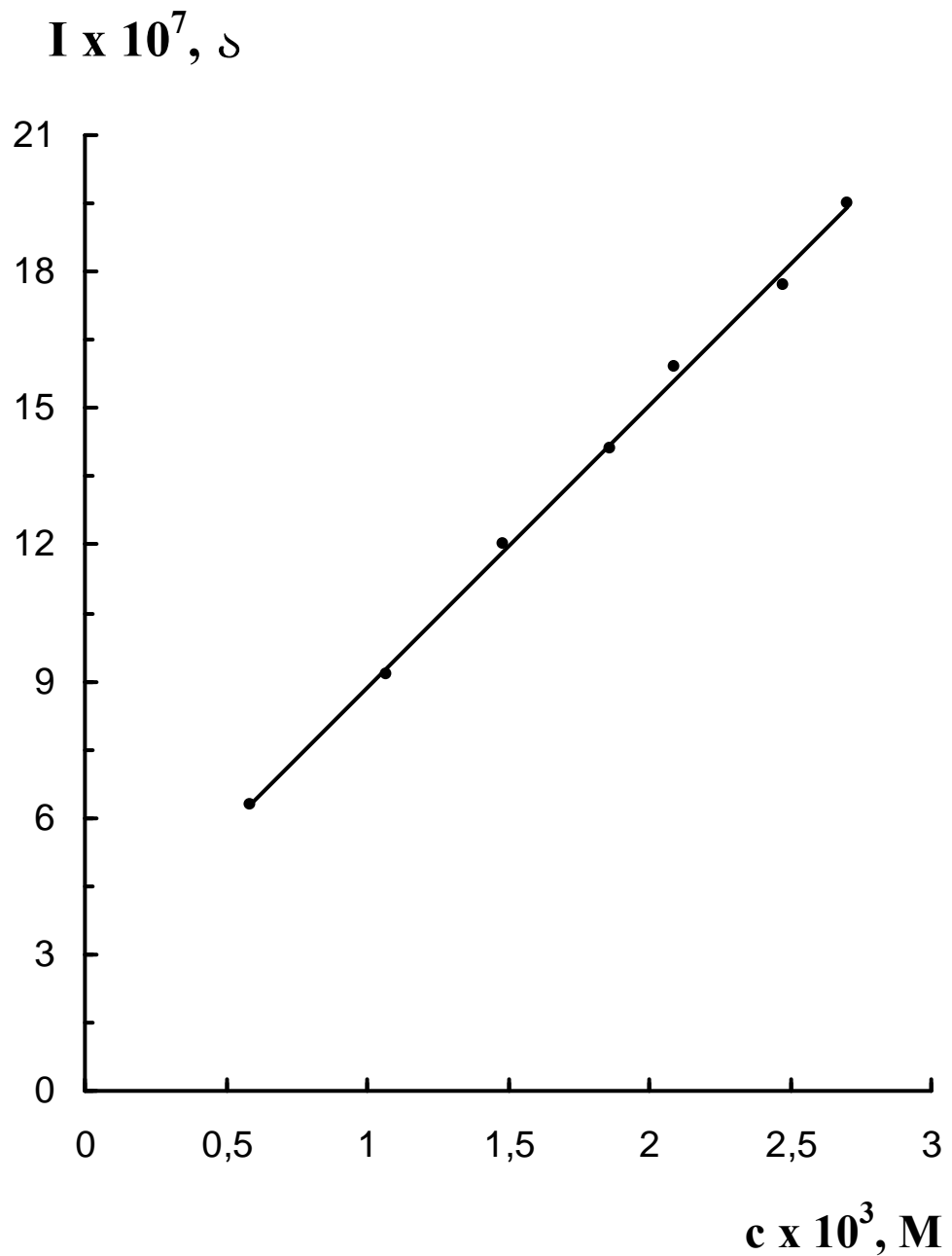
ნახ. 20. ტრინიტროგლიცერინის სუბსტანციის პოლაროგრაფიული განსაზღვრა ადამიანის სისხლის პლაზმაში (pH 10,0)-ის მქონე ბუფერული ხსნარებიდან: (მრ.1) – ფონი; 2 – $7 \cdot 10^{-4}$; 3 – $1,4 \cdot 10^{-3}$; 4 – $2,1 \cdot 10^{-3}$; 5 – $2,8 \cdot 10^{-3}$; 6 – $3,5 \cdot 10^{-3}$ M.



ნახ.21. ტრინიტროგლიცერინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო მრუდი ადამიანის სისხლის პლაზმაში.



ნახ.22. ტრინიტროგლიცერინის (ამპულაში) პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო მრუდი pH=9,0-ის მქონე ბუფერულ ხსნარში.



ნახ.23. ტრინიტროგლიცერინის (ტაბლეტებში) პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო მრუდი pH=9,0-ის მქონე ბუფერულ ხსნარში.

დადგენილი იქნა, რომ ნიტროგლიცერინი შეიცავს მინარევების სახით დიეთილენგლიკოლდინიტრატს, გლიცერინის მონო- და დინიტრატებს და თავისუფალ აზოტმჟავას. სავარაუდოა, რომ ეს ნივთიერებები არსებობენ ნიტროგლიცერინის პრეპარატში მისი სინთეზის შემდეგ არასრულყოფილი გასუფთავების გამო. კერძოდ, აზოტმჟავა მონაწილეობს სინთეზის პროცესში. სინთეზის დროს უმატებენ დიეთილენგლიკოლდინიტრატს გაყინვის ტემპერატურის შესამცირებლად. გლიცერინის მონო- და დინიტრატები წარმოადგენენ სინთეზის პროცესის შუალედურ პროდუქტებს. აქვე აღსანიშნავია, რომ ვადაგასულ ნიტროგლიცერინის აბებში ჭარბობდა თავისუფალი აზოტმჟავა, რაც მიუთითებს პრეპარატის დაშლაზე.

სერიული წარმოების ახალ ნიტროსორბიდში მინარევები არ იქნა აღმოჩენილი, მხოლოდ ვადაგასულ ნიტროსორბიდში იქნა აღმოჩენილი მონონიტრატი და აზოტმჟავა.

ერინიტის შესწავლისას არც ახალ და არც ვადაგასულ პრეპარატში მინარავი არ აღმოგვიჩენია. აქედან გამომდინარე შეიძლება ითქვას, რომ ერინიტის გამოყენება შესაძლებელია ვადის გასვლის შემდეგაც.

3.1.5. მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების ადსორბცია ვერცხლისწყალზე ეთანოლის ხსნარებიდან

სამკურნალო პრეპარატების ფარმაკოდინამიკის, ფარმაკოკინეტიკის და ბიოტრანსფორმაციის შესწავლისას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მგრძნობიარე ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების

გამოყენებას. როგორც ვიცით ცოცხალი ორგანიზმის უჯრედში ნივთიერების შეღწევას წინ უსწრებს ადსორბციის პროცესი და სამკურნალო პრეპარატების აქტიურობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს მათ შემადგენლობაში შემავალი ნივთიერებების ადსორბციული უნარის დადგენა.

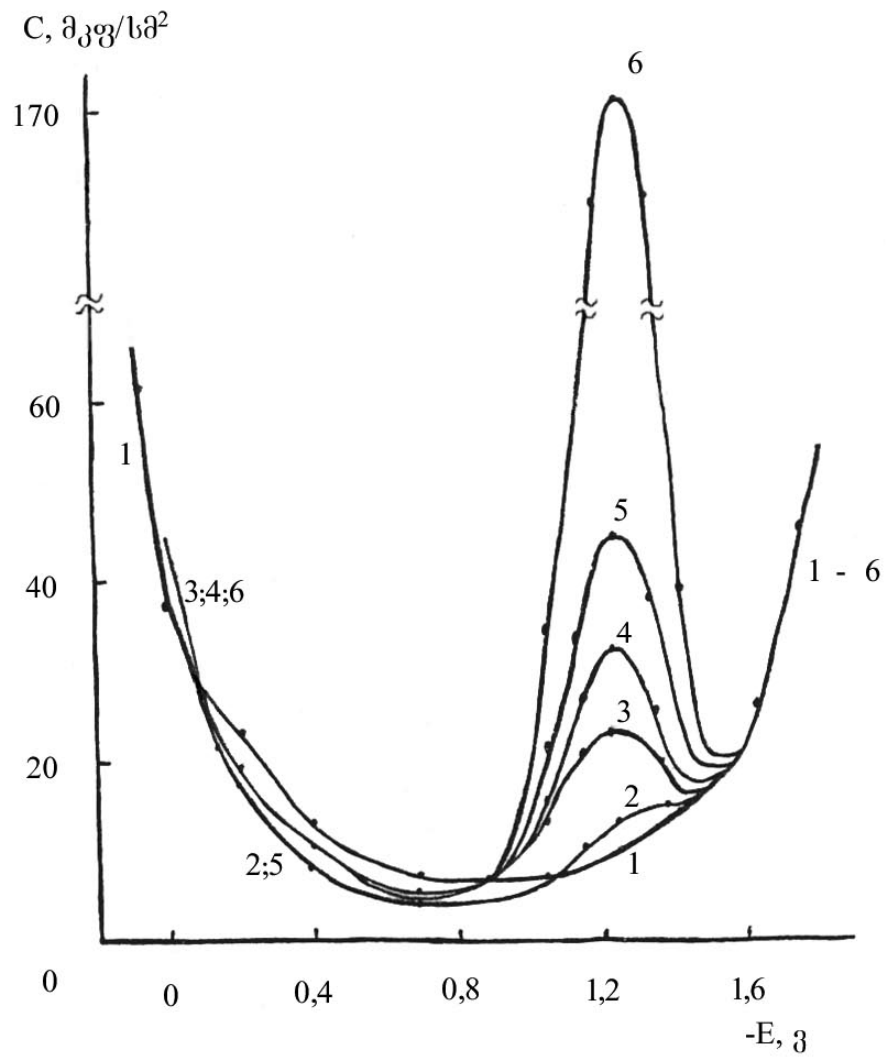
განსაკუთრებულ ინტერესს ჩვენთვის წარმოადგენდა ის, თუ რა ზეგავლენას მოახდენდა მოლეკულაში არსებული ნიტროჯგუფების რაოდენობა მათ ადსორბციულ ქცევაზე.

ზემოთ მოცემული იყო ნიტროგლიცერინების პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდები როგორც სუფთა სუბსტანციისათვის, ასევე სხვადასხვა წამალფორმებისათვის. შესწავლილ იქნა ასევე ამ პრეპარატების დროში მდგრადობა ადამიანის სისხლის პლაზმაში. ვინაიდან ეს ნაერთები სამედიცინო თვალსაზრისით წარმოადგენენ ინტერესს, ჩვენ შევისწავლეთ მათი ადსორბციული უნარი.

მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების ადსორბციული უნარი ვერცხლისწყალზე ეთანოლის ხსნარებიდან შესწავლილი იქნა დიფერენციალური ტევადობის (C) პოტენციალისაგან (E) დამოკიდებულების მეთოდით.

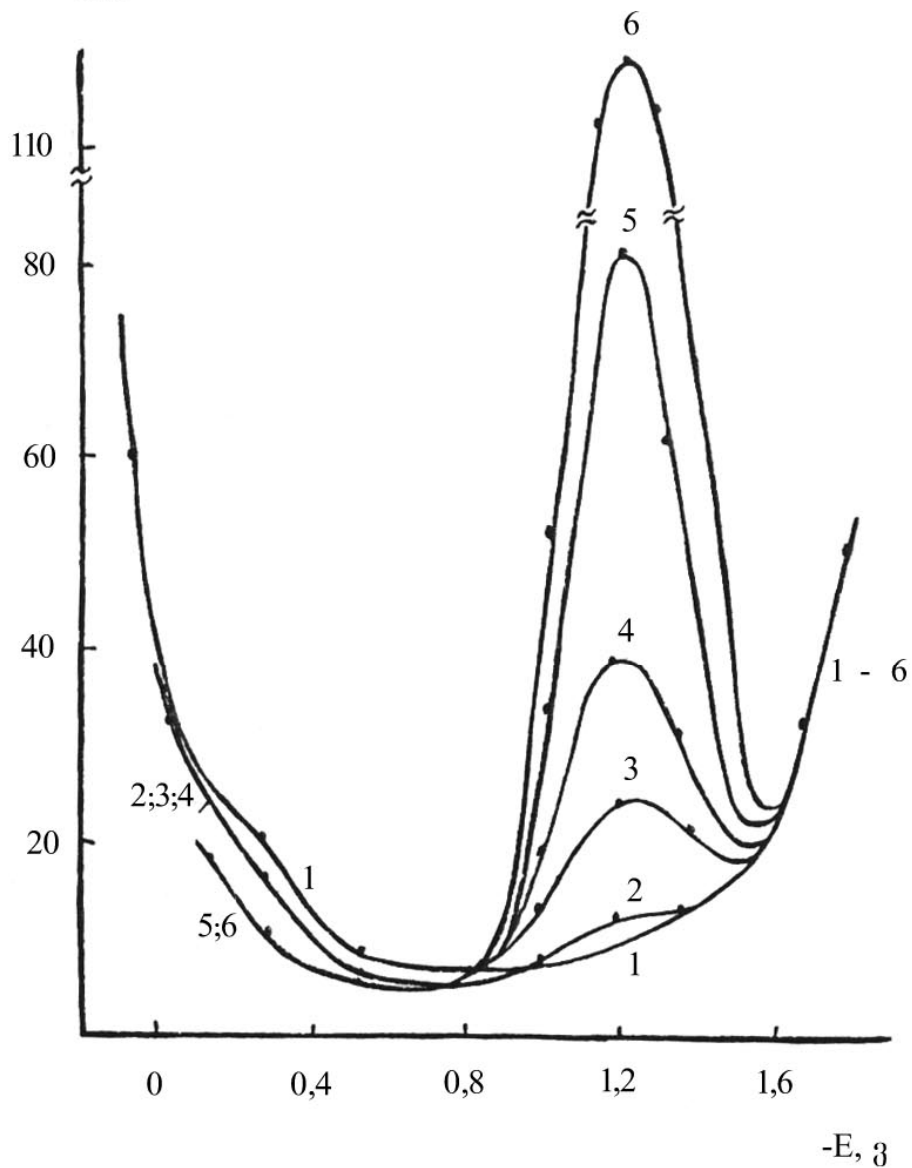
ნახ. 24-26-ზე მოტანილია C,E-მრუდები 0,5 M NaClO_4 -ის სპირტხსნარში სხვადასხვა კონცენტრაციის მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინებისათვის. ნახაზებიდან ჩანს, რომ მაქსიმალური ადსორბციის შესაბამისი პოტენციალები მნიშვნელობებია $E = -0.65$, -0.7 და $-0,6$ ვ . C,E-მრუდებზე კათოდურ უბანში დაიმზირება მკვეთრად გამოხატული პიკები, რომელთა სიმაღლე კანონზომიერად

იზრდება კონცენტრაციის ზრდით. აქვე აღსანიშნავია, რომ ორგანული ნივთიერების კონცენტრაციის ზრდით, კათოდური პიკები უმნიშვნელოდ, მაგრამ მაინც ინაცვლებენ უარყოფითი პოტენციალებისაკენ (მრუდები 2-6). ამავე დროს C,E-მრუდების მინიმუმში ადსორბენტის კონცენტრაციის ზრდით

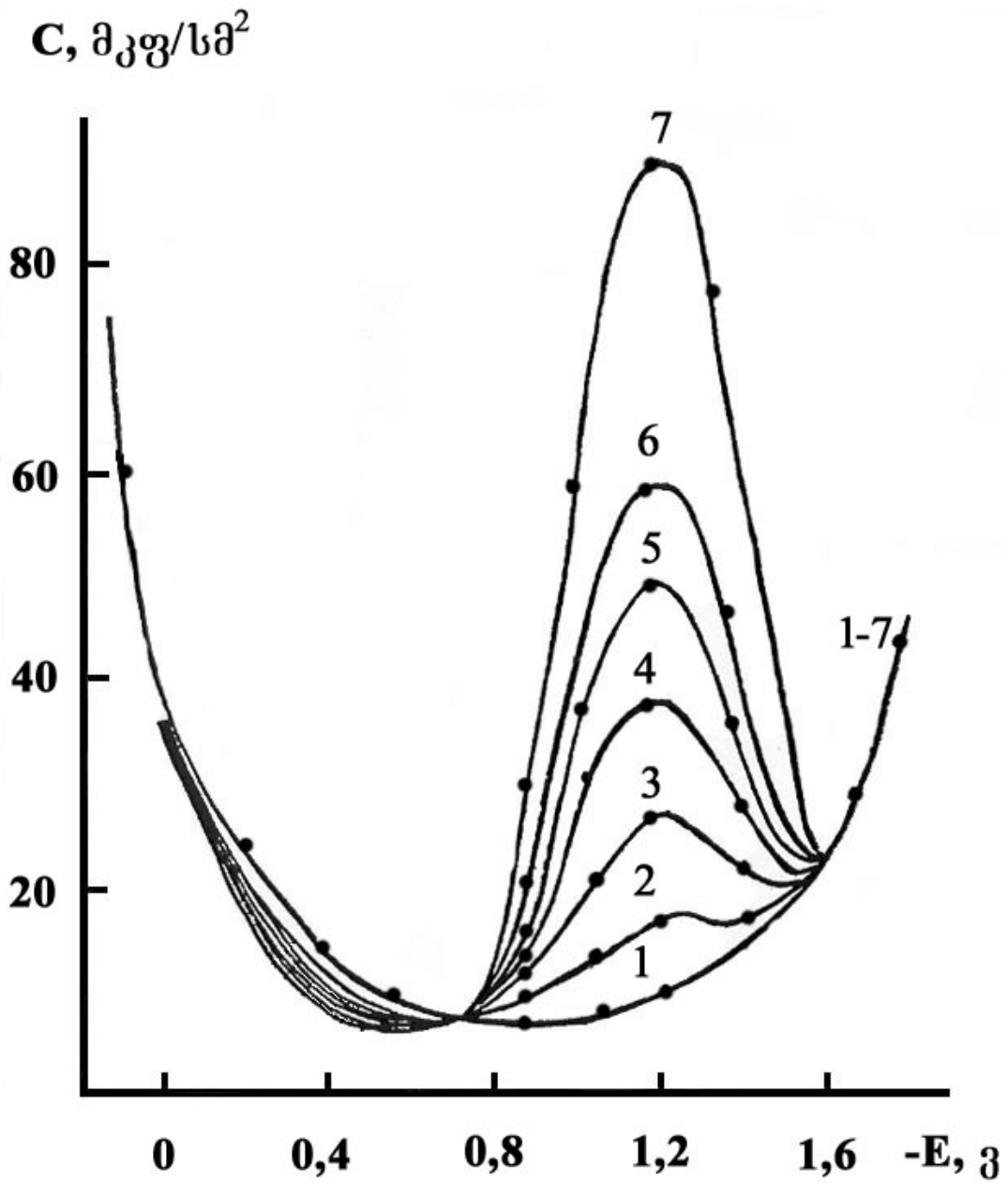


ნახ. 24. დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 0,5 M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარისათვის (მრ. 1) სხვადასხვა კონცენტრაციის მონიტროვლიცერინის დანამატით: 2 - 0,035; 3 - 0,05; 4 - 0,075; 5 - 0,1; 6 - 0,2 M.

C, მკგ/სმ²



ნახ. 25. დიფერენციალური ტევადობის მრუდები $0,5 \text{ M NaClO}_4$ -ის ეთანოლის ხსნარისათვის (მრ. 1) სხვადასხვა კონცენტრაციის დინიტროგლიცერინის დანამატით: 2 - 0,01; 3 - 0,025; 4 - 0,035; 5 - 0,05; 6 - 0,075 M.



ნახ. 26. დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 0,5 M NaClO_4 -ის ეთანოლის ხსნარებისათვის (მრ. 1) სხვადასხვა კონცენტრაციის ტრინიტროფენოლის დანამატით: 2 – 0,01; 3 – 0,015; 4 – 0,025; 5 – 0,03; 6 – 0,035; 7 – 0,05 M.

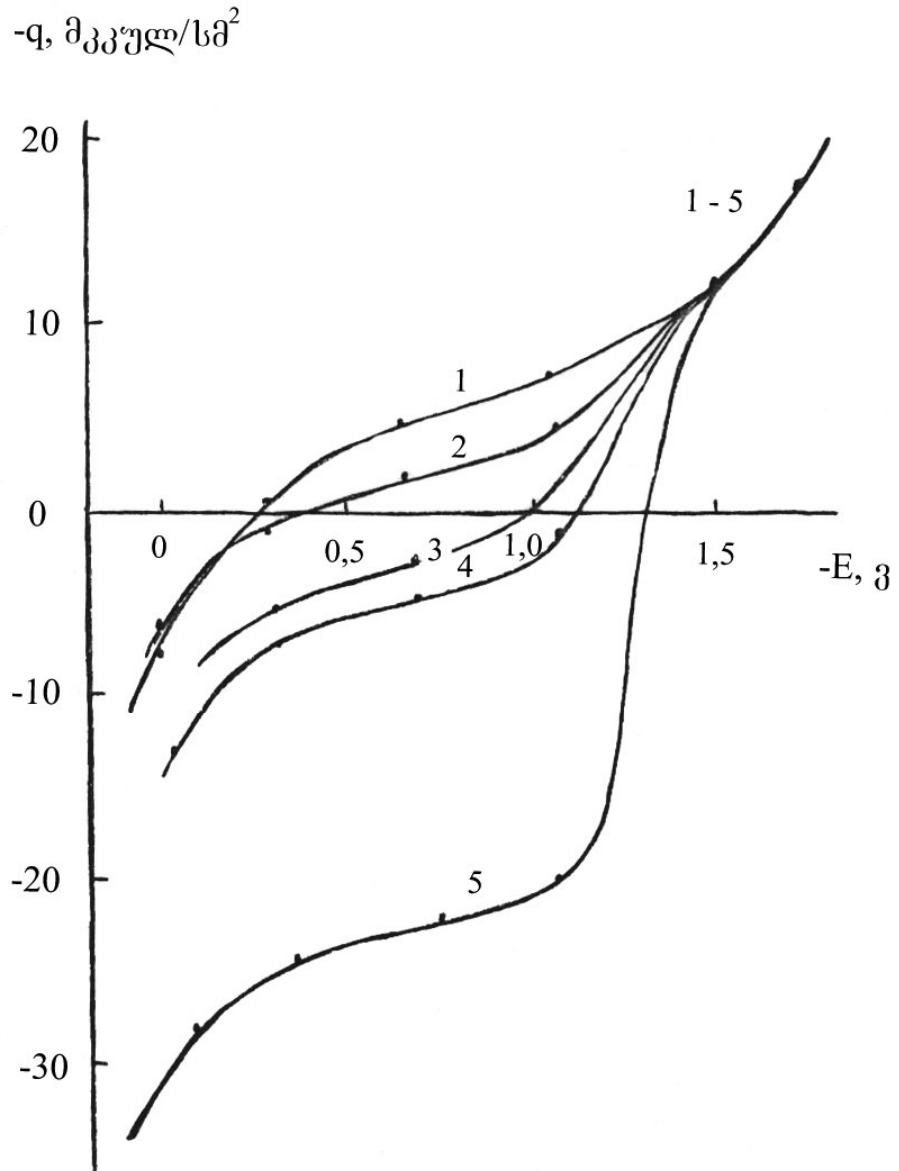
ტევადობის მნიშვნელობის საგრძნობ შემცირებას არა აქვს ადგილი. მაღალი კათოდური პოლარიზაციისას, ($E > 1,6$ ვ) ნიტროგლიცერინების დანამატებიანი მრუდები მიჰყვებიან ფონის მრუდს, რაც ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებს კათოდური პიკების ადსორბციულ-დესორბციულ ბუნებაზე და ადსორბირებული მოლეკულების სრულ დესორბციაზე ელექტროდის ზედაპირიდან.

ელექტროდის ანოდური პოლარიზაციის უბანში C,E- მრუდებზე დესორბციული პიკები არ დაიმზირებიან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ამ პოტენციალებზე ნიტროგლიცერინები არ დესორბირდებიან. ამ უბანში მრუდების დაწვრილებითი ანალიზი მოტანილია ქვემოთ, ელექტროდის მუხტის (q) პოტენციალისაგან (E) დამოკიდებულების (q,E -მრუდები) და ზედაპირული დაჭიმულობის (σ) პოტენციალისაგან (E) დამოკიდებულების (σ,E -მრუდები) აგების შემდეგ.

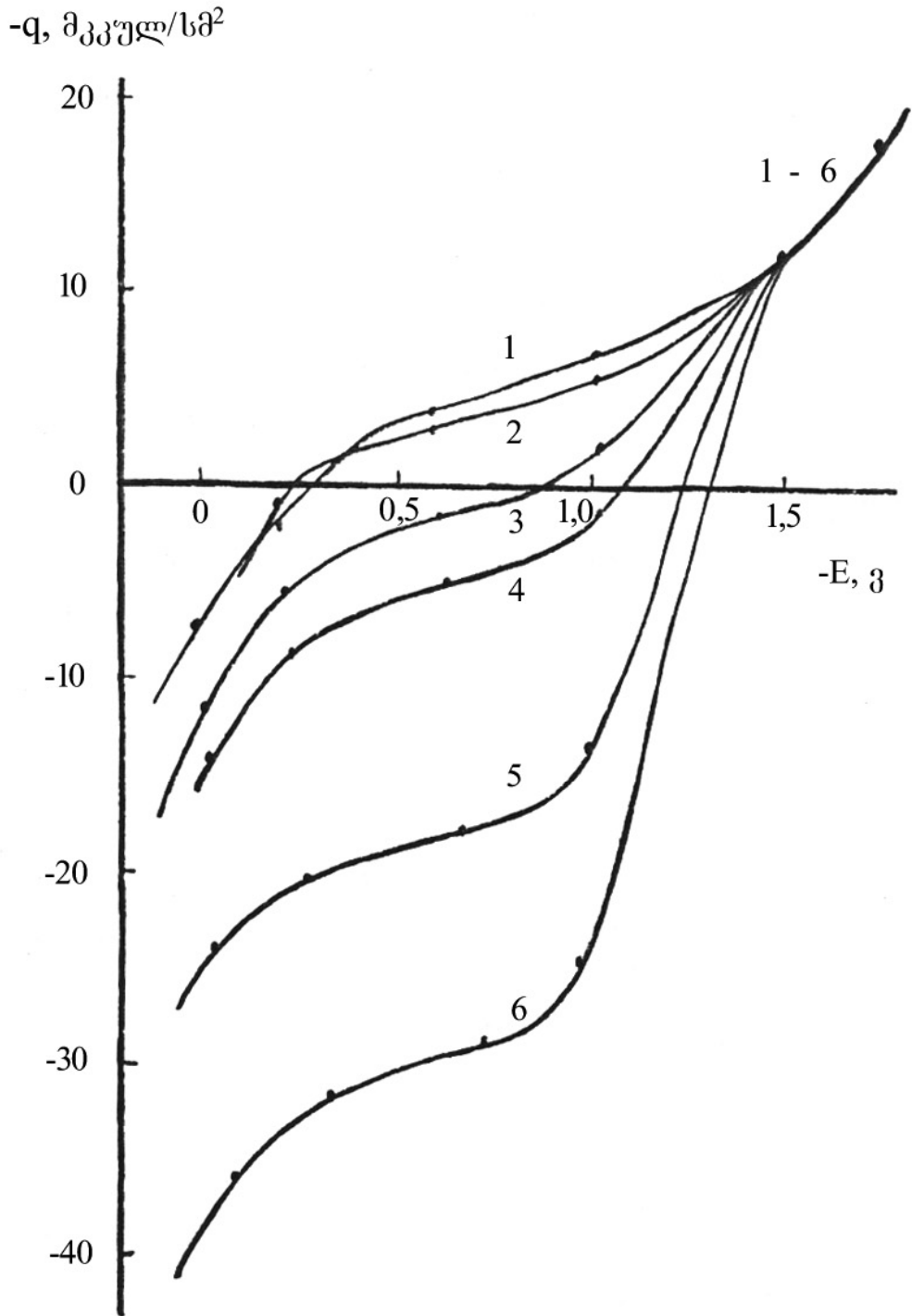
ნახ. 24-ზე მოტანილია მონონიტროგლიცერინის შესაბამისი C,E- მრუდები. როგორც ნახაზიდან ჩანს, ორგანული ნივთიერების კონცენტრაციის ზრდით, კათოდური პიკი უმნიშვნელოდ, მაგრამ მაინც ინაცვლებს უარყოფითი პოტენციალებისაკენ (მრ. 2 – 6). C,E- მრუდების მინიმუმში ადსორბენტის კონცენტრაციის ზრდით, ტევადობის მნიშვნელობის საგრძნობ შემცირებას არა აქვს ადგილი.

ნახ. 25 და 26-ზე მოცემულია დი- და ტრინიტროგლიცერინების C,E-მრუდები შესაბამისად. თვისობრივად ამ მრუდებსაც იგივე ფორმა აქვთ რაც მრუდებს ნახ. 24-ზე. შედეგად, შეიძლება ითქვას, რომ მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების მრუდები ერთნაირია ფორმით, მაგრამ განსხვავდებიან პიკების მაქსიმალური

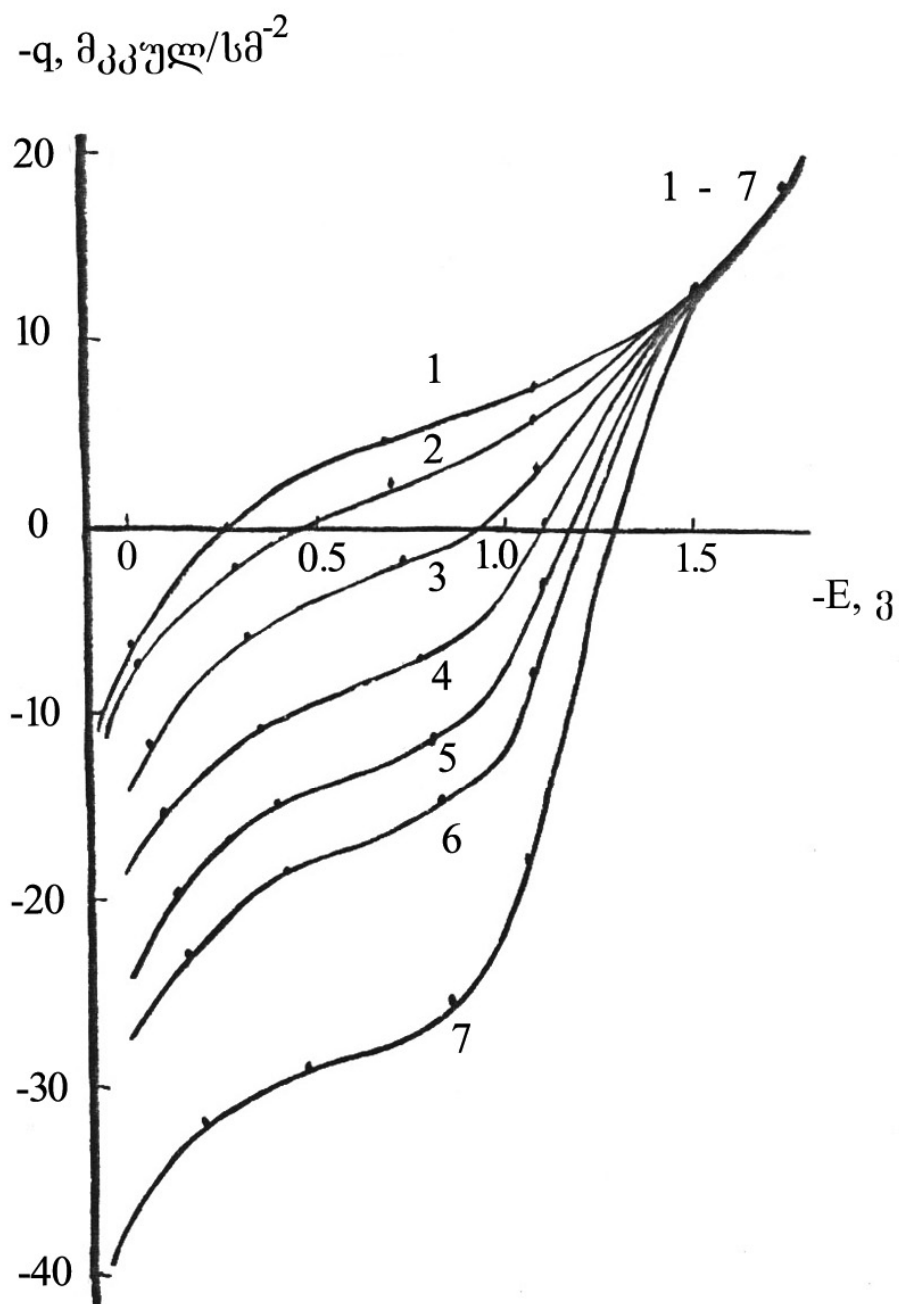
დიფერენციალური ტევადობის მნიშვნელობებით, რომლებიც დაახლოებით ტოლია 24, 70, 79 მკვ/სმ შესაბამისად (კონც. $5 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ შემთხვევაში), რაც თავის მხრივ მიუთითებს ადსორბციული უნარის ზრდაზე იმავე მიმდევრობით. ორგანულ მოლეკულაში



ნახ. 27. მუხტის დამოკიდებულება პოტენციალისაგან 0,5M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარისათვის (მრ. 1), სხვადასხვა კონცენტრაციის მონონიტროგლიცერინის დანამატით: 2 - 0,05; 3 - 0,075; 4 - 0,1; 5 - 0,2 M.



ნახ. 28. მუხტის დამოკიდებულება პოტენციალისაგან 0,5M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარისათვის (მრ. 1), სხვადასხვა კონცენტრაციის დინიტროგლიცერინის დანამატით: 2 - 0,01; 3 - 0,025; 4 - 0,035; 5 - 0,05; 6 - 0,075 M.



ნახ. 29. მუხტის დამოკიდებულება პოტენციალისაგან 0,5M NaClO_4 -ის ეთანოლის ხსნარებიდან (მრ. 1), ტრინიტრო-გლიცერინის შემდეგი დანამატით: 2 - 0,01; 3 - 0,015; 4 - 0,025; 5 - 0,03; 6 - 0,035; 7 - 0,05 M.

ნიტროჯგუფების რაოდენობის ზრდა იწვევს პიკის სიმაღლის ზრდას C,E-მრუდებზე. უნდა აღინიშნოს, რომ იმავე კონცენტრაციის სუფთა გლიცერინის მრუდი მთლიანად ემთხვევა ფონის მრუდს, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ყველა განსხვავებები ფონის მრუდისაგან ნიტროგლიცერინების თანყოფნისას, გამოწვეულია მათ მოლეკულაში NO_2^- -ჯგუფის არსებობით.

იმისათვის, რომ უფრო ნათლად და სრულყოფილად შეგვესწავლა ნიტროგლიცერინების ადსორბციის სურათი, მოვახდინეთ ესპერიმენტალური C,E-მრუდების მათემატიკური დამუშავება.

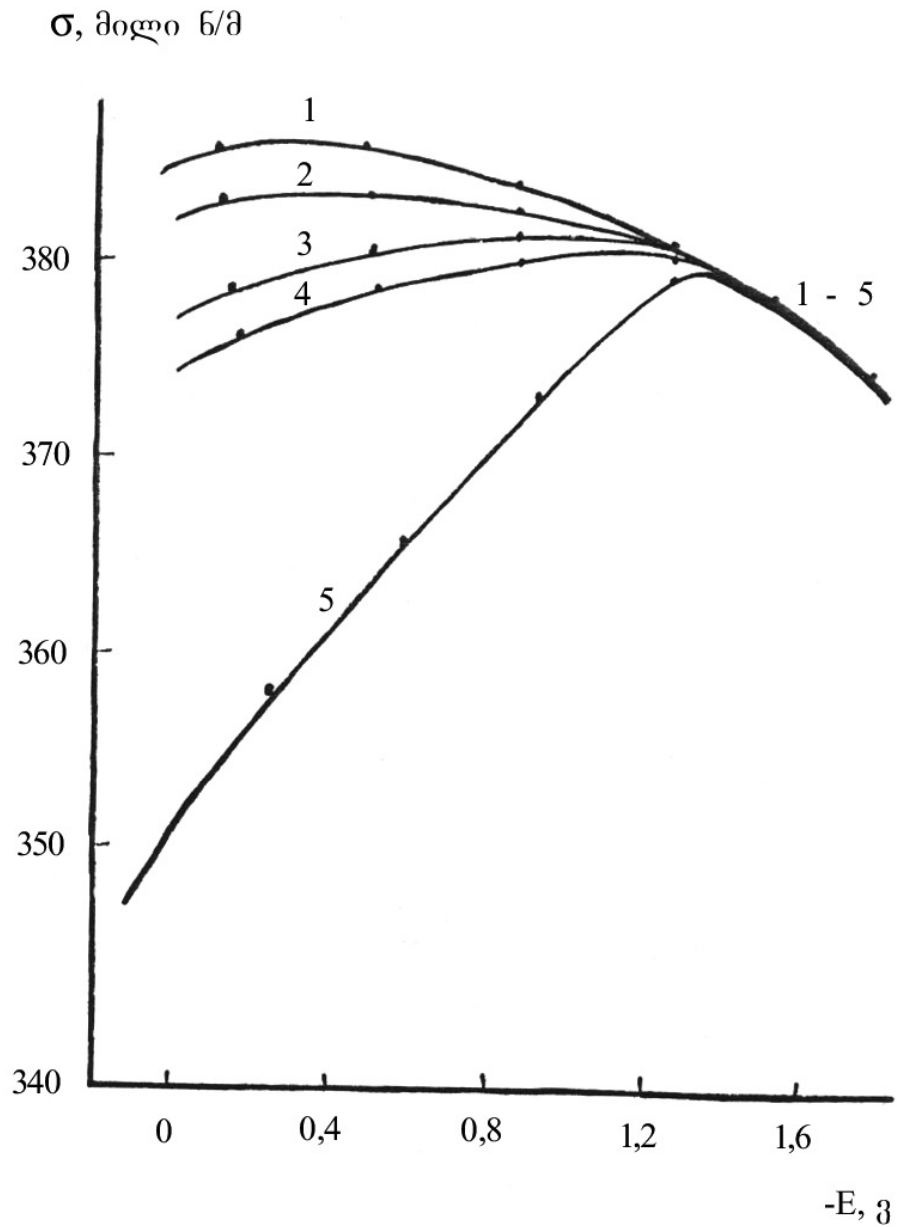
ამრიგად, ვაწარმოებთ C,E-მრუდების პირდაპირ ინტეგრირებას შემდეგი ფორმულით:

$$q = \int_{E_q=0} C dE , \quad (13)$$

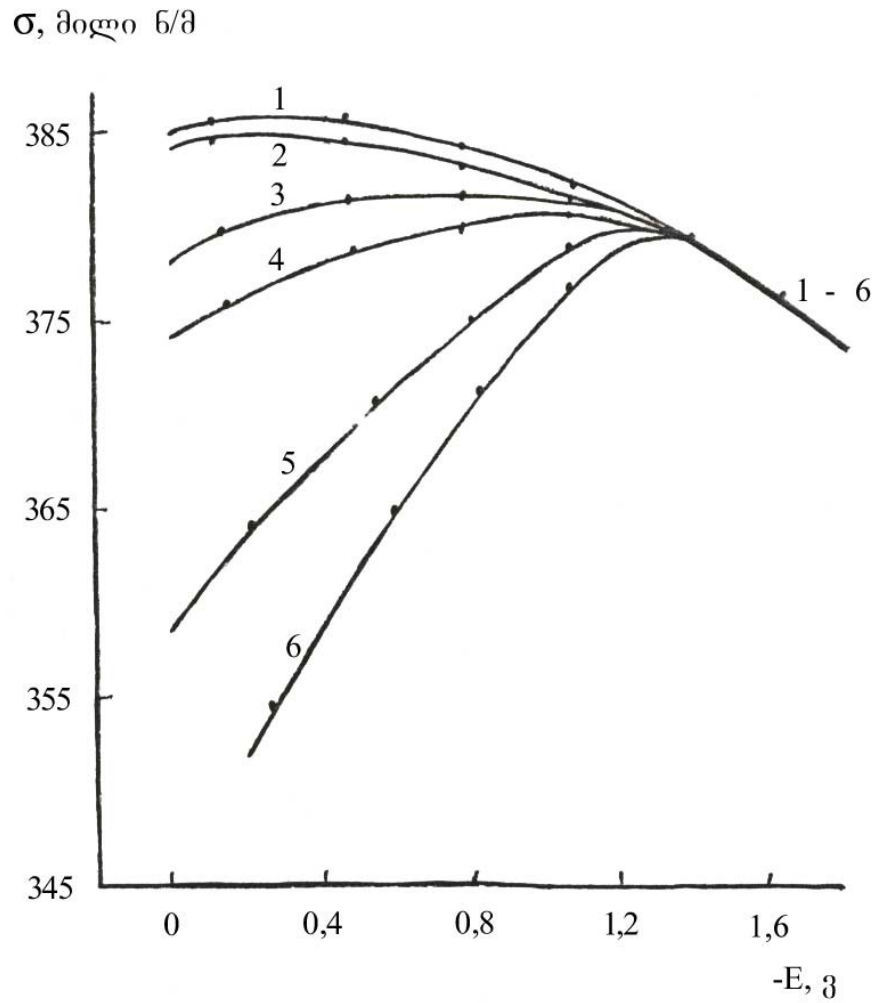
სადაც, $E_q = 0$ – არის ვერცხლისწყლის ნულოვანი მუხტის პოტენციალი, რომელიც ეთანოლში ტოლია $-0,27$ ვ და მივიღეთ მნიშვნელობა, რომლის მეშვეობით ავაგეთ q,E-მრუდი (ნახ. 27, მრუდი 1). ვინაიდან ნიტროგლიცერინების შემცველი ხსნარების შესაბამისი მრუდები უარყოფით პოტენციალებზე უერთდებიან ფონის მრუდს, C,E-მრუდების უკუინტეგრირებით (ნახ. 24, მრუდეები 2-6, ნახ. 25, მრუდეები 2-6, ნახ. 26, მრუდეები 2-7) გათვლილი იქნა q-ს შესაბამისი მნიშვნელობები და აგებული q,E-მრუდები (ნახ. 27, მრუდეები 2-5, ნახ. 28, მრუდეები 2-6, ნახ. 29, მრუდეები 2-7).

ინტეგრირების კონსტანტად ვიღებდით q -ს მნიშვნელობას ფონში (ნახ. 27, მრუდი 1) ელექტროდის მკვეთრად უარყოფით მნიშვნელობაზე ($E = -1,8$ ვ).

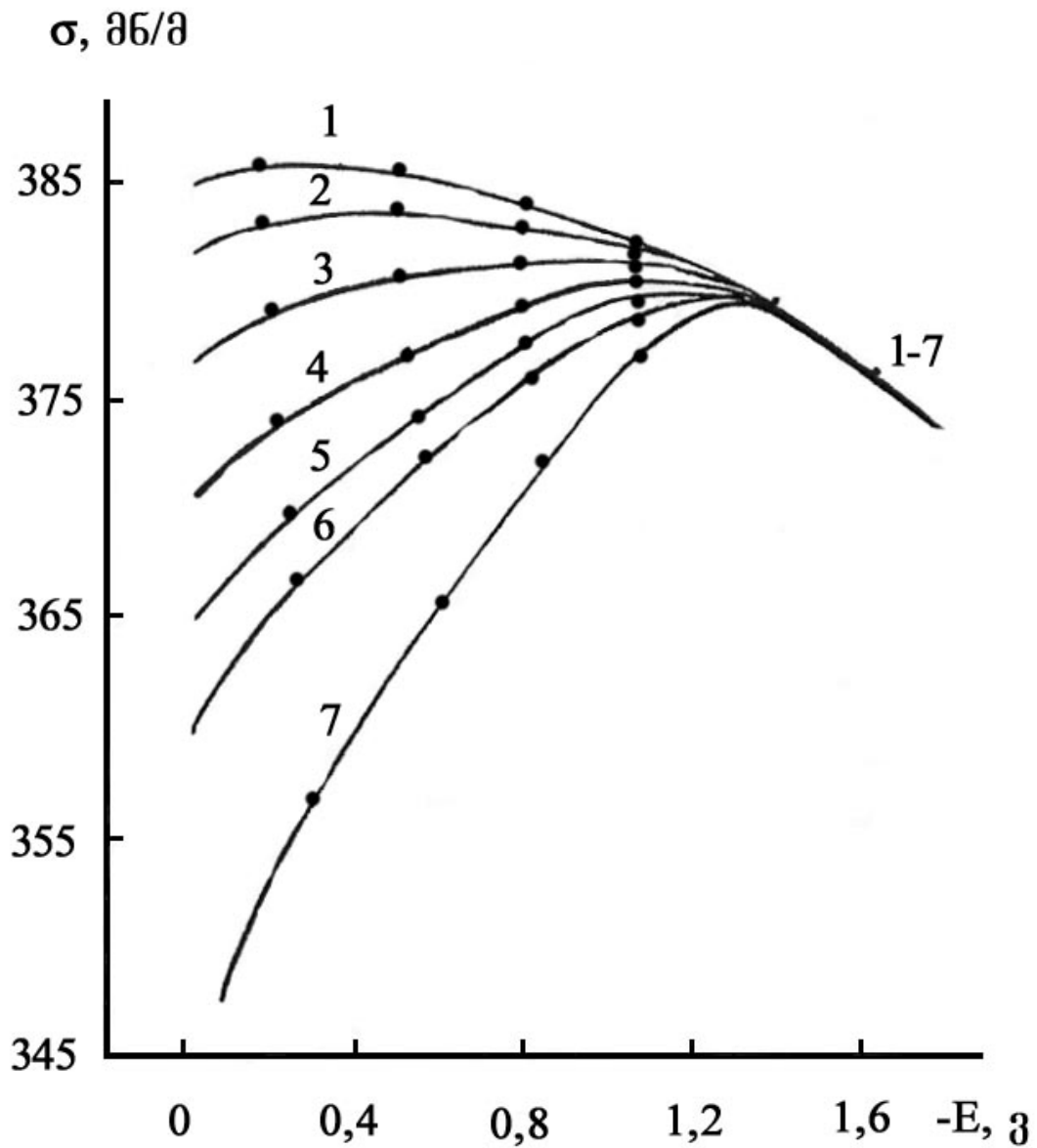
q, E -მრუდების შემდგომი ინტეგრირებით მიღებული იქნა ზედაპირული დაჭიმულობის მნიშვნელობები და აგებული იქნა



ნახ. 30. ზედაპირული დაჭიმულობის დამოკიდებულება პოტენციალისაგან 0,5M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარისათვის (მრ. 1), სხვადასხვა კონცენტრაციის მონონიტროგლიცერინის დანამატით: 2 - 0,05; 3 - 0,075; 4 - 0,1; 5 - 0,2 M.



ნახ. 31. ზედაპირული დაჭიმულობის დამოკიდებულება პოტენციალისაგან 0,5M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარისათვის (მრ. 1), სხვადასხვა კონცენტრაციის დინიტროფლიცერინის დანამატით: 2 - 0,01; 3 - 0,025; 4 - 0,05; 5 - 0,075 M.



ნახ. 32. ზედაპირული დაჭიმულობის დამოკიდებულება პოტენცი-
 ალისაგან 0,5 M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარებისათვის (მრ. 1),
 სხვადასხვა კონცენტრაციის ტრინიტროგლიცერინის
 დანამატით: 2- 0,01; 3 - 0,015; 4 - 0,025; 5 - 0,03; 6 - 0,035;
 7 - 0,05 M.

ელექტროკაპილარული მრუდები (ე.კ.მ., σ, E -მრუდები). ფონის σ, E -მრუდი მიღებულ იქნა ნახ. 27-ზე არსებული მრუდი 1-ის პირდაპირი ინტეგრირებით შემდეგი ფორმულის მეშვეობით:

$$\sigma = \int_{E\sigma=\text{const}} qdE \quad (14)$$

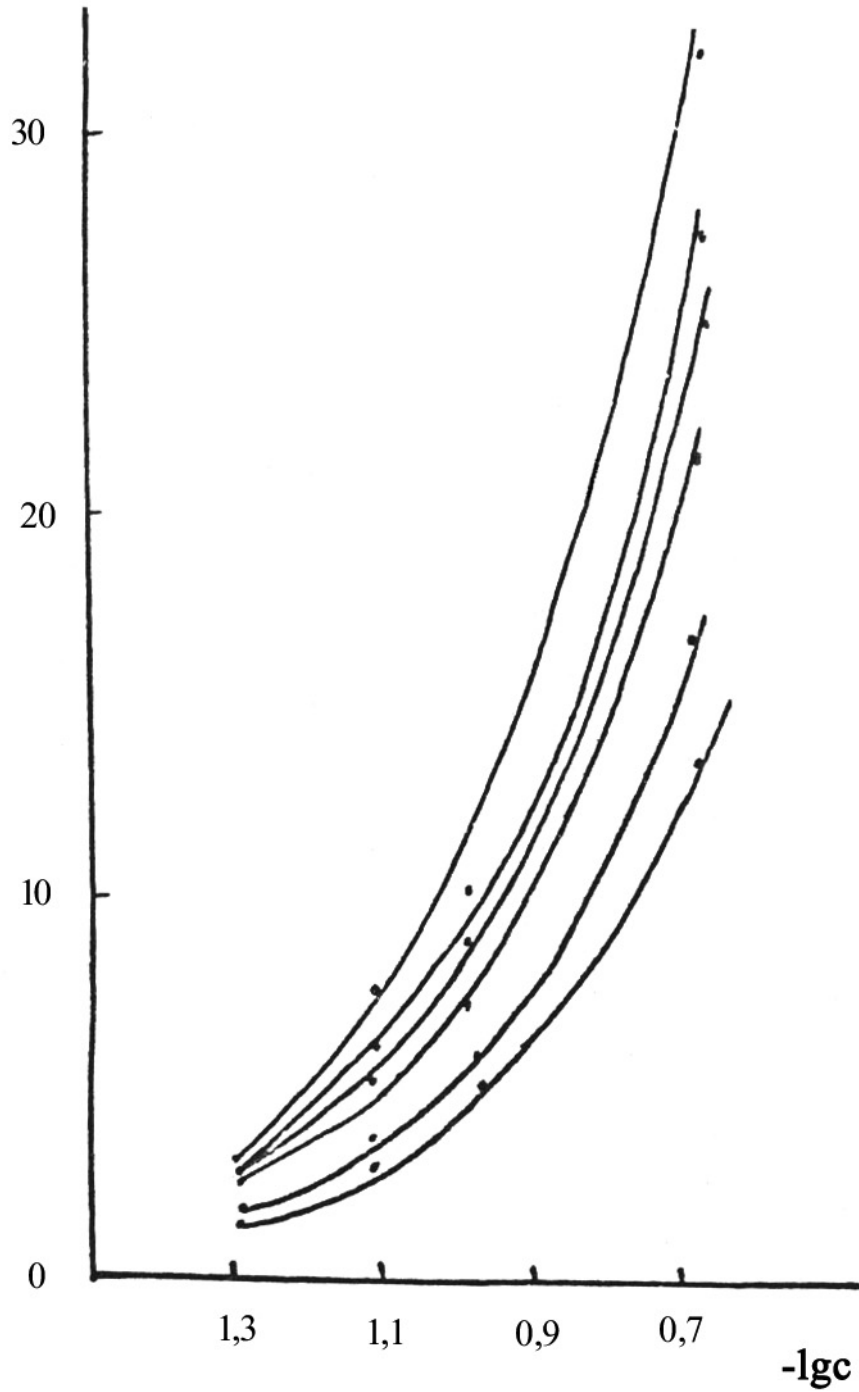
ინტეგრირების კონსტანტის σ -ს მნიშვნელობა ნულოვანი მუხტის პოტენციალზე (ნ.მ.პ.) განსაზღვრული იყო ექსპერიმენტალურად სამუშაოში [10]. ნიტროგლიცერინების შემცველი ხსნარების შესაბამისი q, E -მრუდების უკუინტეგრირებით მიღებული იქნა σ, E -მრუდები (ნახ. 30-32). ინტეგრირების კონსტანტას წარმოადგენდა σ -ს მნიშვნელობა ფონში (ნახ. 27, მრუდი 1) ელექტროდის პოტენციალის მკვეთრად უარყოფით მნიშვნელობაზე ($E = -1,8$ ვ).

ელექტროკაპილარული მრუდების საფუძველზე გამოთვლილი იქნა ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირების იზოთერმა (ორგანზომილებიანი წნევის იზოთერმა) $\Delta\sigma$, Igc . ამისათვის გამოთვლილი იქნა ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირების მნიშვნელობები $\Delta\sigma = \sigma_{\text{ფონი}} - \sigma_{\text{ორგ.}}$, ნიტროგლიცერინების სხვადასხვა კონცენტრაციებისათვის და პოტენციალების სხვადასხვა მნიშვნელობებზე. მონო- , დი- და ტრინიტროგლიცერინებისათვის ეს იზოთერმები ვერცხლისწყლის ელექტროდის სხვადასხვა პოტენციალებზე (მნიშვნელობები მიწერილია მრუდებზე) მოტანილია 33–35 ნახაზებზე შესაბამისად.

ჩვენს მიერ შესწავლილი ნიტროგლიცერინების ზედაპირული აქტიურობის შეფასება შესაძლებელია ადსორბციის თავისუფალი ენერჯის ცვლილების მნიშვნელობების შეჯერებით ელექტროდის უარყოფითი მუხტიდან დადებითისაკენ გადასვლისას. ამ მიზნით,

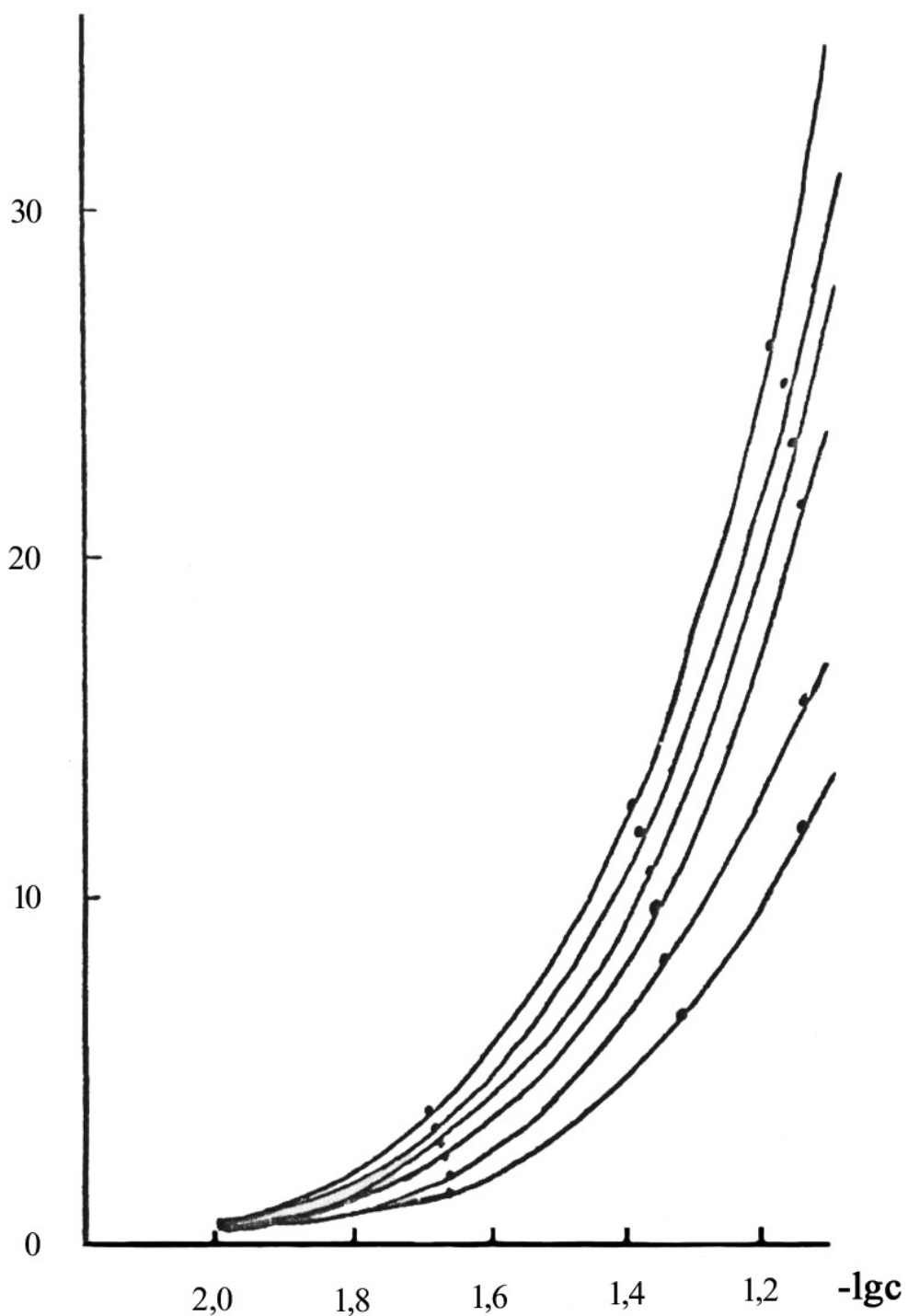
დამასკინისა და მისი თანამშრომლების მიერ შემოთავაზებული
მეთოდით [148] და ზედაპირული დაქიმულობის
შემცირების

$\Delta\sigma, \text{მნ} / \text{მ}$



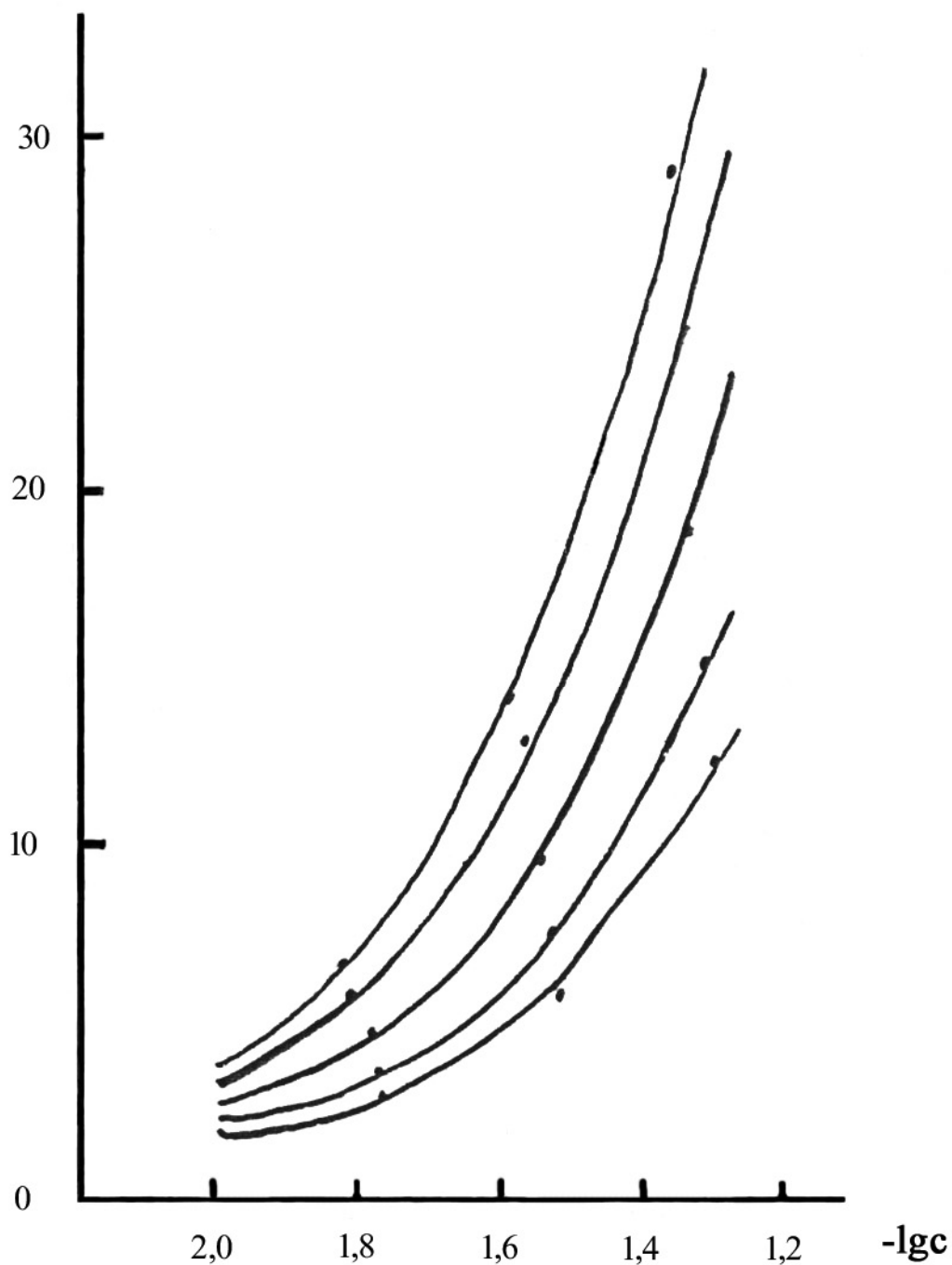
ნახ. 33. მონიტროვლიცერინის ზედაპირული დაჭიმულობის ცვლილების იზოთერმა $0,5 \text{ M NaClO}_4$ -ის ეთანოლის ხსმარებიდან ელექტროლის სხვადასხვა პოტენციალის დროს.

$\Delta\sigma, \text{მნ/მ}$



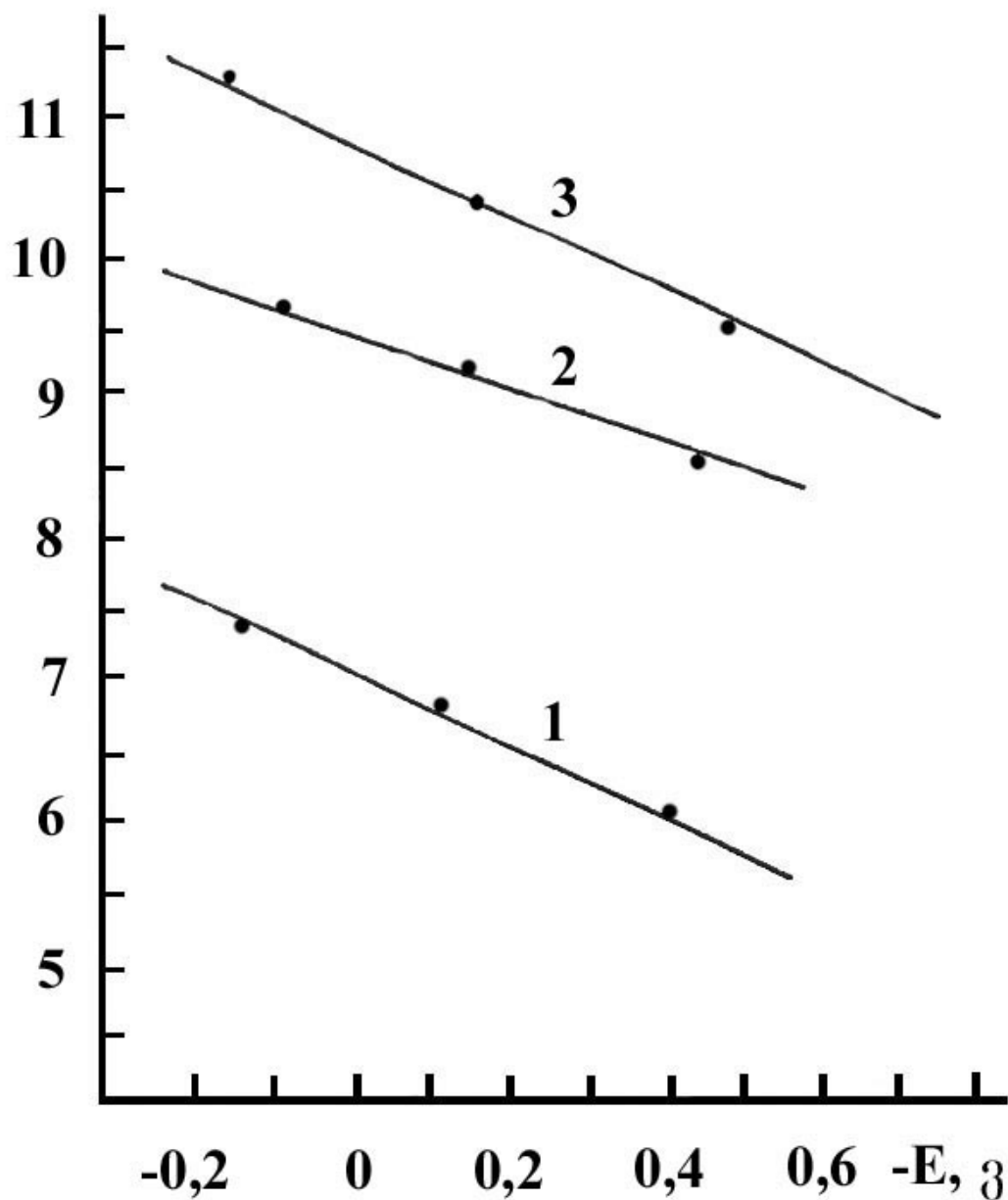
ნახ. 34. დინიტროგლიცერინის ზედაპირული დაჭიმულობის ცვლილების იზოთერმა 0,5 M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსმარებიდან ელექტროდის სხვადასხვა პოტენციალის დროს.

$\Delta\sigma, \text{მნ/მ}$



ნახ. 35. ტრინიტროგლიცერინის ზედაპირული დაჭიმულობის ცვლილების იზოთერმა 0,5 M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსმარებიდან ელექტროლის სხვადასხვა პოტენციალის დროს.

$\Delta(\Delta G^0_A)$, კჯ / მოლი



ნახ. 36. ადსორბციის ენერჯის ცვლილების დამოკიდებულების მრუდები დაყვანილი პოტენციალისაგან: 1 – მონონიტროგლიცერინი; 2 – დინიტროგლიცერინი; 3 – ტრინიტროგლიცერინი.

მნიშვნელობების ნიტროგლიცერინების კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებაზე დაყრდნობით, გამოთვლილი იქნა ადსორბციის თავისუფალი ენერჯის ცვლილება შემდეგი ფორმულით:

$$\Delta(\Delta G_A^0) = -RT \ln C \quad (15)$$

სადაც R - აირის უნივერსალური მუდმივაა, T - ტემპერატურა კელვინის სკალით, lnC - წარმოადგენს იზოთერმის გადაადგილებას სტანდარტული მდგომარეობიდან. სტანდარტულ მდგომარეობად მიჩნეულია ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირების მნიშვნელობა $\Delta\sigma = 4 \text{ mH/m}$ და ნივთიერების კონცენტრაცია - 1 მოლი/ლ. ადსორბციის თავისუფალი ენერჯის ცვლილების დამოკიდებულება პოტენციალის იმ მნიშვნელობისაგან, რომელიც აითვლება ნულოვანი მუხტის პოტენციალისაგან, ფონის ხსნარში (-0,27) მოტანილია ნახ. 36-ზე. ამ ნახაზიდან ჩანს, რომ ელექტროდის მკვეთრად უარყოფითი მუხტის დროს ადგილი აქვს ნიტროგლიცერინების გამოძევებას ელექტროდის ზედაპირიდან გამხსნელის (ეთანოლის) მოლეკულებით, რასაც ნახ. 36-ზე შეესაბამება ადსორბციის ენერჯის შემცირება შესაბამის პოტენციალებზე. როგორც ნახ. 36-დან ჩანს, ეს დამოკიდებულება სწორხაზოვანია, რაც მიუთითებს დიდი ელექტრონული სიმკვრივის მქონე დიპოლების (ნიტროგლიცერინებში ჟანგბადის ატომის არსებობა) ურთიერთქმედებაზე ელექტროდის ზედაპირთან პოტენციალის დადებითი უბმისაკენ გადაადგილებისას, ანუ ელექტროდის დადებითი მუხტის მნიშვნელობებზე ნიტროგლიცერინები არ არიან გამოდევნილი ორმაგი შრიდან, რაც სრულ შესაბამისობაშია ნახ. 27-29 მონაცემებთან. ასეთი დასკვნა კარგ

კორელაციაშია აგრეთვე პოტენციალის ადსორბციული ნახტომის მკვეთრად უარყოფით მნიშვნელობებთან ($E_q=0$). შესწავლილი ნიტრო ნაერთებისათვის $E_q=0$ -ს მნიშვნელობები, გაანგარიშებული იქნა q,E -მრუდებიდან (ნახ. 27–29) და ელექტროკაპილარული მრუდის მაქსიმუმის მდებარეობიდან (ნახ. 30-32). პოტენციალის ადსორბციული ნახტომის ზღვრული მნიშვნელობები აღმოჩნდნენ დაახლოებით ერთნაირები ($E \sim -1,0$ ვ) და მიიღწევა კონცენტრაციის შემდეგ მნიშვნელობებზე: მონონიტროგლიცერინისათვის – 0,2; დინიტროგლიცერინისათვის – 0,075 და ტრინიტროგლიცერინისათვის – 0,05 მოლი/ლ.

ნახ. 24–26-ზე მოტანილი C,E -მრუდების ფორმა არ გვაძლევს საშუალებას ადსორბენტით ელექტროდის დაფარვის ხარისხის - Θ -ს ანგარიშისა და მის საფუძველზე როგორ ადსორბციის იზოთერმის აგებისა, ასევე ადსორბციის სხვა პარამეტრების გათვლისა. ამიტომ ჩვენ მოვახდინეთ $\Delta\sigma,lgc$ -მრუდების (ნახ. 33-36) გრაფიკული დიფერენცირება გიბსის [37შ] განტოლებასთან შესაბამისობაში:

$$\Gamma = 1/RT (d \ln \sigma / dC) \quad (16)$$

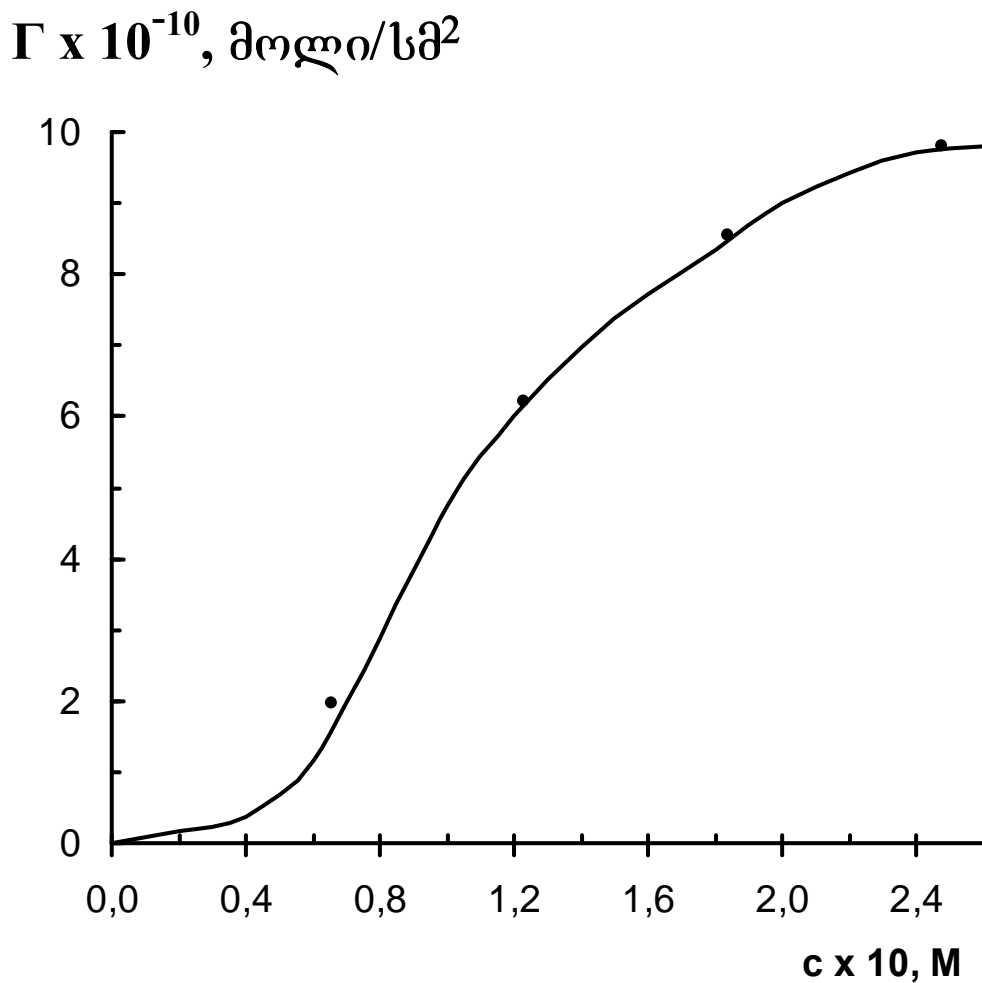
შემდგომ გამოვთვალეთ ადსორბციის მნიშვნელობები (Γ) და ავაგეთ ადსორბციის იზოთერმები მაქსიმალური ადსორბციის პოტენციალებზე.

ნახ. 37-სა და 38-ზე მოცემულია ადსორბციის მნიშვნელობები, შესწავლილი ნიტროგლიცერინებისათვის მათი კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით.

ამ იზოთერმებიდან განსაზღვრული იქნა მაქსიმალური ადსორბციის მნიშვნელობა Γ_{max} და შემდეგი ფორმულით:

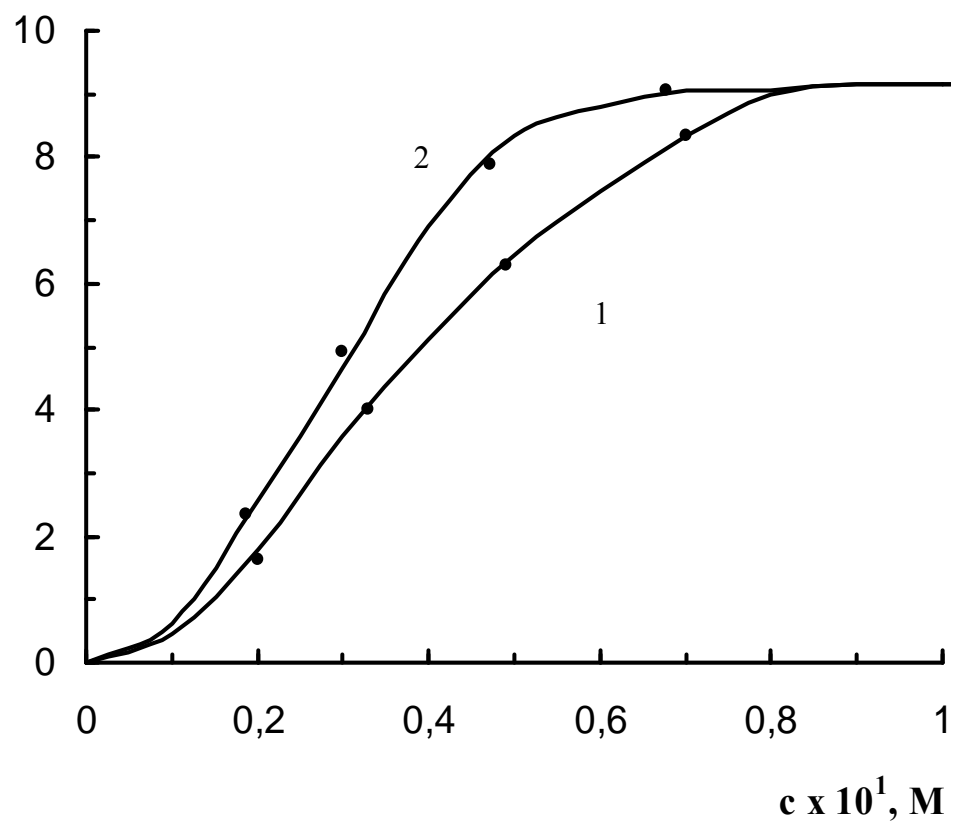
$$\Theta = \Gamma / \Gamma_{\max} \quad (17)$$

აქედან გამოთვლილი იქნა Θ -ს მნიშვნელობები ყველა შესწავლილი ნიტროგლიცერინებისათვის სხვადასხვა კონცენტრაციებზე (ნახ. 39, 40). ჩვენს მიერ აგებულ იზოთერმებს აქვთ S-ის

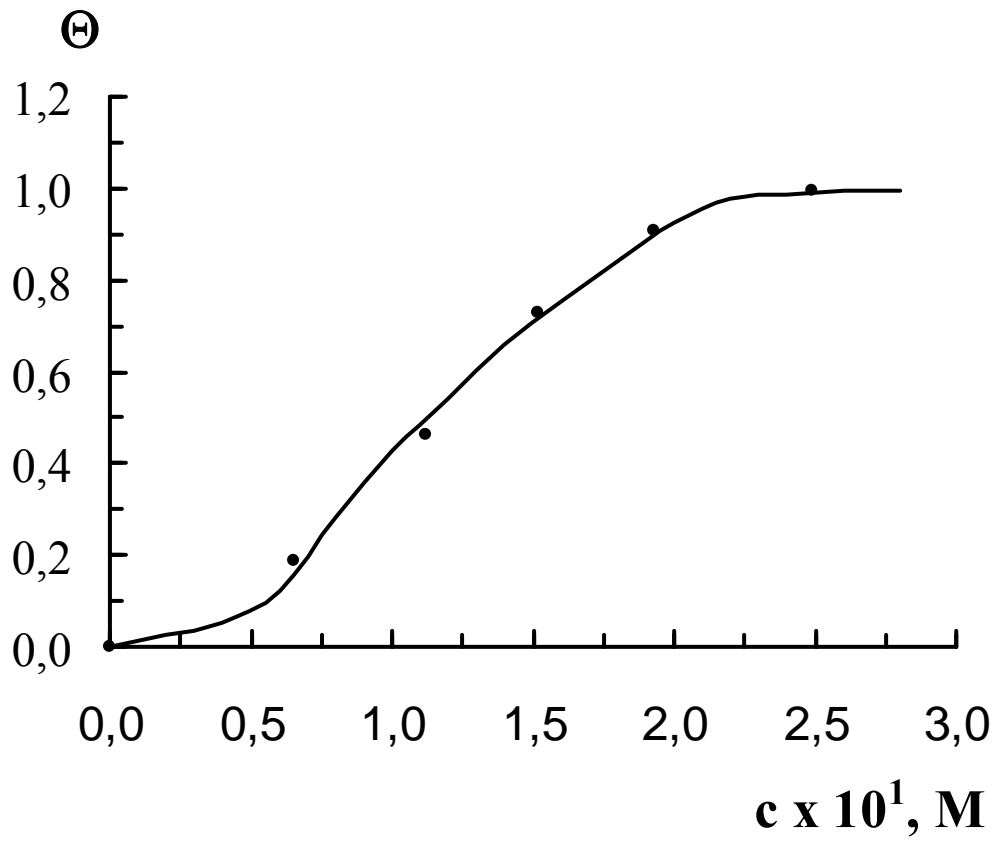


ნახ. 37. ადსორბციის (Γ)-ს დამოკიდებულება მონონიტროგლიცერინის კონცენტრაციისაგან $E_a = -0,73$ ვ დროს.

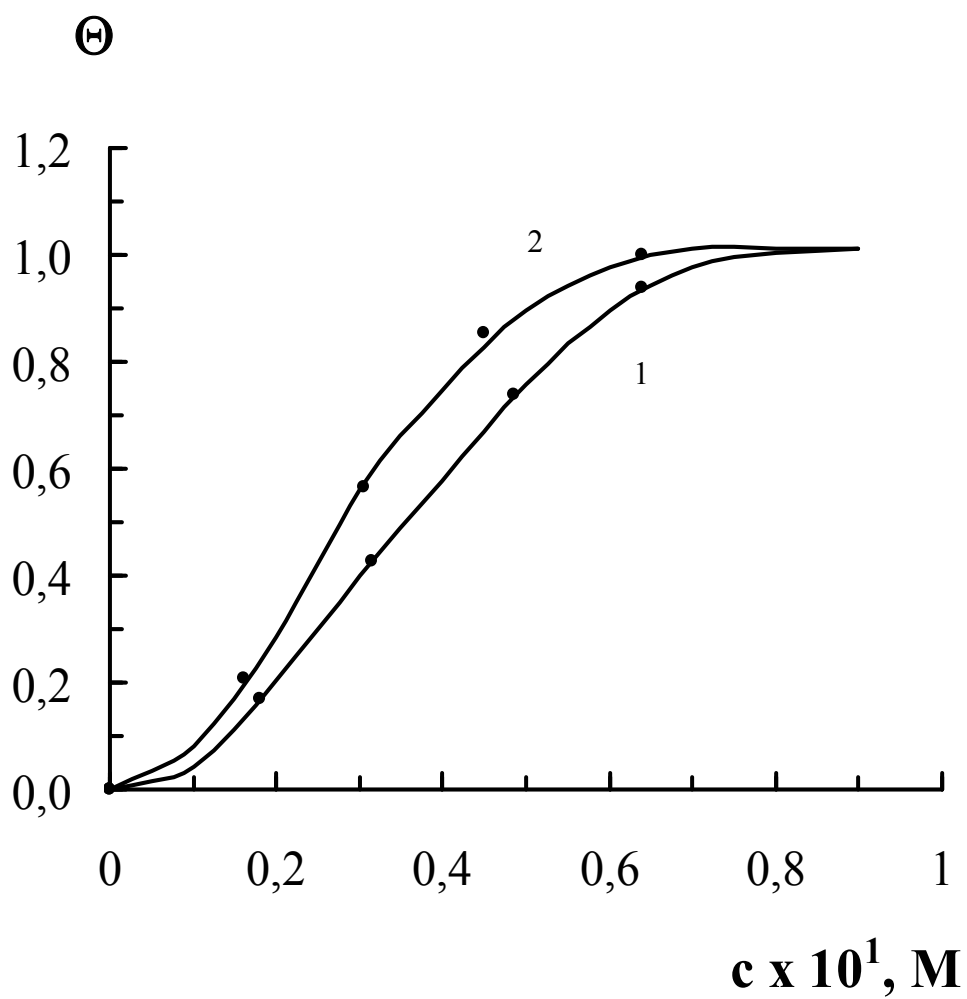
$\Gamma \times 10^{-10}$, მოლი/სმ²



ნახ. 38. ადსორბციის (Γ)-ს დამოკიდებულება დი- (მრ.1) და ტრი- (მრ.2) ნიტროგლიცერინების კონცენტრაციისაგან $E_a = - 0,73$ კ დროს.



ნახ. 39. მონონიტროკვინონის აღსორბციის იზოთერმა 0,5M NaClO₄-ის ეთანოლის ხსნარებიდან E_გ = -0,7 ვ დროს.



ნახ. 40. დი- (მრ.1) და ტრი- (მრ.2) ნიტროგლიცერინის ადსორბციის იზოთერმა $0,5M NaClO_4$ -ის ეთანოლის ხსნარებიდან $E_{\text{ფ}} = - 0,7$ ვ დროს.

ფორმა, რომელიც დამახასიათებელია ადსორბირებული მოლეკულების მიზიდულობითი ურთიერთქმედებისათვის და კარგ შესაბამისობაშია ფრუმკინის იზოთერმის განტოლებასთან :

$$B_c = \Theta / (1 - \Theta) \cdot \exp(-2a\Theta), \quad (18)$$

სადაც a – ატრაქციული მუდმივაა. ეს პარამეტრი ახასიათებს ადსორბირებული მოლეკულების ურთიერთქმედებას, B – ადსორბციული წონასწორობის კონსტანტაა. იზოთერმის ფორმიდან განსაზღვრული იქნა a -ს მნიშვნელობა, როდესაც $E = E_M$. ამისათვის უპიველეს ყოვლისა, Θ, c -მრუდებიდან (ნახ. 39,40) განსაზღვრული იქნა ადსორბენტის ის კონცენტრაცია, რომელიც შეესაბამება ორგანული ნივთიერებით ელექტროდის დაფარვის ხარისხის ნახევარს $c_\Theta = 0,5$. შემდეგ ვაგებდით იზოთერმას Θ, y -კოორდინატებში (ნახ. 41 და 42), სადაც $y = c/c_\Theta = 0,5$. ვსარგებლობდით შეფარდებითი კონცენტრაციის მნიშვნელობით, რათა გამოგვერიცხა ფრუმკინის იზოთერმის განტოლებაში შემავალი სიდიდე – B .

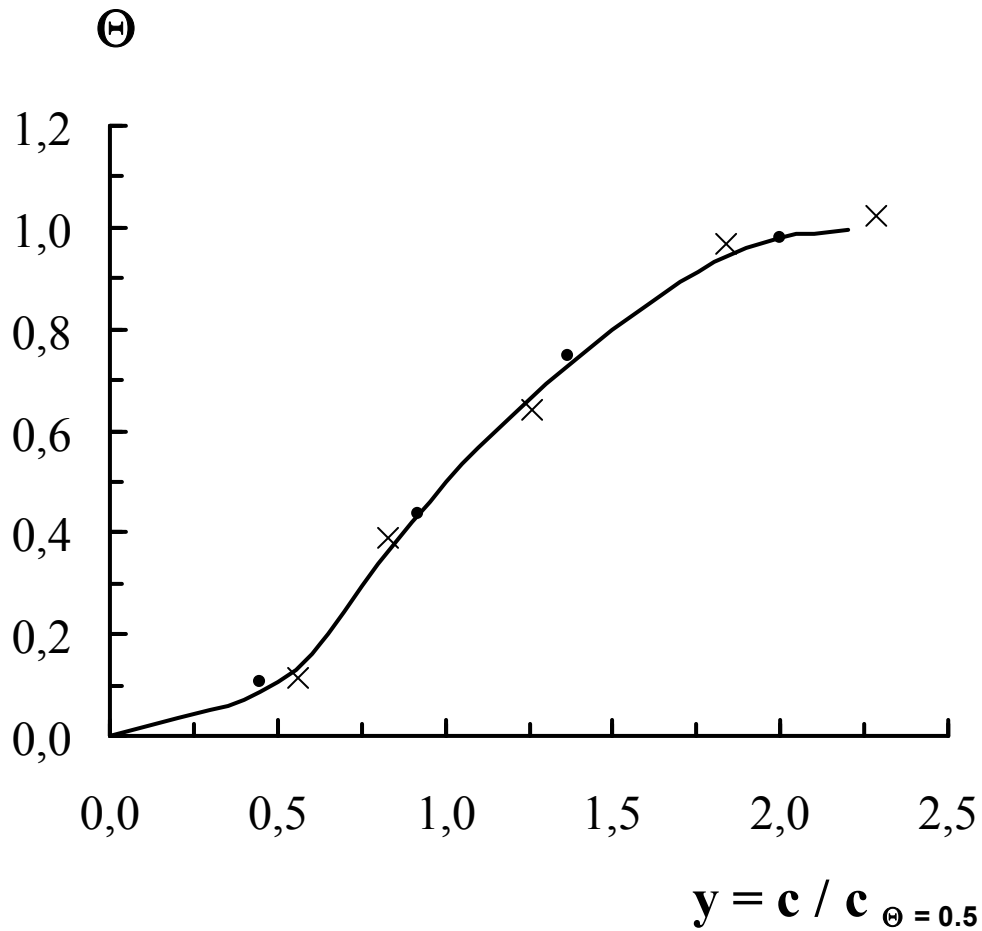
$\Theta = 0,5$ -ის შემთხვევაში რამდენიმე გარდაქმნის შემდეგ მივიღეთ:

$$y = \Theta / (1 - \Theta) \cdot \exp[a(1-2\Theta)] ; \quad (19)$$

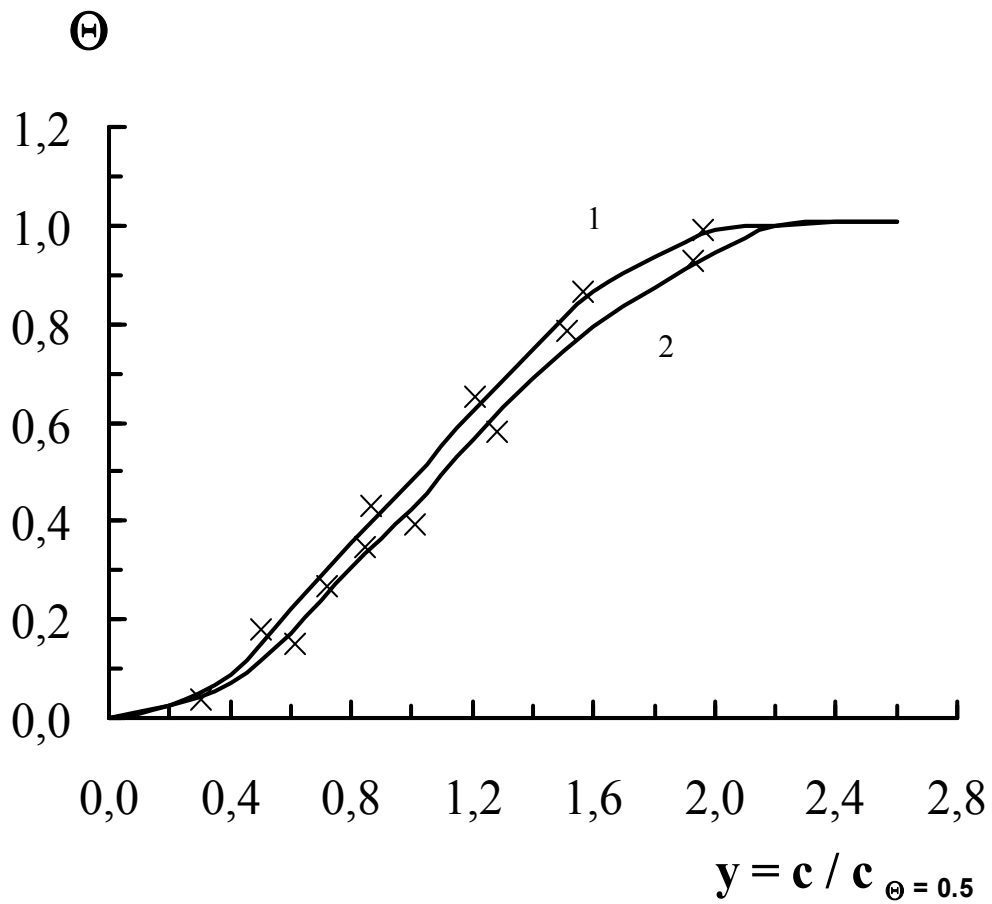
აქედან:

$$a = 2.3 / (1-2\Theta) \cdot \lg[y(1-\Theta)/\Theta] \quad (20)$$

და Θ -ს მნიშვნელობების ჩასმით განტოლებაში (20) მიღებული იქნა ატრაქციული მუდმივას მნიშვნელობები, რომელთა საშუალო არითმეტიკულს წარმოადგენს \bar{a} . მონო-, დი- და ტრინიტრო-



ნახ. 41. მონონიტროგლიცერინისათვის Θ -ს დამოკიდებულება დაყვანილი კონცენტრაციისაგან $y = c / c_{\Theta = 0.5}$ $E_{\beta} = - 0,7$ ვ დროს, x -- გამოთვლილი განტოლება (14) მიხედვით.



ნახ. 42. დი- (მრ.1) და ტრი- (მრ.2) ნიტროგლიცერინებისათვის Θ -ს დამოკიდებულება დაყვანილი კონცენტრაციისაგან $y = c / c_{\Theta = 0.5}$ $E_g = -0.7$ ვ დროს. x -- გამოთვლილი განტოლება (14) მიხედვით.

გლიცერინებისათვის მას გააჩნია შემდეგი მნიშვნელობები: 1.35, 1.45, და 1,55 შესაბამისად.

ასეთნაირად გამოთვლილი, გასაშვალეობული a -ს მნიშვნელობების ჩასმით (19) განტოლებაში მიღებული იქნა χ -ის მნიშვნელობები მოცემულ Θ -ზე. ნახ. 41-სა და 42-ზე დატანილია აგრეთვე თეორიულად გამოთვლილი χ -ის მნიშვნელობები, რომლებიც ვარსკვლავებით არის აღნიშნული.

აღსორბციის იზოთერმის ფორმიდან ჩვენს მიერ გამოთვლილი ატრაქციული მუდმივას მნიშვნელობები a კარგ კორელაციაშია იმ მნიშვნელობებთან, რომლებიც მიიღება ფრუმკინის იზოთერმიდან, რომელიც მოცემულია შემდეგი სახით:

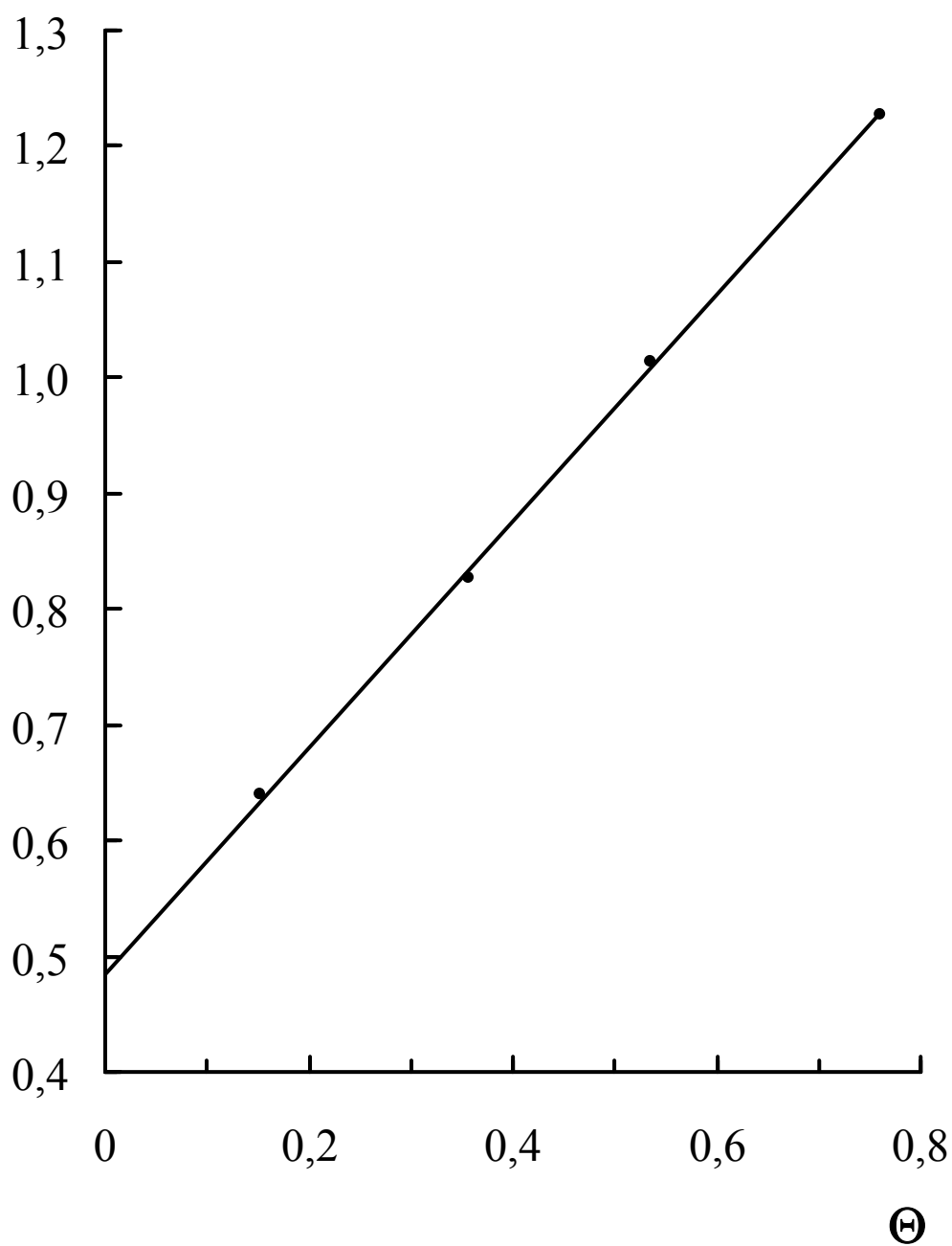
$$\lg[\Theta/(1-\Theta)c] = \lg B + 2a\Theta/2.3 - \lg 17.17, \quad (21)$$

სადაც 17.17 – მოლეზის რაოდენობაა 1 ლ ეთანოლში (გამხსნელი). ამ განტოლების გამოყენებით გაანგარიშებული იყო აგრეთვე აღსორბციული წონასწორობის კონსტანტა B , რომლის დახმარებით განსაზღვრული იქნა აღსორბციის სტანდარტული ენერჯიის ცვლილება ($-\Delta G_A^0$) (ცხრილი 3).

ექსპერიმენტალური მრუდები $\lg[\Theta/(1-\Theta)c]$ დამოკიდებულებისა Θ -საგან წარმოადგენენ სწორ ხაზებს (ნახ. 43-45), რომელთა დახრა ($\operatorname{tg} \alpha = 2a/2.3$) იძლევა ატრაქციული მუდმივას მნიშვნელობას მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინებისათვის 1.3, 1.4, 1.5 შესაბამისად. როგორც ვხედავთ, a -ს ამ მნიშვნელობების დამთხვევა განტოლებით მიღებულ a -ს მნიშვნელობასთან სავსებით დამაკმა-

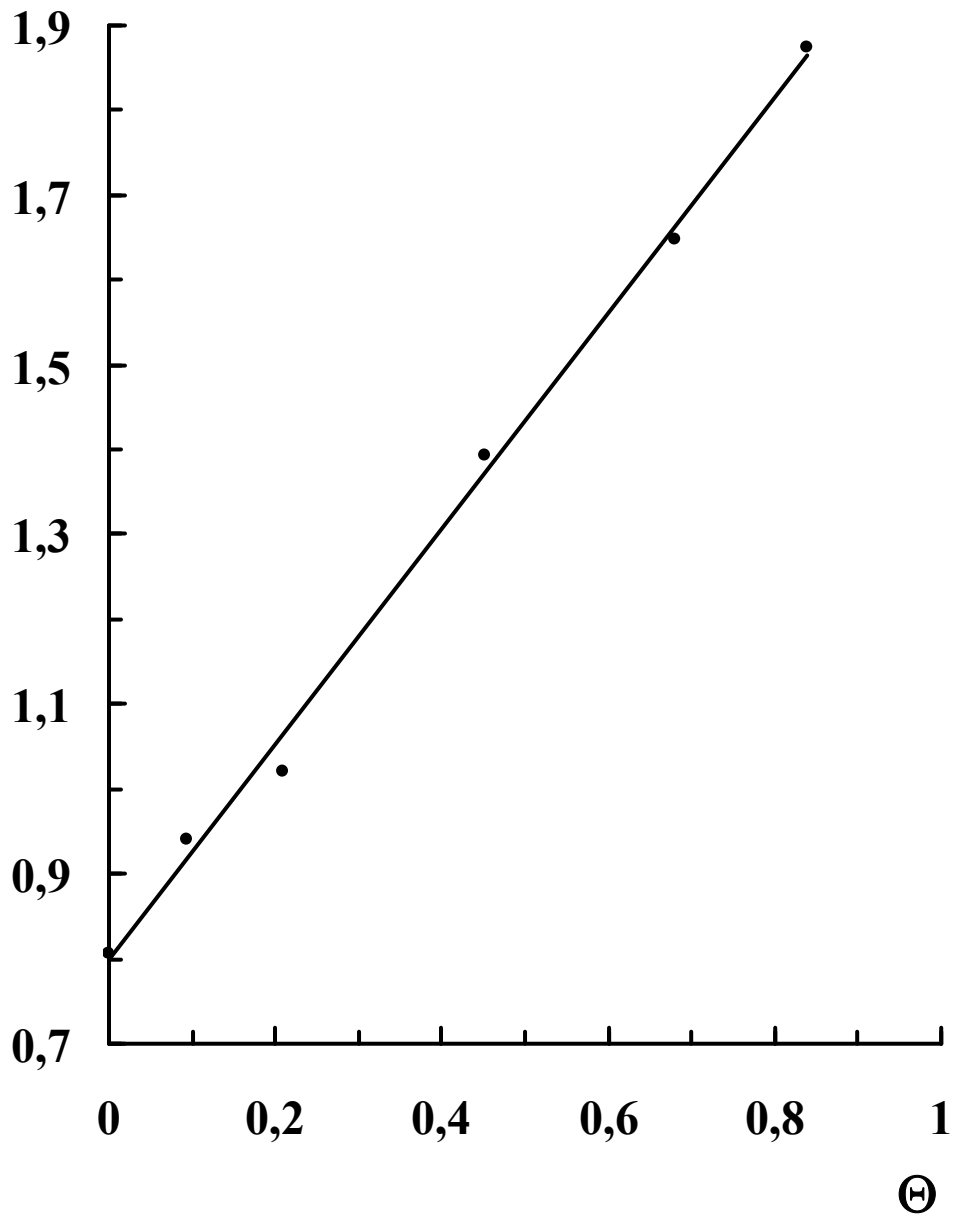
ყოფილებულია. სწორის ექსტრაპოლაცია $\Theta \rightarrow 0$ იძლევა
ადსორბციული წონასწორობის კონსტანტის მნიშვნელობას – B

$$\lg (\Theta / [(1-\Theta) \times c])$$



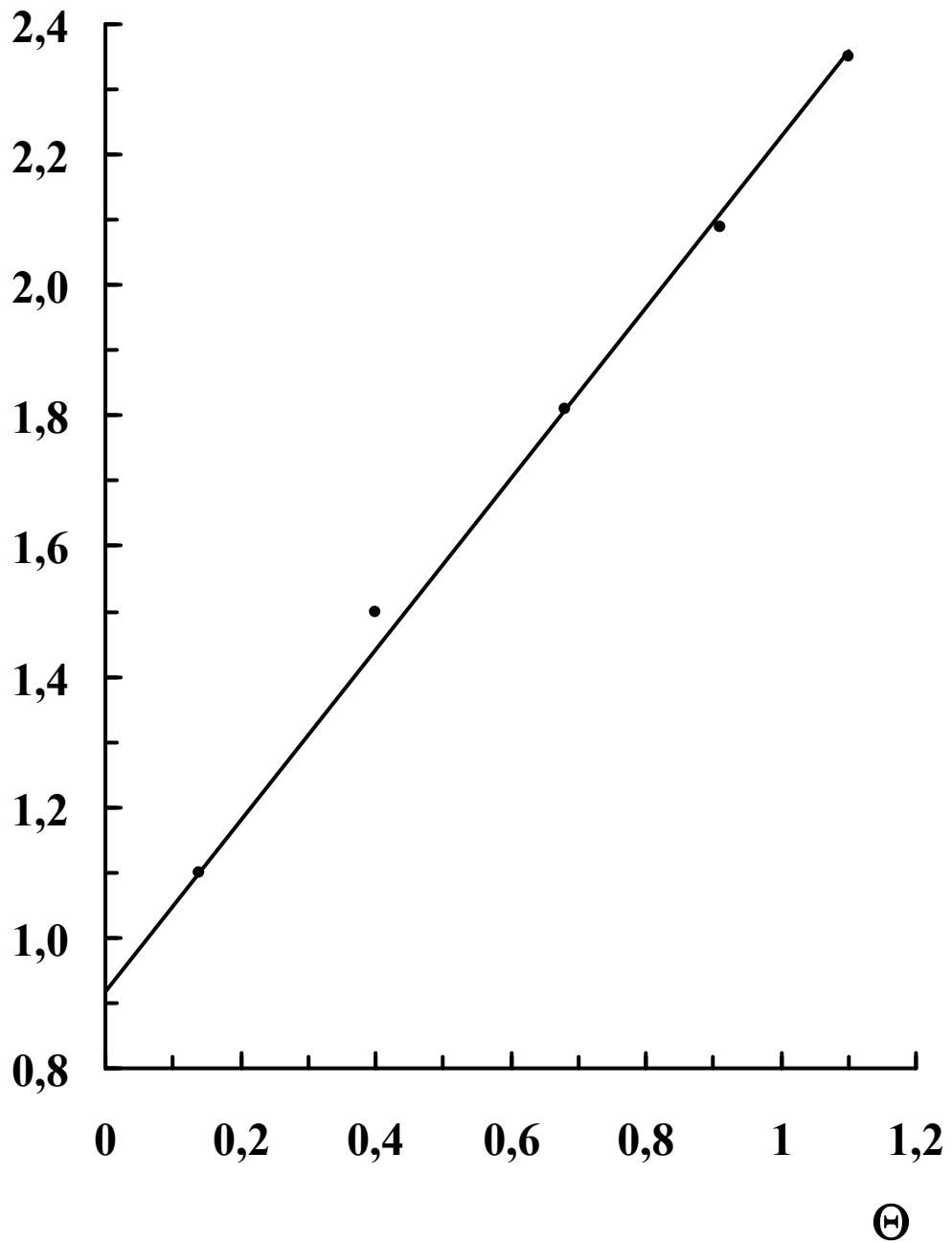
ნახ.43. $\lg(\Theta / [(1-\Theta) \times c])$ დამოკიდებულება მონონიტროგლიცერინის დაფარვის ხარისხზე.

$$\lg(\Theta / [(1-\Theta) \times c])$$



ნახ.44. $\lg(\Theta / [(1-\Theta) \times c])$ დამოკიდებულება დინიტროგლიცერინის დაფარვის ხარისხზე.

$$\lg(\Theta / [(1-\Theta) \times c])$$



ნახ.45. $\lg(\Theta / [(1-\Theta) \times c])$ დამოკიდებულება ტრინიტროგლიცერინის დაფარვის ხარისხზე.

(ცხრილი 3), რომლის დახმარებით განისაზღვრება ადსორბციის სტანდარტული ენერგია ($-\Delta G_A^0$) შემდეგი ფორმულით:

$$-\Delta G_A^0 = RT \ln B \quad (22)$$

განგარიშების შედეგებმა გვიჩვენა, რომ მაქსიმალური ადსორბციის პოტენციალზე ზედაპირული აქტიურობა იზრდება რიგში: მონონიტროგლიცერინი < დინიტროგლიცერინი < ტრინიტროგლიცერინი.

მაქსიმალური ადსორბციის მნიშვნელობა, გამოთვლილი (17) ფორმულით და მათ საფუძველზე განსაზღვრული ადსორბენტის ერთი მოლეკულის მიერ დაკავებული ფართობი S, მოტანილია ცხრილ 3-ში, რომელიც განისაზღვრება დამოკიდებულებით $S = 1/N\Gamma_M$, სადაც N -ავოგადროს რიცხვია. ეს მნიშვნელობები მიუთითებენ იმაზე, რომ ფაზათა გამყოფ საზღვარზე მოლეკულის ორიენტაციაში ვერტიკალური კომპონენტი შემცირებულია, რაც თავის მხრივ დაკავშირებულია მოლეკულის ზომების გაზრდასთან ერთად სტერიული ეფექტის მომატებასთან (ცხრილი 3).

პარამეტრები, რომლებიც ახასიათებენ ჩვენს მიერ შესწავლილი ნაერთების ადსორბციულ მდგომარეობას ვერცხლისწყალ/ეთანოლის საზღვარზე მოცემულია ცხრილ 3-ში:

ცხრილი 3. ნიტროგლიცერინების ადსორბციული პარამეტრები ვერცხლისწყლისა და ეთანოლის საზღვარზე

ნივთიერება	a	$\Gamma_M \cdot 10^{10}$, მოლი/სმ ²	B, ლ/მოლი	S, ნმ ² /მოლე- კულა	$-\Delta G_A^0$, კჯ/მოლი
გლიცერინის მონონიტრატი	1.3	9.5	40	0.175	9.0
გლიცერინის	1.4	9.3	100	0.179	11.3

დინიტრატი
 გლიცერინის
 ტრინიტრატი

1.5

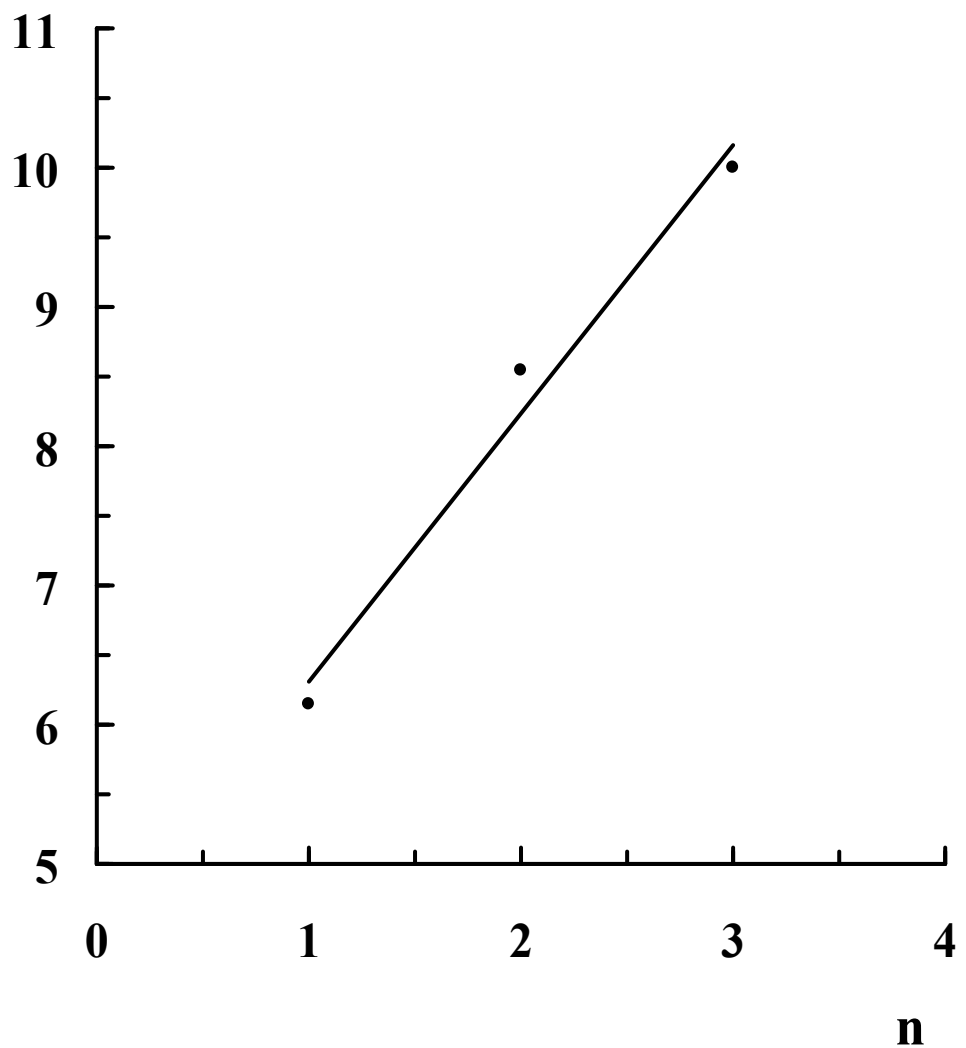
9.0

130

0.184

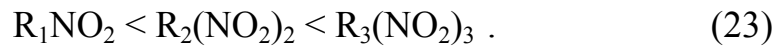
12.0

$\Delta(\Delta G_A)$, კჯ/მოლი



ნახ. 46. ადსორბციის სტანდარტული ენერჯიის დამოკიდებულება გლიცერინის ნიტროჯგუფების რაოდენობაზე $E_a = -0,73$ კ დროს.

ზემომოყვანილი მონაცემებიდან ნათელია, რომ გლიცერინის ნიტროწარმოებულების ზედაპირული აქტიურობა იზრდება ნიტროჯგუფების რაოდენობის ზრდასთან ერთად შემდეგი თანმიმდევრობით:



ნახ. 46–ზე მოცემულია ადსორბციის ენერჯის ცვლილების დამოკიდებულება ნიტროგლიცერინებში ნიტროჯგუფების რაოდენობებისაგან. ამ ნახაზიდან ჩანს, რომ ადსორბციის ენერჯის ცვლილება სწორხაზოვან დამოკიდებულებაშია მოლეკულაში ნიტროჯგუფების რაოდენობასთან.

მონონიტროგლიცერინიდან დი- და ტრინიტროგლიცერინზე გადასვლისას, ადსორბციის ენერჯის მოგება გამოთვლილია შემდეგი ფორმულის მიხედვით:

$$\Delta(\Delta G_A) = RT \ln c_1/c_2, \quad (24)$$

სადაც c_1 და c_2 ნიტრონაერთების კონცენტრაციებია, რომლებიც შეესაბამება სასაზღვრო დაჭიმულობის მცირედ მნიშვნელობას $\sigma = 4$ mH/m ორივე შესადარებელი ნივთიერებისათვის და შეადგენს 0,94 და 1,21 კჯოული/მოლი.

ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგად მიღებული C,E-მრუდების (ნახ.22-25) ანალიზიდან და მათ საფუძველზე ჩატარებული მათემატიკური გაანგარიშებებიდან და მთელი რიგი აგებული გრაფიკებიდან გამოთვლილი ადსორბციული

პარამეტრებიდან გამომდინარეობს, რომ გლიცერინის ნიტროწარმოებულები ადსორბირდებიან ეთანოლის ხსნარებიდან პოტენციალის ფართო ზღვრებში. მაქსიმალური ადსორბციის პოტენციალებზე (C,E-მრუდების მინიმუმი) არ აღინიშნება დიფერენციალური ტევადობის ასე თუ ისე მნიშვნელოვანი შემცირება, ვინაიდან ნიტროგლიცერინის მოლეკულა, ადსორბირდება რა ვერცხლისწყლის ელექტროდზე ეთანოლის ხსნარებიდან, ორმაგ ელექტრულ შრეში ბრტყლად ორიენტირებულია. პოტენციალის ანოდურ უბანში არა აქვს ადგილი ამ ნივთიერებების დესორბციას მასში არსებული ძლიერი უარყოფითი მუხტის მქონე ჟანგბადის ატომის გამო. კათოდური პოლარიზაციის ზრდით, სავარაუდოდ, ადგილი აქვს მოლეკულის ორიენტაციის შეცვლას, ჟანგბადის ატომის თანდათანობით დაშორებას ელექტროდის ზედაპირიდან და დადებითად პოლარიზებული ნახშირწყალბადის რადიკალის მიახლოებას. უარყოფითი პოლარიზაციის შემდგომი ზრდით ენერგეტიკულად არამომგებიანი ხდება ნიტროგლიცერინის დიდი მოლეკულების არსებობა ორმაგ შრეში და ხდება მათი შეცვლა შედარებით მცირე ზომის ეთანოლის დიპოლებით.

3.2. ერინიტის პოლაროგრაფიული აღდგენა

როგორც ლიტერატურულ მიმოხილვაში არის ნაჩვენები, დღევანდელ დღეს არსებული ერინიტის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები არის შრომატევადი, მოითხოვს დიდ დროს და, რაც მთავარია, უმეტეს შემთხვევაში განსაზღვრა ხდება მოლეკულის

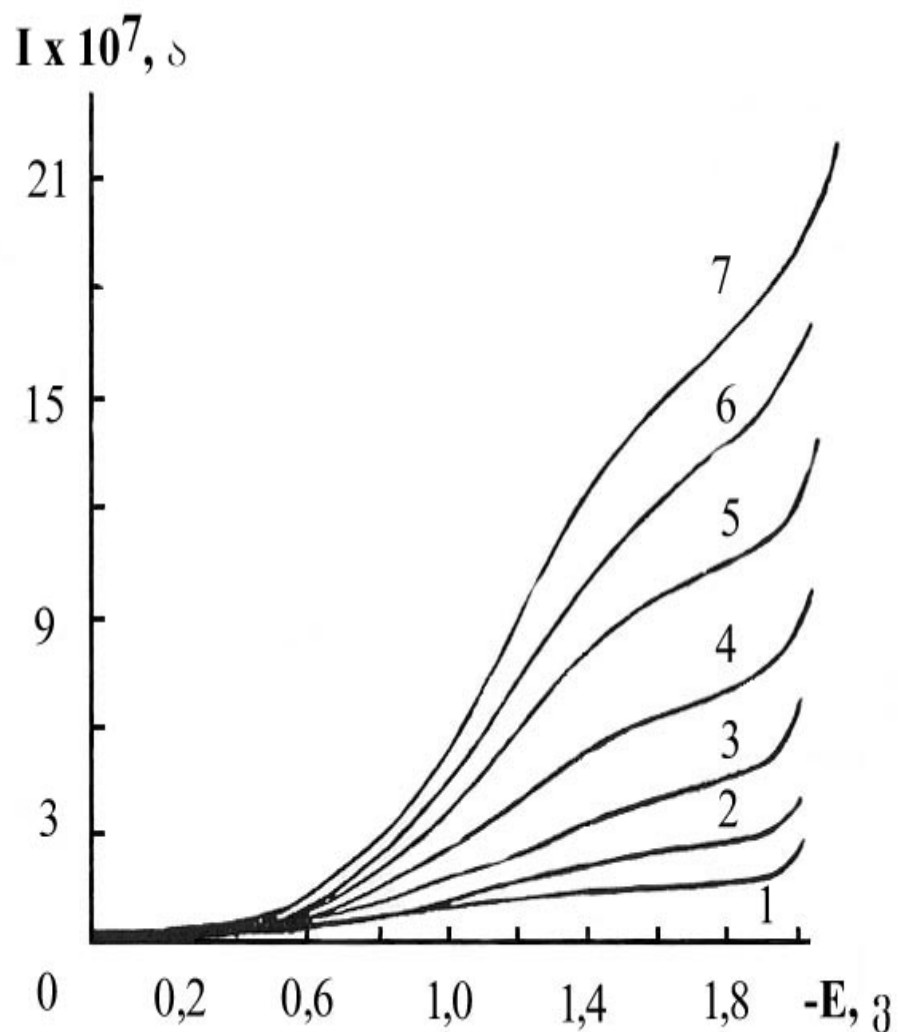
ფარმაკოლოგიურად არააქტიური ნაწილის მიხედვით. აქედან გამომდინარე, ერინიტის პოლაროგრაფიული ქცევის შესწავლა, ერთის მხრივ, წარმოადგენს ინტერესს, ვინაიდან იგი არის აზოტმჟავას რთული ეთერი ოთხი ნიტრო ჯგუფით და, მეორეს მხრივ, ამ პრეპარატის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდის შემუშავება აქტუალურია.

ადრე შესრულებულ რამდენიმე ნაშრომში [54...,56] ნაჩვენებია, რომ წყალხსნარებში ერინიტი ადვილად იშლება, რის გამოც, იმის მიუხედავად, რომ ის პოლაროგრაფიულ აქტივობას ავლენს, მისი ამ მეთოდით განსაზღვრა შეუძლებელია. ერინიტის რაოდენობრივი განსაზღვრის პირობების დასადგენად ჩავატარეთ კვლევები სხვადასხვა pH-ის მქონე წყალხსნარებში, აგრეთვე მეთანოლის და ეთანოლის ხსნარებში.

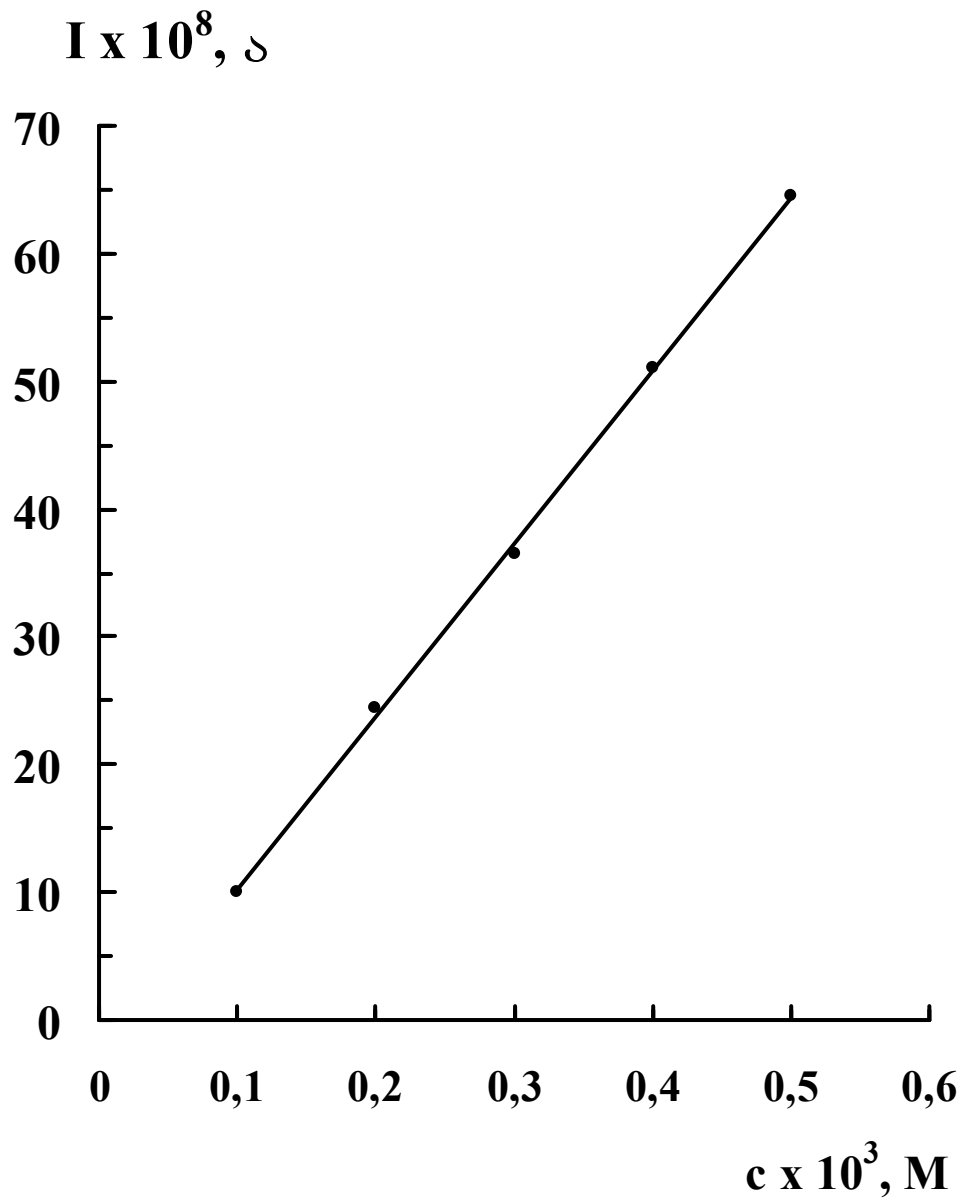
ერინიტის მაგალითზე ნიტროჯგუფების რაოდენობის აზოტმჟავას რთული ეთერების ადსორბციულ უნარზე ზემოქმედების დადგენა მისი ეთანოლის ხსნარებში დაშლის გამო შეუძლებელი გახდა.

როგორც აღნიშნულია ლიტერატურის მიმოხილვაში, ერინიტი თვისობრივად იძლევა პოლაროგრამას ნახევარტალის პოტენციალით $E_{1/2} = -0,35$ ვ, მაგრამ, მისი ქცევა წყალხსნარებში ისეთივეა, როგორც ნიტროგლიცერინების შემთხვევაში. ჩვენი აზრით, ამგვარი ქმედება უკავშირდება ცნობილ გარემოებებში პრეპარატის ჰიდროლიზს, და ამის გამო სუბსტანციისათვის საკალიბრო გრაფიკის აგება შეუძლებელი ხდება. აღნიშვნის ღირსია ის გარემოება, რომ ერინიტის დაშლის სიჩქარე ტრინიტროგლიცერინის დაშლის სიჩქარეს

მნიშვნელოვნად აღემატება, რაც, ჩვენი აზრით, განპირობებულია პრეპარატში ნიტროჯგუფების რიცხვის გაზრდით. დაშლის შედეგებით უფრო დაბალი სიჩქარე აღინიშნება $\text{pH} = 10,0$ მქონე ბუფერული წყალხსნარის გამოყენების შემთხვევაში. ასეთი pH -ის პირობებში ნახევარტალღის პოტენციალი $E_{1/2} = -0,37$ ვ-ს შეადგენს. დროში გამოცდამ გამოავლინა, რომ 30 წუთის განმავლობაში პრეპარატის დაშლა 10%-ს არ აღემატებოდა.



ნახ. 47. ერიინიტის პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება $0,1 \text{ M NaClO}_4$ -ის ფონზე ეთილენგლიკოლის ხსნარში: 1 – ფონი; 2 – $1,18 \cdot 10^{-4}$; 3 – $2,48 \cdot 10^{-4}$; 4 – $3,58 \cdot 10^{-4}$; 5 – $4,69 \cdot 10^{-4}$; 6 – $5,2 \cdot 10^{-4}$; 7 – $6,78 \cdot 10^{-4}$



ნახ.48. ერინიტის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო მრუდი 0,1M NaClO₄-ის ეთილენგლიკოლის ხსნარებიდან.

ეთანოლის 0,1 M NaClO₄ ხსნარებში მიღებული იქნა $E_{1/2} = -0,96$ ვოლტის ნახევარტალღის პოტენციალის მქონე ერთტალღიანი პოლაროგრამა. ერინიტის გამოცდამ დროში ზემოაღნიშნულ ხსნარში აგრეთვე გამოავლინა მისი არამდგრადობა.

ერინიტის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდის შემუშავების მიზნით გამოცდილი იქნა წყალხსნარები (სხვადასხვა pH-ით), მეთანოლი, ეთანოლი, დიმეთილფორმამიდი და აცეტონი. ყველა მათგანში ერინიტი არამდგრადია და ზღვრული დენის სიდიდე ყოველი 30 წუთის განმავლობაში იცვლება საშუალოდ 10%-ით.

ერინიტის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის ძიების პროცესში გამოყენებული იქნა ჩვენივე სამუშაოების გამოცდილება ზოგიერთი მეტალის იონთა ელექტროქიმიური აღდგენის შესახებ, კერძოდ ეთილენგლიკოლიდან [134....140]. ჩვენს მიერ ნაჩვენები იყო, რომ ეთილენგლიკოლში, წყალთან შედარებით, ადგილი აქვს უფრო მდგრადი კომპლექსების წარმოქმნას [137]. გარდა ამისა, ეთილენგლიკოლი განსხვავდება ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი გამხსნელისაგან სიბლანტით და ვერცხლისწყლის ელექტროდის პოლარიზაციის დიდი დიაპაზონით.

ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლებელი გახდა შემუშავებულიყო ერინიტის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდი ეთილენგლიკოლში, სადაც არა აქვს ადგილი მის ჰიდროლიზს და მიიღება მისი მოცულობითი კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციული, კვლავწარმოებადი მრუდები. ჩვენი აზრით, ეს უკავშირდება ეთილენგლიკოლის მნიშვნელოვან სიბლანტეს

($\eta=19,9$), რომელიც, ზემოთ ჩამოთვლილ ხსნარებთან შედარებით (მაგალითად, წყლის სიბლანტეს ეთილენგლიკოლის სიბლანტე 20 – ჯერ აღემატება) მაღალია.

ერინიტის ეთილენგლიკოლის ხსნარში პოლაროგრაფირების ჩვენს მიერ დამუშავებული პირობების სიახლე დადასტურებულია საბჭოთა კავშირის 1989 წლის 1491163 საავტორო მოწმობით "აზოტმჟავას რთული ეთერის – ერინიტის რაოდენობრივი განსაზღვრის ხერხი" [141].

ნახ. 47-ზე მოყვანილია ერინიტის ეთილენგლიკოლში 0,1 M NaClO_4 -ის ფონზე ელექტროაღდგენის პოლაროგრამები. ამ პირობებში ერინიტი გვაძლევს პოლაროგრამას ერთი მკვეთრად გამოხატული ტალღით, რომლის ნახევარტალღის პოტენციალია $E_{1/2} = -1,2$ ვ. პრეპარატის დროში სტაბილურობის ანალიზმა გამოავლინა, რომ ერინიტი არ იშლება 2 საათის განმავლობაში.

კულონომეტრიულმა გაანგარიშებამ გვიჩვენა, რომ ეთილენგლიკოლის ხსნარში ერინიტის ელექტროაღდგენის პოლაროგრაფიული ტალღა ორი ელექტრონის გადასვლას შეესაბამება, ხოლო აღდგენის რეაქცია შეესაბამება (10)-ში მოყვანილ სქემას.

ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა, რომ ერინიტის ელექტროაღდგენის პოლაროგრაფიული ტალღის სიმაღლე იცვლება დეპოლარიზატორის კონცენტრაციის ზრდის პროპორციულად, ხოლო $I_{\text{ზღვ.}}$ -ის $h_{\text{შესწ.}}$ -გან დამოკიდებულებას აქვს წრფივი ფორმა და კოორდინატთა სათავეზე გადის, რაც ზემოაღნიშნულ ხსნარში ზღვრული დენის დიფუზიურ ბუნებაზე მიგვითითებს.

პოლაროგრაფიის ექსპერიმენტული წერტილების მიხედვით დადგენილ იქნა, რომ $\lg(I/I_{\infty}-I)$ -ის დამოკიდებულება E -ზე არის წრფივი და მიღებული წრფის დახრა მილივოლტებში არ შეესაბამება ორელექტრონიანი პროცესისათვის განსაზღვრულ თეორიულ სიდიდეს, რაც ზემოაღნიშნულ პირობებში ერინიტის აღდგენის შეუქცევად ხასიათზე მიგვითითებს.

მიღებული მონაცემების საფუძველზე აგებულ იქნა საკალიბრო გრაფიკი (ნახ. 48), რომელიც ერინიტის, როგორც წამალფორმებში, ასევე ადამიანის სისხლის პლაზმაში მისი რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალებას იძლევა.

ერინიტის წამალფორმების, კერძოდ კი ტაბლეტების, კვლევის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ მეთოდის სიზუსტის ზღვრებში ტაბლეტის შემავსებლები არ ამჟღავნებენ პოლაროგრაფიულ აქტივობას და, ამგვარად, არ წარმოადგენენ ერინიტის განსაზღვრის ხელისშემშლელ ფაქტორებს.

3.3. მოლსიდომინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრა

მოლსიდომინი წარმოადგენს სიდნონიმების ციკლური სისტემის წარმომადგენელს [4]. ჩვენს მიზანს წამოადგენდა მოლსიდომინის რაოდენობრივი განსაზღვრის ისეთი მეთოდის დამუშავება, რომელიც სიზუსტით არსებულ მეთოდებს არ ჩამოუვარდება და ერთდროულად ანალიზის ჩატარების სისწრაფითა და საანალიზოდ ასაღები სინჯის მცირე რაოდენობით ხასიათდება. უკანასკნელი გარემოება განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს ადამიანის

პლაზმაში მოლსიდომინის შემცველობის რაოდენობრივი ანალიზის ჩასატარებლად.

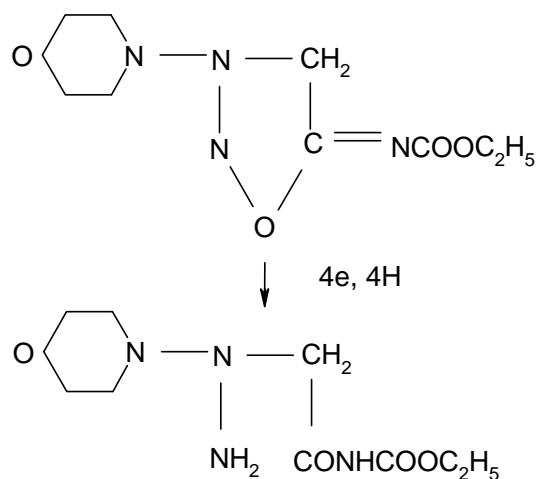
ლიტერატურიდან [143,144] ცნობილია სიდნონიმების ზოგიერთი N-ეკზოაცილური წარმოებულის პოლაროგრაფიული ქცევა, მაგრამ თავად მოლსიდომინის პოლაროგრაფიული აქტივობის შესახებ მონაცემები ჩვენთვის ხელმისაწვდომი ლიტერატურული და ინტერნეტის წყაროებიდან ვერ მოვიპოვეთ. რადგან ჩვენს მიერ სხვადასვა არაბუფერულ ხსნარებში ჩატარებული პოლაროგრაფიული კვლევები ავლენენ მოლსიდომინის არასტაბილურობას, რაოდენობრივი ანალიზისათვის შერჩეულ იქნა $\text{pH} = 10,0$ მქონე ბუფერული ხსნარი.

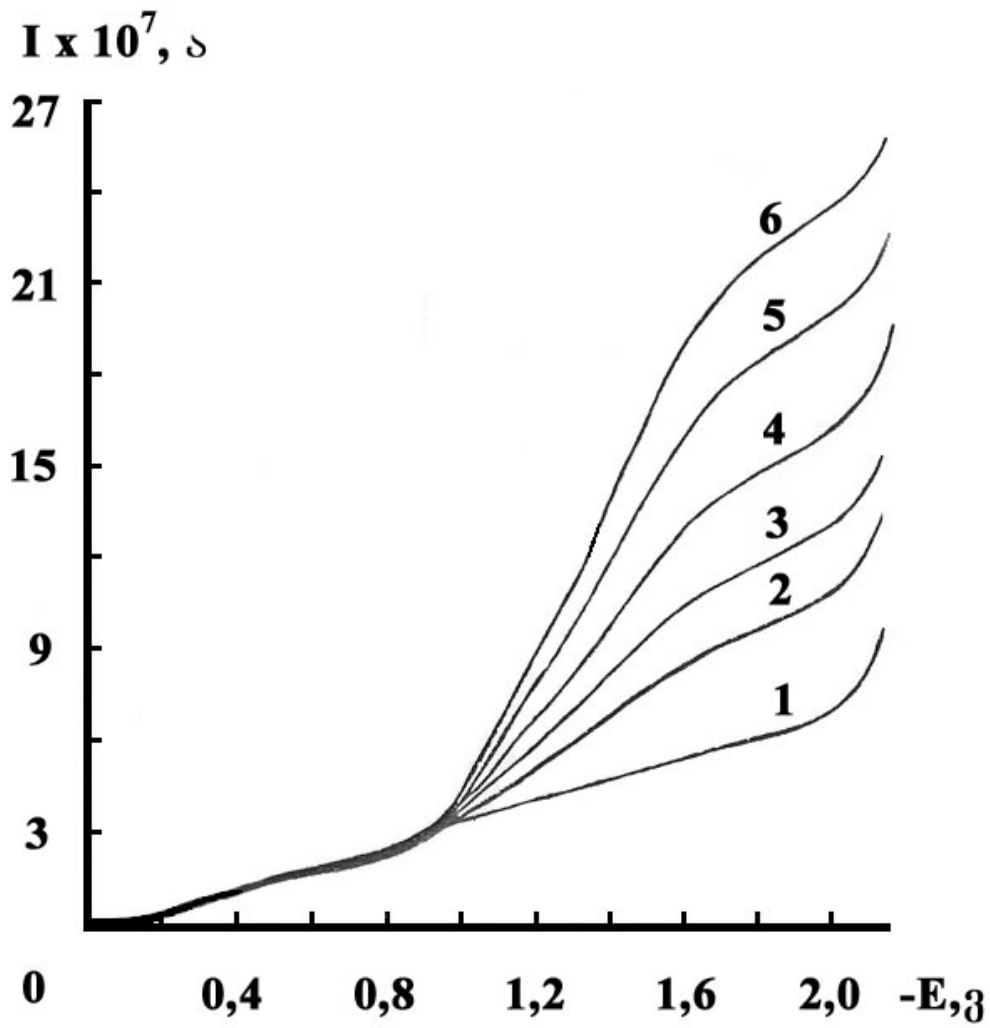
ბუფერული ხსნარის ფონზე გადაღებულ პოლაროგრამებზე (ნახ. 49) დაიმზირება ერთი ტალღა ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1,35$ ვ. ერთი და იგივე ხსნარში 2 საათის ინტერვალით გადაღებულ პოლაროგრამებზე ტალღების სიმაღლეებს შორის განსხვავება 1 - 2 %-ს შეადგენდა.

როგორც ნახ. 49–დან ჩანს ზღვრული დენის მნიშვნელობები პირდაპირპროპორციულად იცვლება ხსნარში არსებული მოლსიდომინის კონცენტრაციის ცვლასთან ერთად. დადგენილი იქნა, რომ პროცესი არის შეუქცევადი და დიფუზიური.

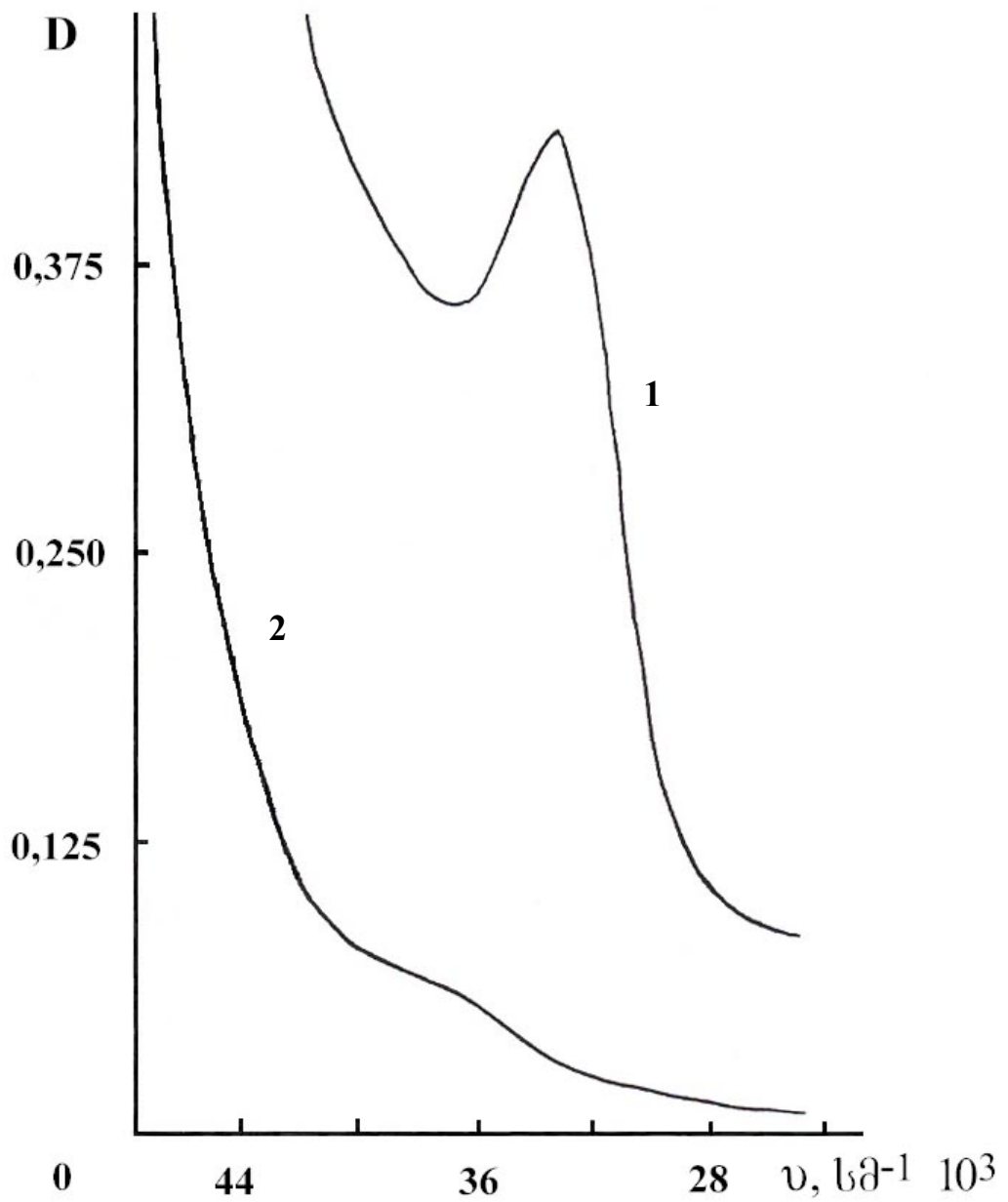
$\text{pH} = 10,0$ მქონე ბუფერულ ხსნარში გადაღებული მოლსიდომინის პოლაროგრამების ზღვრული დენის პოტენციალის მნიშვნელობაზე ჩატარებული ელექტროლიზის პროცესში კულონომეტრიულად განსაზღვრულ ერთ მარეაგირებელ ნაწილაკზე ელექტრონების რიცხვი აღმოჩნდა 3,6-ის ტოლი.

მიღებული შედეგების და სამეცნიერო ლიტერატურაში მოყვანილი მონაცემების [100,101,102] შეჯერებით, სიდნონიმების ელექტროაღდგენის მექანიზმი შეიძლება წარმოდგენილი იქნას შემდეგი სქემით:

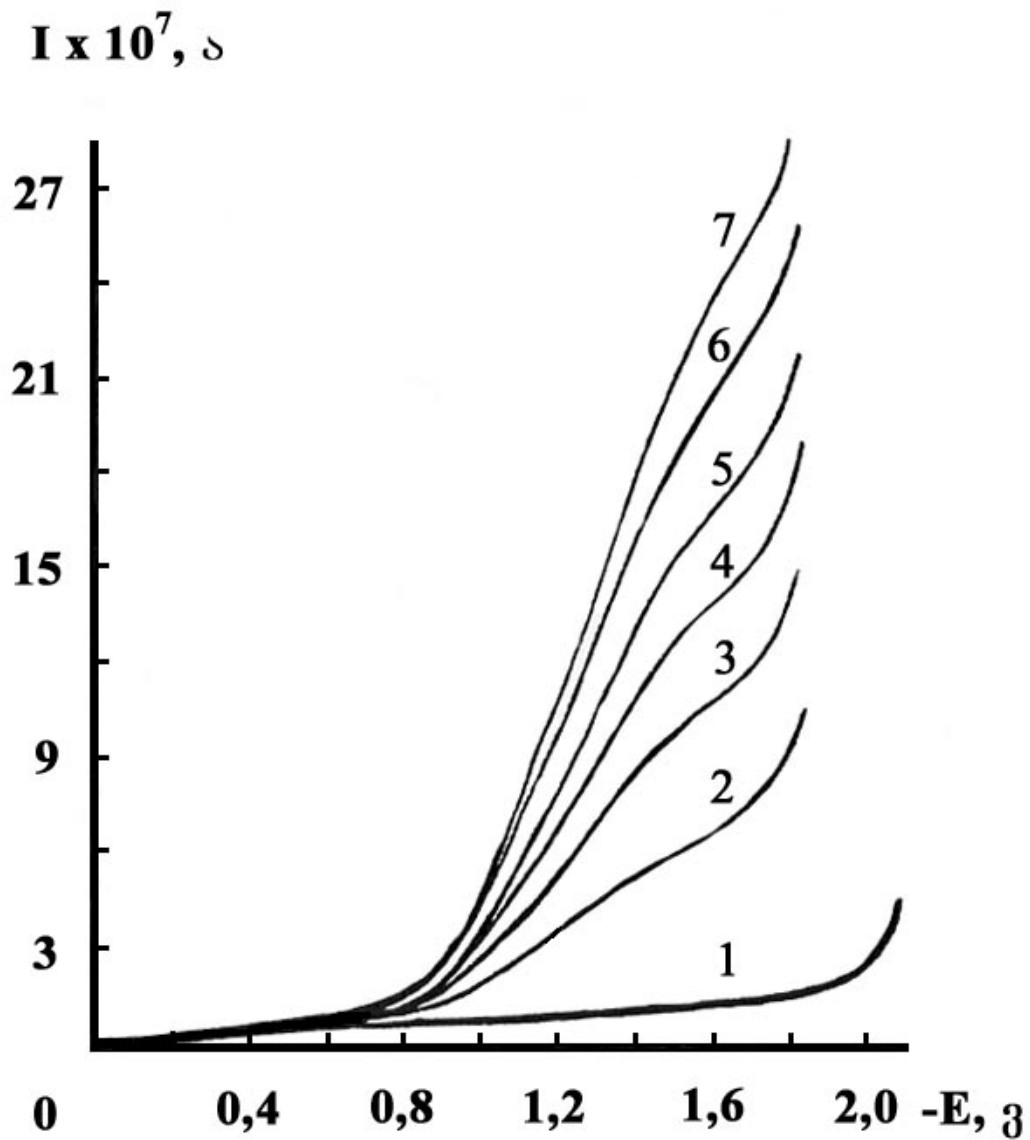




ნახ. 49. მოლსიდომინის პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება (pH 10,0) მქონე ბუფერული ხსნარებიდან: 1 – ფონი; 2 – $4 \cdot 10^{-4}$; 3 – $8 \cdot 10^{-4}$; 4 – $1,2 \cdot 10^{-3}$; 5 – $1,6 \cdot 10^{-3}$; 6 – $2 \cdot 10^{-3}$ M.



ნახ. 50. მოლსიდომინის ელექტრონული სპექტრი pH 10,0 – ბუფერში (მრ.1) მასში ელექტროდული რეაქციის შემდეგ (მრ.2)



ნახ. 51. მოლსიდომინის პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება ადამიანის სისხლის პლაზმაში ბუფერული ხსნარის (pH 10,0) ფონზე: 1 – ფონი; 2 – $4 \cdot 10^{-4}$; 3 – $8 \cdot 10^{-4}$; 4 – $1,2 \cdot 10^{-4}$; 5 – $2,6 \cdot 10^{-4}$; 6 – $2 \cdot 10^{-4}$; 7 – $2,5 \cdot 10^{-4}$ M.

როგორც მოტანილი სქემიდან ჩანს, ტუტე არეში ადგილი აქვს ოთხელექტრონიან ალდგენას სიდნონიმის რგოლის გახსნით და ჰიდრაზიდული წარმოებულის შექმნით.

ჩვენს მიერ მოყვანილი სქემის სისწორის დასამტკიცებლად ჩატარებული იქნა დამატებითი კვლევები. კერძოდ, ელექტროქიმიური პროცესის საწყისი და საბოლოო პროდუქტების სპექტროფოტომეტრულმა კვლევებმა გვიჩვენა რომ მოლსიდომინის მოლეკულაში არსებულ სიდნონიმურ რგოლს შეესაბამება პიკი (მრუდი 1). მოლსიდომინის ალდგენის გამო პიკი გაქრა (მრუდი 2), რაც შეესაბამება ჰიდრაზინის წარმოებულს, რომელსაც აქვს ღია სტრუქტურა და რომელიც წარმოიქმნა ელექტროქიმიური პროცესის შედეგად. სპექტროფოტომეტრული კვლევის შედეგები მოყვანილია ნახ. 50-ზე.

მას შემდეგ, რაც ჩვენს მიერ შემუშავებული იქნა მოლსიდომინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდის დადგენა, დავისახეთ მიზნად ამ მეთოდის ვარგისიანობის შემოწმება ბიოლოგიურ სითხეებში.

ჩატარებული იქნა მოლსიდომინის პოლაროგრაფირება მშრალი პლაზმის თანაობისას ბუფერული ხსნარის ფონზე, $\text{pH} = 10$. დენის ძალის ზღვრული მნიშვნელობის პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება მოლსიდომინის კონცენტრაციისაგან გვაძლევს საკალიბრო მრუდის აგებისა და მოლსიდომინის განსაზღვრის ($c \leq 1$ მკგ/მლ) საშუალებას.

მიღებული შედეგების პრაქტიკაში ჩანერგვის მიზნით, ჩვენს მიერ გამეორებული იქნა მოლსიდომინის პოლაროგრაფიული

ანალიზი ავადმყოფის სისხლის პლაზმაში ნახ. 51. პრეპარატი შეგვყავდა ვენაში და 0,5 საათის შემდეგ ვიღებდით სინჯს. ცენტრიფუგირებით ვახდენდით პლაზმის გამოყოფას და საანალიზო სინჯი შეგვყავდა პოლაროგრაფიულ უჯრედში. საკალიბრო მრუდის დახმარებით ვსაზღვრავდით მილსიდომინის რაოდენობას.

მილსიდომინის (კორვატონი) განსაზღვრის ეს მეთოდი ჩანერგილი იქნა და წარმატებით გამოიყენება ნ. ყიფშიძის სახელობის კლინიკური და ექსპერიმენტალური თერაპიის ინსტიტუტში.

3.4. კარპაინჰიდროქლორიდის პოლაროგრაფიული განსაზღვრა

კარპაინჰიდროქლორიდი წარმოადგენს ბუნებრივ პრეპარატს, რომელიც მიიღება საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის გაგრის ბოტანიკური ბაღის ბაზაზე ინტროდუცირებული პაპაიას მწიფე ნაყოფიდან. "Carica papaya" –ს გამო გაცემული იქნა საავტორო მოწმობა (AC 11.99.247) და ფარმაციაში უკვე არის ლიცენზირებული როგორც სამკურნალო საშუალება.

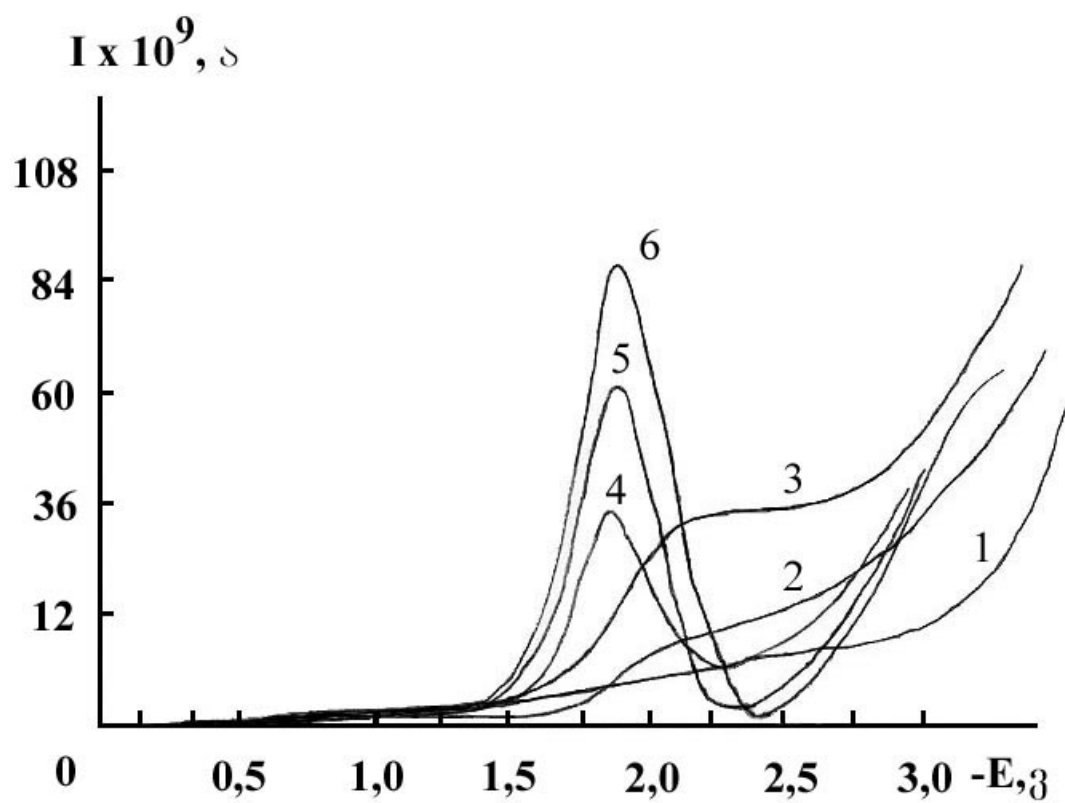
კარპაინჰიდროქლორიდი მედიცინაში გამოიყენება როგორც ბუნებრივი პრეპარატი გულსისხლძარღვთა დაავადებების, სპაზმოლიტიკური და ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო საშუალება.

ქიმიური შედგენილობით იგი წარმოადგენს კაპრინის მჟავის 6-მეთილ-5-პიპერიდინის ეთერის ქლორწყალბადმჟავის მარილს.

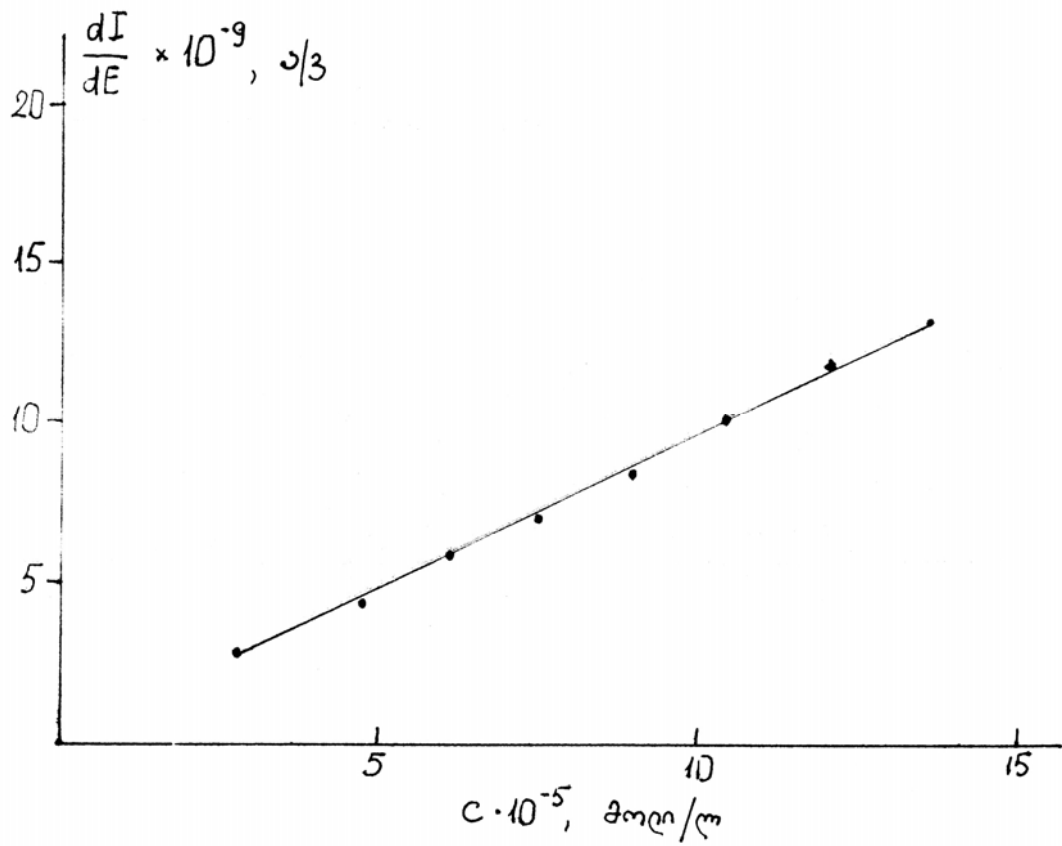
კარპაინჰიდროქლორიდის განსაზღვრის არსებული მეთოდებია ალკალომეტრია და არაწყალხსნარში ტიტრირება [16]. აღნიშნული მეთოდები არ ხასიათდებიან დიდი სიზუსტით, ვინაიდან

განსაზღვრა წარმოებს პრეპარატის ფარმაკოლოგიურად არააქტიური ნაწილის მიმართ და ტიტრირება დამყარებულია ფერის ცვალეზადობაზე, რაც, რა თქმა უნდა, სუბიექტურია.

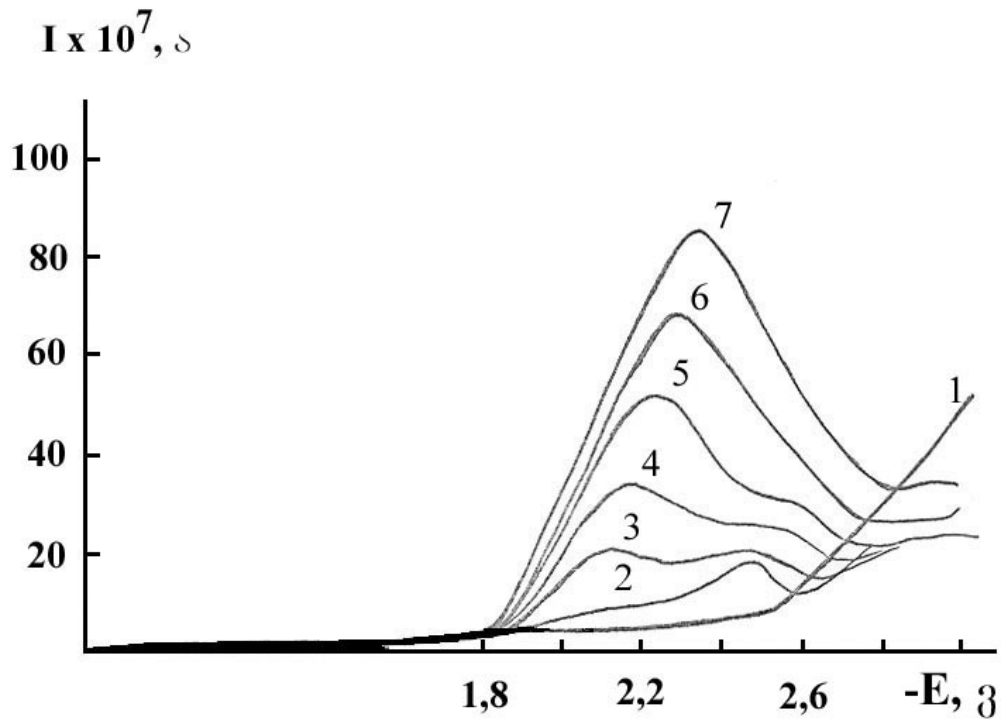
პირველად ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა, რომ კარპაინჰიდროქლორიდი პოლაროგრაფიულად აქტიურია და შემუშავდა მისი



ნახ. 52. ფუძე ფორმის კარბონჰიდროქლორიდის კონცენტრაციული დამოკიდებულება 0,1 M (C₂H₅)ClO₄ ფონზე: 1– ფონი; 2 – 5 10⁻⁵; 3 – 7,5 10⁻⁵; 4 – 1 10⁻⁴; 5 – 2,5 10⁻⁴; 6 – 5 10⁻⁴M.



ნახ. 53. კარბინპიდროქლორიდის ფუძე ფორმის საკალიბრო



ნახ. 54. მარილფორმის კარპინჰიდროქლორიდის კონცენტრაციული დამოკიდებულება 0,1 M (C₂H₉)ClO₄ ფონზე: 1- ფონი; 2 - 1 10⁻⁵; 3 - 5 10⁻⁵; 4 - 1 10⁻⁴; 5 - 2 10⁻⁴; 6 - 5 10⁻⁴; 7 - 1 10⁻³ M.

თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის, რომელზეც მიღებული გვაქვს საბჭოთა კავშირის საავტორო მოწმობა № 1199247 [268].

საანალიზოდ გამოყენებული იქნა კარბინჰიდროქლორიდი ფუძე და მარილის ფორმებით.

ფუძე ფორმის კარბინჰიდროქლორიდი აღდგება ვერცხლისწყლის ელექტროდზე დიფერენციალური პოლაროგრაფირების რეჟიმში 0,1 M ტეტრაბუთილამონიუმის ფონზე და იძლევა ერთტალღიან პოლაროგრამას ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1,9$ ვ (ნახ. 52). აქვე წარმოდგენილია აღნიშნული პოლაროგრამების საფუძველზე აგებული საკალიბრო მრუდი (ნახ. 53). კარბინჰიდროქლორიდი მარილის ფორმით აგრეთვე აღდგება იგივე პირობებში ოღონდ ამ შემთხვევაში ნახევარტალღის პოტენციალი $E_{1/2} = -2,3$ ვ-ის ტოლია ნახ. 54. ორივე შემთხვევაში ტალღის (პიკის) სიმაღლე მათი მოცულობითი კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია, რაც საშუალებას იძლევა საკალიბრო მრუდების აგებისა და შესაბამისად მათი განსაზღვრისა კონცენტრაციის $c = 5 \cdot 10^{-6} \div 1 \cdot 10^{-1}$ მოლი/ლ ზღვრებში.

ამრიგად, პირველად შემუშავებული იქნა კარბინჰიდროქლორიდის პოლაროგრაფიული ანალიზის მეთოდი როგორც ფუძე, ისე მარილფორმის, როგორც სუფთა სახით, ასევე სხვა ალკალოიდებთან ერთობლიობაში.

თავი 4. ფსიქოტროპული პრეპარატების ელექტროქიმიური ქცევა

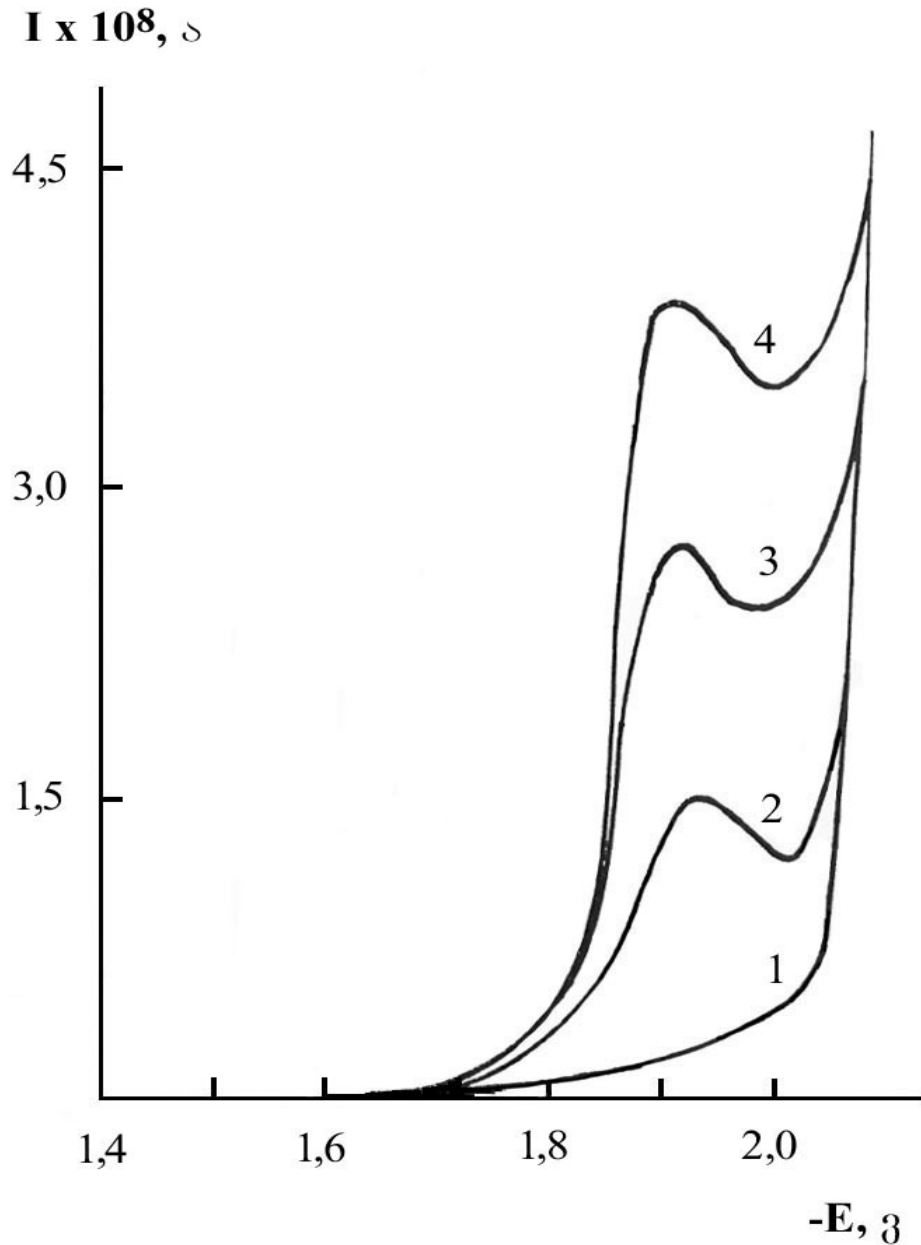
ლიტერატურულ ნაწილში მოცემული იქნა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე ზემოქმედების უნარის მქონე პრეპარატების – ტრამადოლის, დიმედროლის, ციკლოდოლის, ფენაზეპამის, ნიტრაზეპამის, ნოზეპამის, მეზაპამის, დიაზეპამის, ამინაზინის, ლევომეპრომაზინის და ტრიფტაზინის მოლეკულური სტრუქტურული ფორმულები, მათი ზოგადი თავისებურებები და როგორც თვისობრივი ისე რაოდენობრივი განსაზღვრის არსებული მეთოდები.

აღნიშნული მონაცემების ანალიზის შედეგად დადგენილი იქნა, რომ ჩვენი კვლევის ობიექტების შემთხვევაში მათი ელექტროქიმიური ქცევის შესწავლა სხვადასხვა მეთოდებით და მიღებული შედეგების შეჯერება კვლევის ობიექტების როგორც მოლეკულურ სტრუქტურასთან, ისე მათ ფარმაკოლოგიურ აქტიურობასთან, წარმოადგენს ინტერესს ფარმაციის, ფარმაკოკინეტიკის, ბიოელექტროქიმიის და ორგანული ელექტროქიმიის განვითარების თვალსაზრისით.

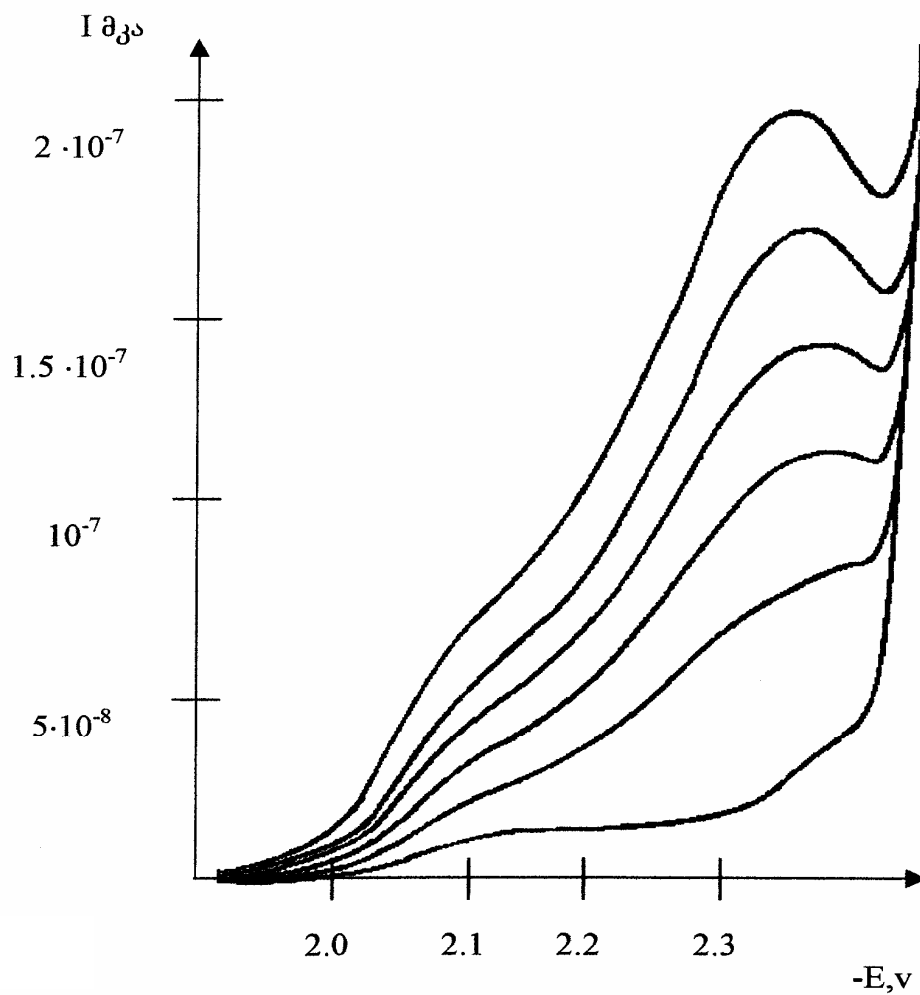
4.1. ტრამადოლი

სამკურნალო პრეპარატის – ტრამადოლის ელექტროქიმიური შესწავლა ვაწარმოეთ პოლაროგრაფიული და დიფერენციალური ტევადობის მეთოდებით.

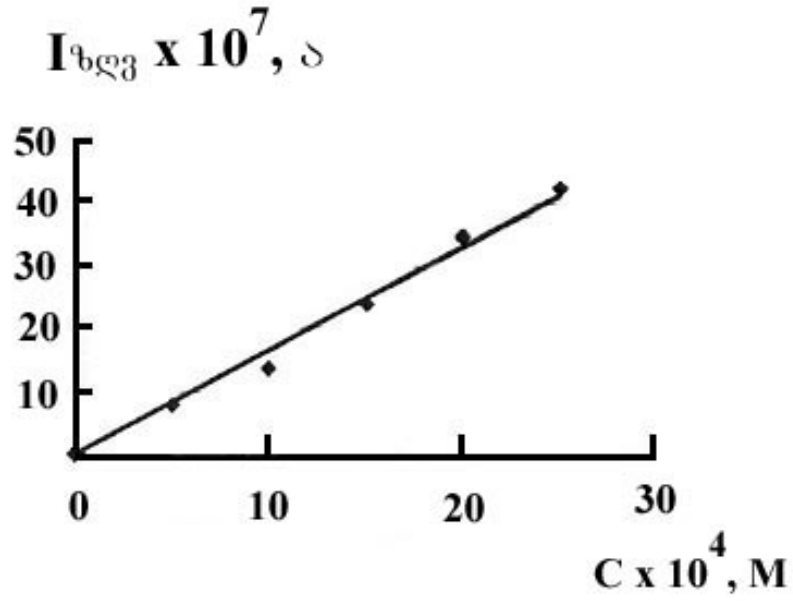
ვინაიდან მომხმარებელს მიეწოდება ტრამადოლის ორი სხვადასხვა წამალფორმა, ამიტომ ანალიზისათვის გამოყენებული იქნა ტრამადოლის ამპულა – 100 მგ/მლ–ში (სითხის სახით) და კაფსულა 1კაფ.= 50 მგ (ფხვნილის სახით).



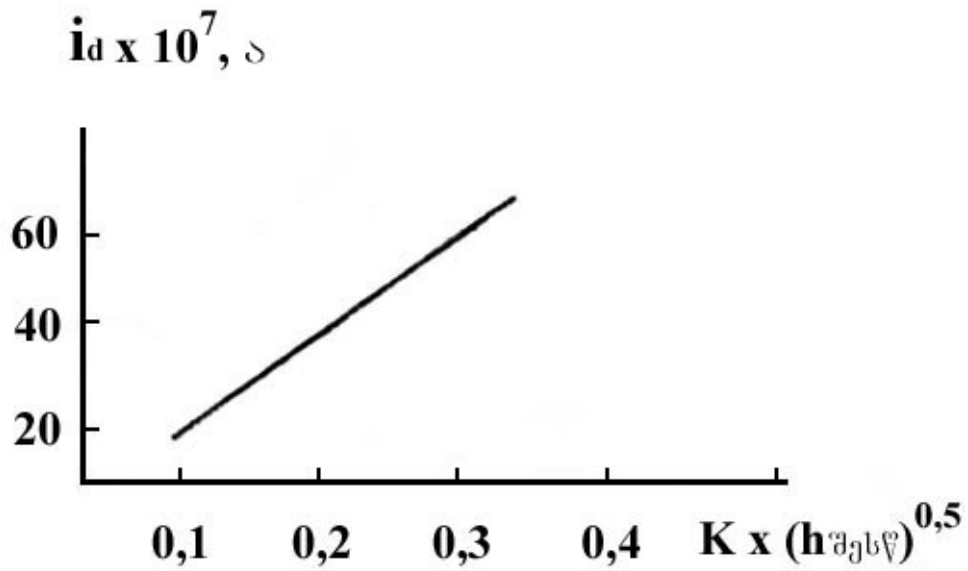
ნახ. 55. ტრამადოლის (ამპულის) პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება 0,1 M KCl-ის ფონზე წყალში: 1 – ფონი $-0,1 \text{ M KCl}$; 2 – $1 \cdot 10^{-5}$; 3 – $5 \cdot 10^{-5}$; 4 – $1 \cdot 10^{-4}$



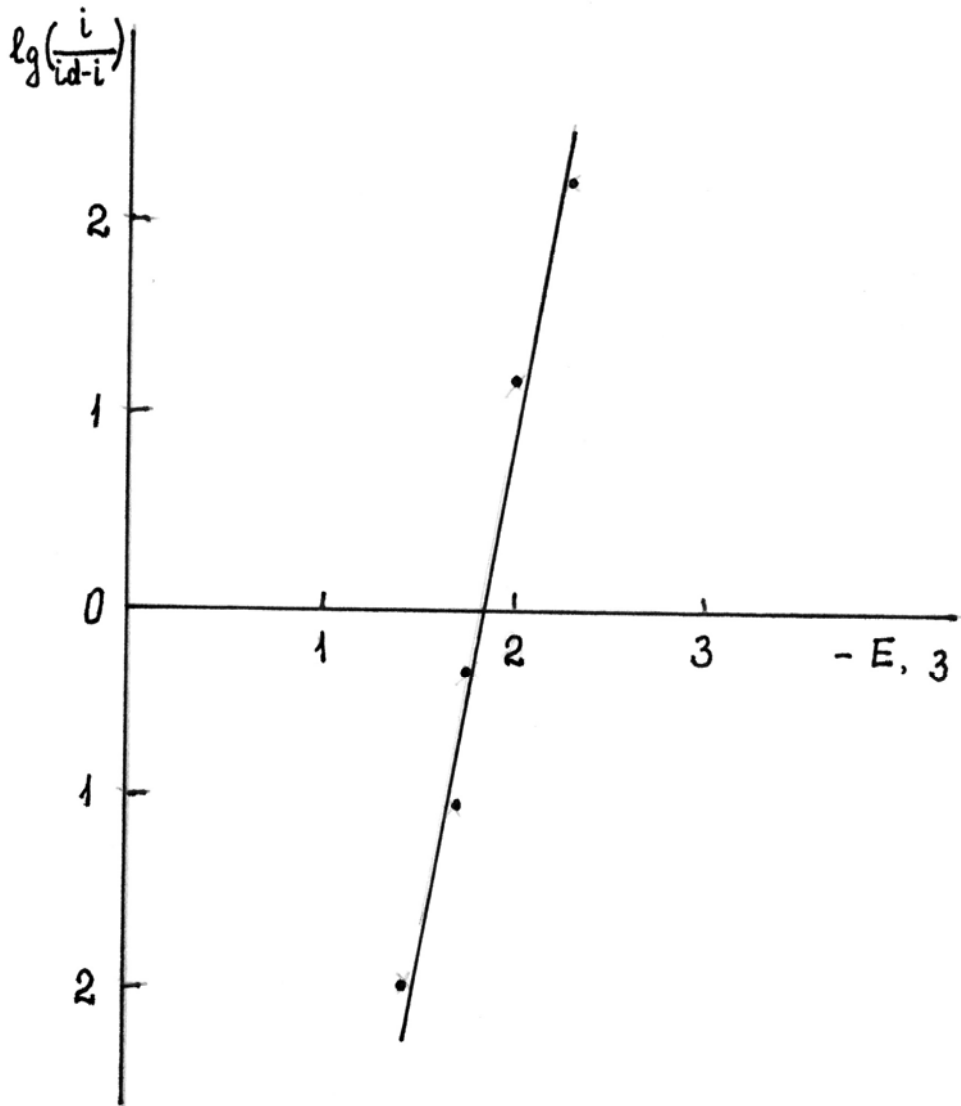
ნახ. 56. ტრამადოლის (ფხვნილი) პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება 0,1 M KCl-ის ფონზე წყალში: 1 – ფონი $-0,1 \text{ M KCl}$; 2 – $1 \cdot 10^{-5}$; 3 – $5 \cdot 10^{-5}$; 4 – $1 \cdot 10^{-4}$



ნახ. 57. ტრამადოლის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო გრაფიკი.



ნახ. 58. $i_d/K(h_{შესწ})^{0,5}$ დამოკიდებულების გრაფიკი.



ნახ. 59. ტრამატოლის $\left(\lg \frac{i}{i_d - i}, -E, 3\right)$ დამოკიდებულების გრაფიკი.

ნახ. 55-ზე მოცემულია ამპულის სახით არსებული ტრამადოლის პოლაროგრაფიული აღდგენის სურათი 0,1 M KCL-ის ფონზე. როგორც ნახაზიდან ჩანს, ტრამადოლი პოლაროგრაფიულად აქტიურია და მიიღება ერთტალღიანი პოლაროგრამები ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1,85$ ვ, ნაჯერი კალომელის ელექტროდის მიმართ. ზღვრული დენის მნიშვნელობა პირდაპირპროპორციულია კონცენტრაციის, რის საფუძველზეც აგებული იქნა საკალიბრო მრუდი – დენის ძალის დამოკიდებულება კონცენტრაციისაგან, რაც წარმოდგენილია ნახ. 57-ზე. აღსანიშნავია, რომ პირდაპირპროპორციულობა შენარჩუნებულია კონცენტრაციის გარკვეულ ზღვრამდე, სახელდობრ, $c > 1 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ - ირღვევა პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება და თანდათან მცირდება ზღვრული დენის ზრდა. ამრიგად, ამპულის სახით არსებული ტრამადოლის რაოდენობრივი განსაზღვრა პოლაროგრაფიულად შესაძლებელია $c = 1 \cdot 10^{-6} \div 1 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ ფარგლებში.

ნახ. 56-ზე მოყვანილია ფხვნილის სახით არსებული ტრამადოლის პოლაროგრამები. ამ შემთხვევაში საჭირო აღმოჩნდა ისეთი ფონის შერჩევა, რომელიც იმუხტება მაქსიმალურად უარყოფით პოტენციალზე. ასეთი არის ტეტრაბუთილამონიუმის იოდიდი. ამ ფონზე ტრამადოლის ფხვნილი იძლევა ორსაფეხურიან პოლაროგრამას ნახევარტალღის პოტენციალებით $E_{1/2} = -2,07$ ვ და $E_{1/2} = -2,23$ ვ. ვინაიდან მეორე ტალღა გამოსახულია უფრო მკაფიოდ, ტრამადოლის რაოდენობის განსაზღვრას ვაწარმოებდით მეორე ტალღის მიხედვით. ტრამადოლის სხვადასხვა წამალფორმებისათვის განსხვავებული პოლაროგრაფიული სურათი გამოწვეული უნდა

იყოს ფხვნილში შემავსებლების არსებობით. რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის აქაც არსებობს ზედა ზღვარი იგივე კონცენტრაციულ ზღვრებში.

პოლაროგრაფიული ტალღის ანალიზი ვაწარმოებთ ამჟღადის სახით არსებული ტრამადოლის მიხედვით ნახ. 58. ავადგეთ დამოკიდებულება $I_d = h_{\text{ფეს}}^{1/2}$, რომელსაც აქვს წრფივი ფორმა.

როგორც ნახ. 58-ზე მოტანილი დამოკიდებულებიდან ჩანს, ზღვრული დენის მნიშვნელობა პირდაპირპროპორციულად იცვლება ვერცხლისწყლის სვეტის შესწორებული სიმაღლიდან კვადრატული ფესვისა, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ პოლაროგრამას აქვს დიფუზიური ხასიათი.

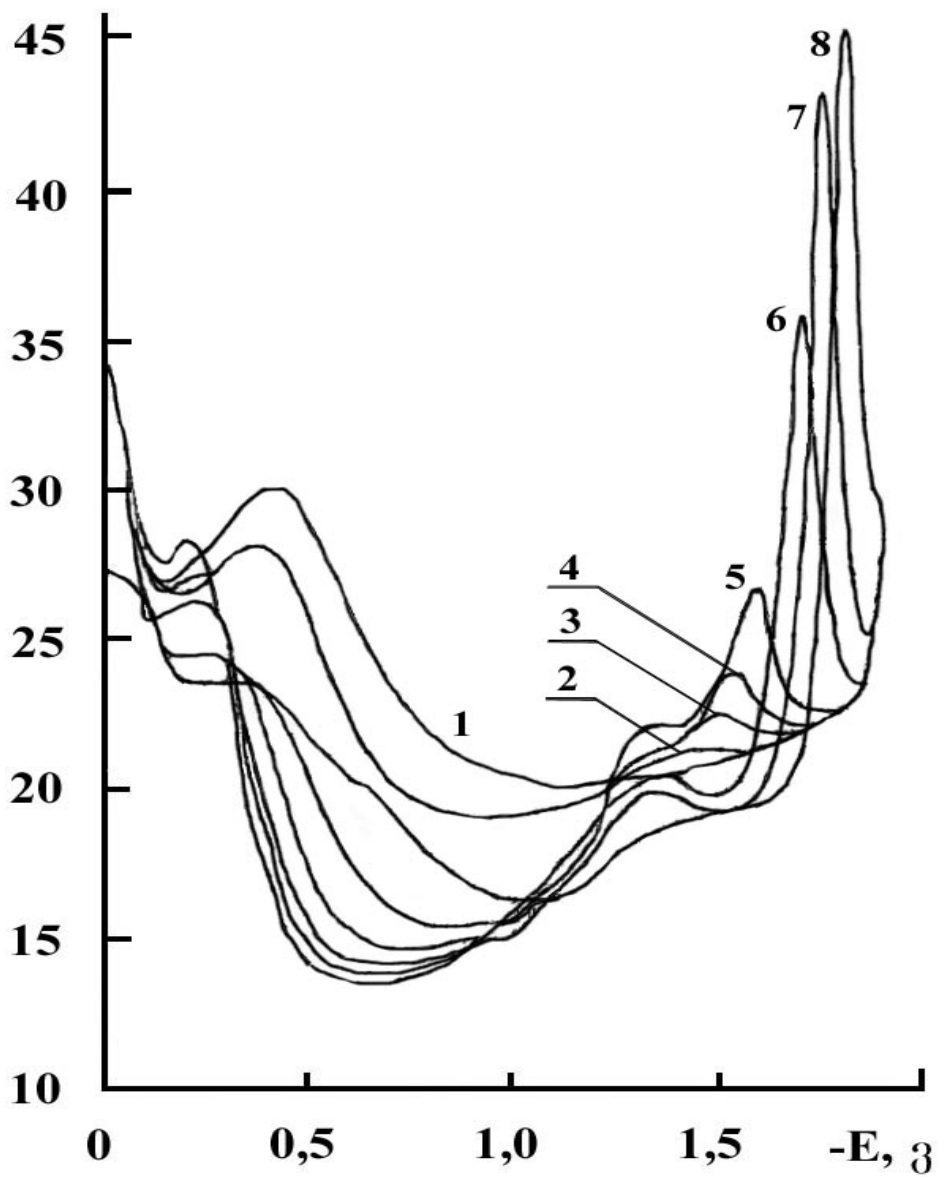
ჩვენს მიერ აგებული იქნა $\lg I/(I_d - I), E$ - დამოკიდებულება, რაც მოტანილია ნახ. 59-ზე. მიიღება სწორი ხაზი, რომლის გადაკვეთის წერტილი აბსცისასთან $\lg I/(I_d - I) = 0$ შეესაბამება $E_{1/2} = -1,83$ ვ ზუსტ მნიშვნელობას, ხოლო დახრა მიუთითებს პროცესის შეუქცევადობაზე.

ტრამადოლის პოლაროგრაფიული ქცევის აღწერილი სურათი (კერძოდ, კონცენტრაციის ზრდით პირდაპირპროპორციულობის დარღვევა), სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს დეპოლარიზატორში შემავალი ნაერთების ადსორბციული უნარით. ამისათვის შესწავლილი იქნა ტრამადოლის (ამჟღად) ადსორბციული უნარი დიფერენციალური ტევადობის მრუდების გადაღებით ვერცხლისწყალ/ხსნარის გამყოფ საზღვარზე.

როგორც ნახ. 60-დან ჩანს, ტრამადოლის პირველი ულუფები იწვევენ ტევადობის მკვეთრ შემცირებას, რაც ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებს მის ადსორბციულ ბუნებაზე, ხოლო $5 \cdot 10^{-3}$ მოლი/ლ

კონცენტრაციაზე ხდება ელექტროდის ზედაპირის სრული დაფარვა ადსორბციული ნაწილაკებით, რაც იწვევს მინიმუმში მრუდების ერთმანეთზე დამთხვევას. C,E-მრუდები შემოსაზღვრულია მკვეთრად გამოსახული კათოდური პიკებით, რომელთა სიმაღლე დამოკიდებულია ტრამადოლის კონცენტრაციაზე. ელექტროდის მაღალი

C, მკფ/სმ²



ნახ. 60. გრამადოლის დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 0,5 M NaClO_4 -ის ფონზე წყალში: 1 – ფონი; 2 – $1 \cdot 10^{-3}$; 3 – $3 \cdot 10^{-3}$; 4 – $5 \cdot 10^{-3}$; 5 – $1 \cdot 10^{-2}$; 6 – $3 \cdot 10^{-2}$; 7 – $5 \cdot 10^{-2}$; 8 – $1 \cdot 10^{-1}$

კათოდური პოლარიზაციის დროს ($E > -1.6$ ვ) ტრამადოლის შემცველი მრუდები ემთხვევა ფონის მრუდს, რაც ადასტურებს კათოდური პიკების ადსორბციულ-დესორბციულ ბუნებას და ელექტროდის ზედაპირიდან ადსორბირებული მოლეკულების სრულ დესორბციას.

ამრიგად, სავარაუდოა, რომ ტრამადოლის მოლეკულების ადსორბირება ხდება ელექტროქიმიურად არამომგებიან მდგომარეობაში. ტრამადოლის დესორბციას ადგილი აქვს -1.6 ვ-ზე და პოტენციალის უფრო უარყოფით მნიშვნელობაზე ხდება მისი ელექტროქიმიური აღდგენა, რაც იძლევა შეუქცევადი ხასიათის, დიფუზიურ პოლაროგრამებს.

4.2. დიმედროლი

დიმედროლი არის ანტიჰისტამინური პრეპარატი, რომელიც ძირითადად გამოიყენება ალერგიული დაავადებების სამკურნალოდ. მისი ქიმიური სახელწოდებაა ბენზოჰიდროლის β -დიმეთილ-ამინოეთილის ეთერი.

დიმედროლი აღმოჩნდა პოლაროგრაფიულად არააქტიური ისეთ ნეიტრალურ ფონზე, როგორცაა $0,1$ M LiCl. დიმედროლის ანალიზისათვის საჭირო აღმოჩნდა ისეთი ფონის შერჩევა, რომელიც საგრძნობლად გაზრდიდა მოქმედების არეს.

დიმედროლი პოლაროგრაფიულად აღდგება 0.1 M TBAI ფონზე რაც მოტანილია ნახ. 61-ზე. როგორც ნახაზიდან ჩანს, მიიღება პოლაროგრამები ნახევარტალის პოტენციალით $E_{1/2} = -2.37$ ვ და ზღვრული დენის სიდიდე პირდაპირპროპორციულია დიმედროლის

კონცენტრაციისა საკმაოდ ფართო ზღვრებში ($5 \cdot 10^{-6} \div 1 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ). ეს საკალიბრო მრუდის აგების და შესაბამისად, დიმედროლის რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალებას გვაძლევს (ნახ. 61). პოლაროგრამის ფორმა, რომელიც საკმაოდ გაჭიმულია აბსცისის ღერძის გასწვრივ და ნახევარტალღის პოტენციალის ასეთი უარყოფითი მნიშვნელობა უნდა მიუთითებდეს ელექტროდული პროცესის შეუქცევადობაზე. ზღვრული დენის მნიშვნელობის დამოკიდებულება $i_{\text{ფეს}}$ კვადრატული ფესვიდან არის სწორხაზოვანი, რაც ადასტურებს პოლაროგრამების დიფუზიურ ბუნებას.

ამრიგად, დიმედროლის ელექტროქიმიური აღდგენის პროცესი არის შეუქცევადი და დიფუზიური.

დიმედროლის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის საკალიბრო მრუდი მოყვანილია ნახ. 62-ზე.

როგორც ნახ. 61-დან ჩანს, დეპოლარიზატორის კონცენტრაციის ზრდით ჩნდება წინატალღა, სავარაუდოდ ადსორბციული ბუნების. ამ ტალღის ნახევარტალღის პოტენციალია $E_{1/2} = -1,85$ ვ.

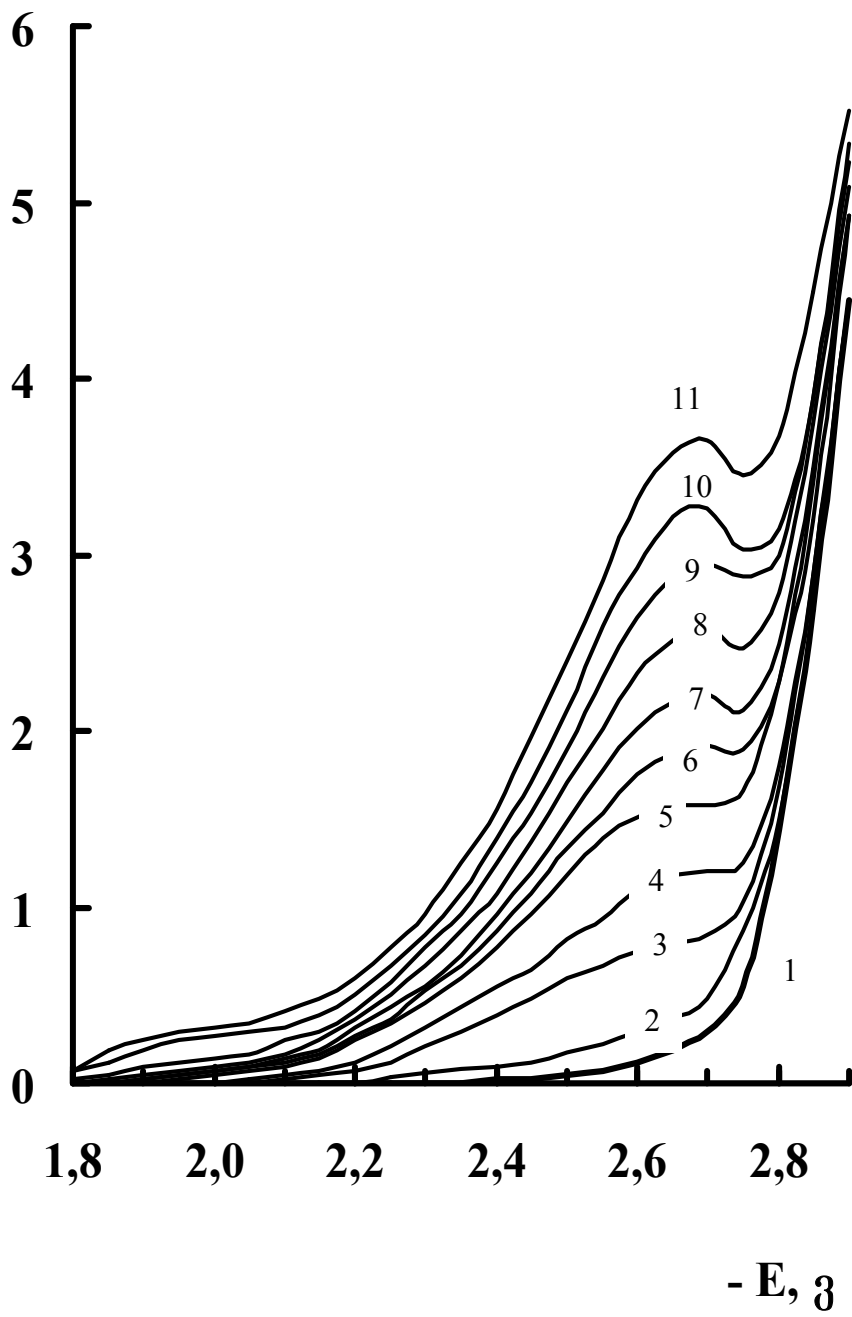
უფრო სრულყოფილი სურათის მისაღებად, შესწავლილი იქნა დიმედროლის ადსორბციული სურათი ვერცხლისწყალ/ხსნარის გამყოფ ზედაპირზე.

როგორც ნახ. 63-დან ჩანს, დიმედროლს, ისევე როგორც ჩვენს მიერ შესწავლილ პრეპარატებს, გააჩნია მაღალი ადსორბციის უნარი.

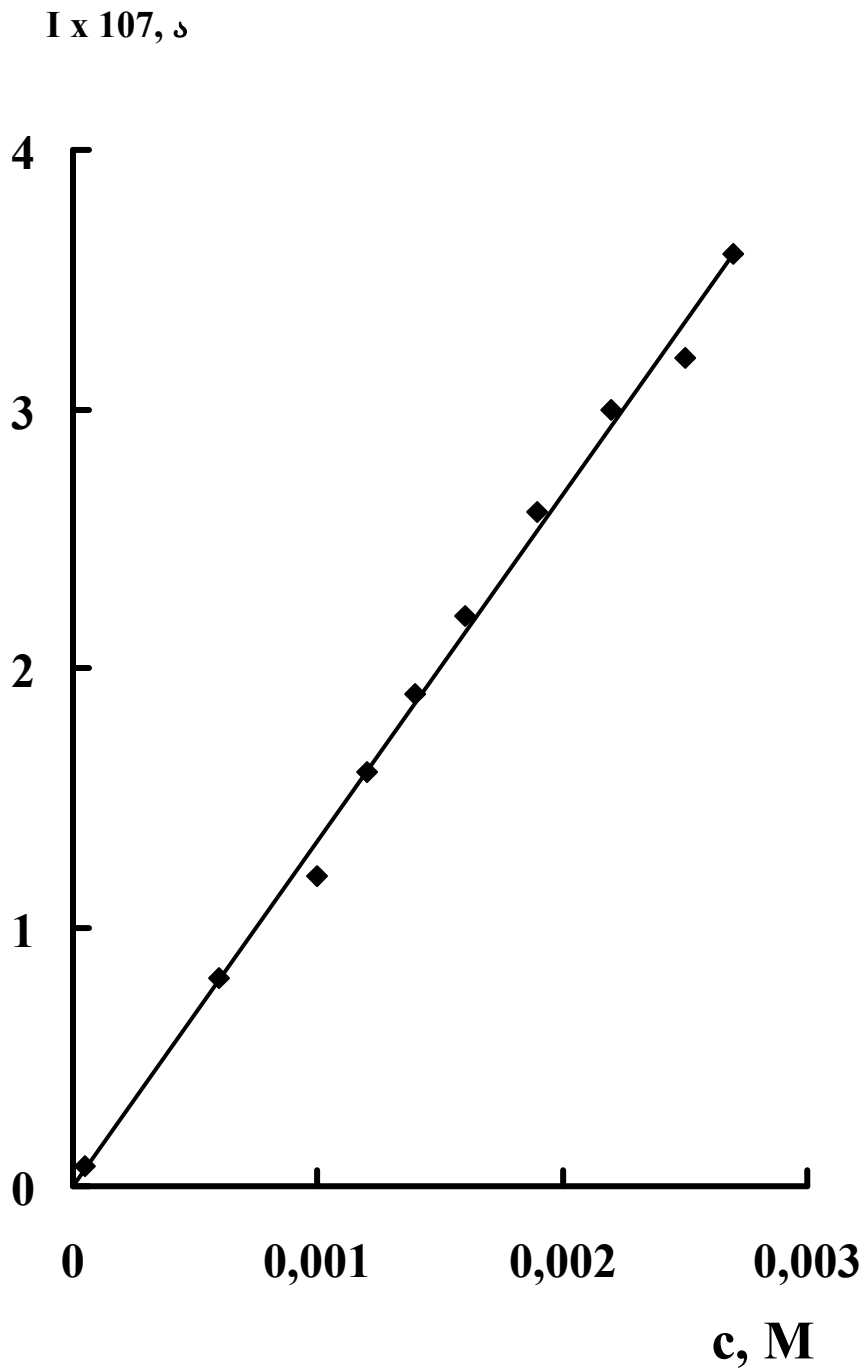
დიმედროლის ელექტროქიმიური პასიურობა ~ -2.0 ვ პოტენციალამდე, მიუხედავად მისი მაღალი ადსორბციული თვისებისა, განპირობებული უნდა იყოს შემდეგით: დიმედროლის დიდი ორგანული მოლეკულა ადვილად უახლოვდება რა ელექტროდის

ზედაპირს, ისეთნაირად არის ორიენტირებული, რომ უზრუნველყოფს რა მინიმალურ ვან-დერ-ვაალსის ურთიერთქმედებას ზედაპირთან, ენერგეტიკულად სრულიად არამომგებიანია ელექტროქიმიური აქტის განსახორციელებლად; ანუ ადსორბირებული მოლეკულის აქტიური ცენტრი საგრძნობლად დაშორებულია ელექტროდის ზედაპირიდან. სავარაუდოა, რომ დიმედროლის მოლეკულაში არსებული ორი

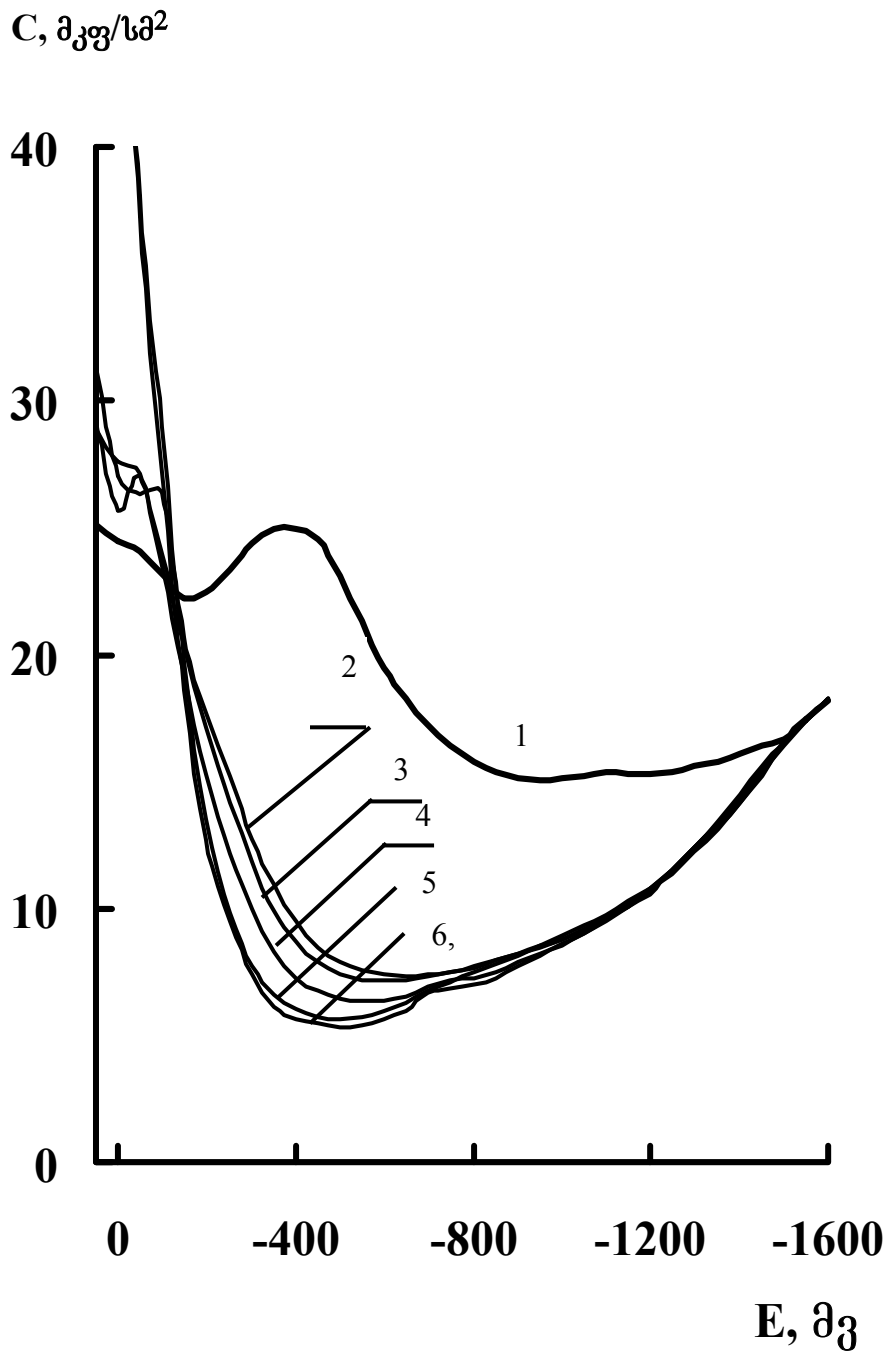
$I \times 10^7, \text{A}$



ნახ. 61. დიეთეროლის პოლაროგრამა



ნახ. 62. დიმედროლის საკალიბრო მრუდი



ნახ. 63. დიმედროლის დიფერენციალური ტევადობის მრუდები

ბენზოლის ბირთვის π -ელექტრონული ბმები ძლიერ ურთიერთქმედებენ ელექტროდის ზედაპირთან ნულოვანი მუხტის მქონე წერტილიდან უფრო დადებით პოტენციალებზე, ანუ დიმედროლის მოლეკულა ელექტროდის ზედაპირისაკენ ორიენტირებულია ბენზოლის ბირთვებით.

ადსორბირებული ნაწილაკების ურთიერთმიზიდულობა, რასაც ხშირად აქვს ადგილი დიდი ორგანული მოლეკულების შემთხვევაში, იწვევს ელექტროდის ზედაპირის სრულ დაფარვას მკვრივი ადსორბირებული აკით, რაც თავის მხრივ, სრულიად გამორიცხავს მოლეკულის ელექტროქიმიურად მომგებიან ორიენტაციას. უარყოფითი პოტენციალის ზრდით ადსორბციის ხარისხი კლებულობს, ადსორბციული აკი ირღვევა და დაახლოვებით -1.8 ვ-ზე შესაძლებელი ხდება ადსორბირებული მოლეკულების პერეორიენტაცია. ამ დროს დიფერენციალური ტევადობის მრუდზე ადგილი აქვს დენის მკვეთრ ზრდას, რაც თავის მხრივ, მიუთითებს აკის სრულ რღვევაზე და დეპოლარიზატორის აღდგენის შესაძლებლობაზე.

-2.0 ვ პოტენციალის შემდეგ დიმედროლის მოლეკულა საწინააღმდეგო ბოლოთი უახლოვდება ელექტროდს დიფუზიურად და ხდება მისი დეპოლარიზაცია, რაც ნათლად ჩანს პოლაროგრაფიული მონაცემებიდან

ამრიგად, შემუშავებული იქნა პრეპარატ დიმედროლის პოლაროგრაფიული აღდგენის ოპტიმალური პირობები, რაც მისი როგორც თვისობრივი, ისე რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალებას იძლევა.

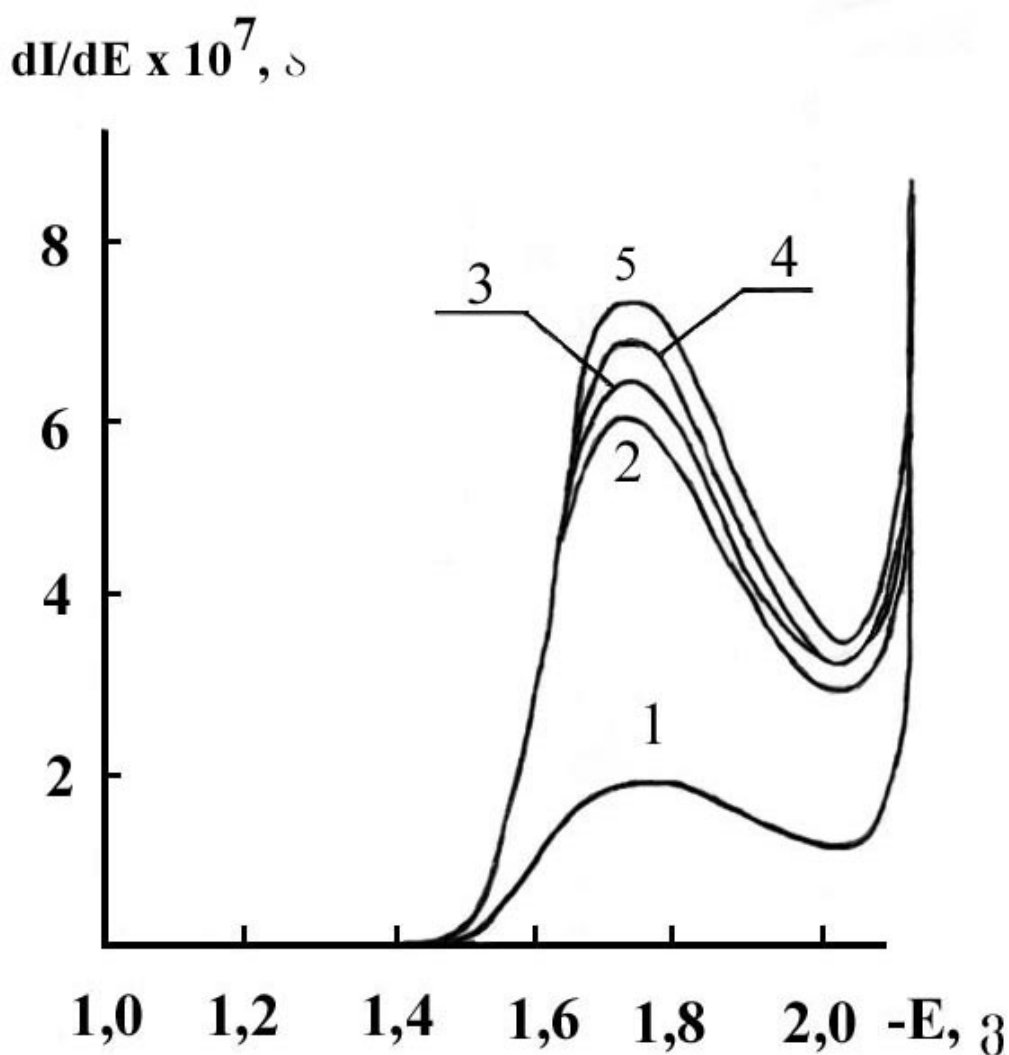
4.3. ციკლოდოლი.

ციკლოდოლი მედიცინაში გამოიყენება პარკინსონიზმის და ლიტლის დაავადების სამკურნალოდ. ვინაიდან ამ პრეპარატის დოზის გადაჭარბება იწვევს ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციების დარღვევას, ამიტომ ამ შემთხვევაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სწრაფი ანალიზის მეთოდის შემუშავება. ციკლოდოლის ქიმიური სახელწოდებაა 1-ფენილ-1-ციკლოჰექსან-3(N-პიპერიდინო)-1-პროპანოლის ჰიდროქლორიდი.

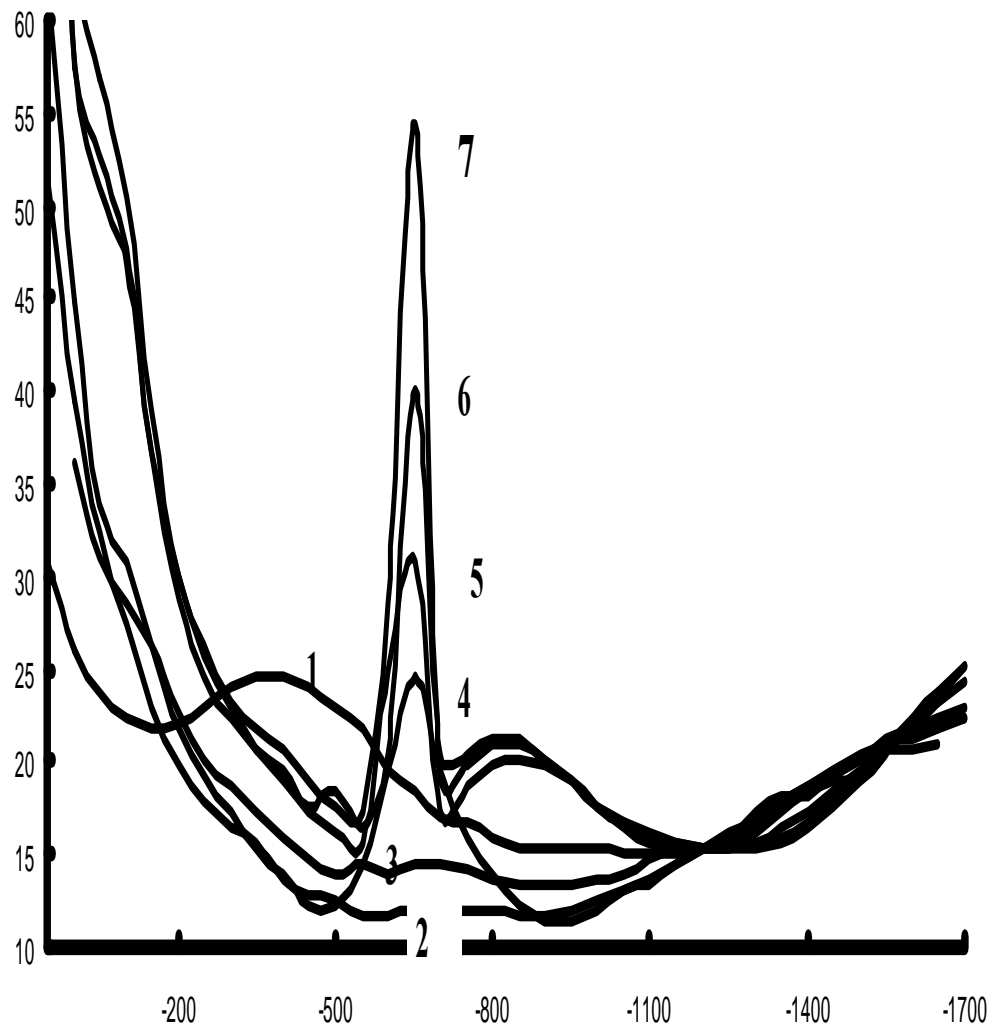
დადგინდა, რომ ციკლოდოლი პოლაროგრაფიულად აღდგება 0.1M TBAI-ის ფონზე ნახევარტალის პოტენციალით $E_{1/2} = -1.9$ ვ. როგორც ნახ. 64-დან ჩანს, ციკლოდოლის კონცენტრაციის ზრდით გარკვეულ მნიშვნელობამდე ზღვრული დენი პირდაპირ-პროპორციულად იზრდება, ხოლო შემდგომი ზრდით $c \geq 5 \cdot 10^{-3}$ მოლი/ლ ზღვრული დენის სიდიდე მკვეთრად მცირდება.

ციკლოდოლის დიფერენციალური ტევადობის პოტენციალისაგან დამოკიდებულების გაზომვის შედეგები მოცემულია ნახ. 65-ზე. C,E-მრუდების განლაგება ნათლად მიუთითებს, რომ ციკლოდოლს გააჩნია ადსორბციის უნარი, მაგრამ ისე განლაგდება ელექტროდის ზედაპირზე, რომ გამორიცხავს ელექტროქიმიურ რეაქციას მიუხედავად იმისა, რომ დაახლოებით -0.7 ვ პოტენციალის მნიშვნელობაზე ადგილი აქვს მისი ორიენტაციის მკვეთრ ცვლილებას. ამაზე მიუთითებს ნახ. 65-ზე ტევადობის მნიშვნელობის მკვეთრი ცვლილება.

ამრიგად, ციკლოდოლის განსაზღვრა პოლაროგრაფიულად შესაძლებელია კონცენტრაციის $c = 1 \cdot 10^{-7} \div 1 \cdot 10^{-3}$ მოლი/ლ ზღვრებში. ამ კონცენტრაციებზე ციკლოდოლი განიმუხტება დიფუზიურ რეჟიმში და შეუქცევადად, ხოლო კონცენტრაციის შემდგომი ზრდით ხდება



ნახ. 64. ციკლოდოლის პოლაროგრაფიული აღდგენა 0,1 M LiCl-ის წყალხსნარებისაგან: 1- ფონი; 2 - $1 \cdot 10^{-3}$; 3 - $3 \cdot 10^{-3}$; 4 - $5 \cdot 10^{-3}$; 5 - $1 \cdot 10^{-2}$



ნახ. 65. ციკლოდოლის დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 0,5 M NaClO₄-ის ფონზე წყალში: 1 – ფონი; 2 – $1 \cdot 10^{-3}$; 3 – $3 \cdot 10^{-3}$; 4 – $5 \cdot 10^{-3}$; 5 – $1 \cdot 10^{-2}$; 6 – $3 \cdot 10^{-2}$; 7 – $5 \cdot 10^{-2}$

რეაქციის სიჩქარის მკვეთრი დაცემა, რაც განპირობებულია ელექტროქიმიური პროცესის თვითინჰიბირებით.

4.4. ფენაზეპამი

ფსიქოტროპული პრეპარატი ფენაზეპამი ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით წარმოადგენს 7-ბრომ-5-(ორთო-ქლორ-ფენილ)-1-3-დიჰიდრო-2H-1,4-ბენზოდიან-2-ონს.

ფენაზეპამი ნეიტრალურ არეში აღმოჩნდა პოლაროგრაფიულად არააქტიური. ჩვენს მიერ შემუშავებული იქნა ფენაზეპამის პოლაროგრაფიულად განსაზღვრის არაპირდაპირი მეთოდი, კერძოდ პოლაროგრაფირებას ვახდენდით ღვინის მჟავა ბუფერისა და ლითიუმის ქლორიდის ნარევი (1 : 9 შეფარდებით) (ნახ. 66). მრუდი 1 შეესაბამება წყალბადის ტალღის აღდგენას ამ ნარევიდან. მრუდები 2-8 შეესაბამება ფენაზეპამის სხვადასხვა რაოდენობის დანამატებს. აღმოჩნდა, რომ ფენაზეპამის დანამატები მისი კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულად ამცირებენ წყალბადის ზღვრული დენის მნიშვნელობას. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით აგებული იქნა საკალიბრო მრუდი ΔI ზღვრულსა და ფენაზეპამის კონცენტრაციას შორის (ნახ. 67), რომლის მეშვეობით ხორციელდებოდა ფენაზეპამის რაოდენობრივი განსაზღვრა. ამ შემთხვევაში შესაძლებელია ფენაზეპამის განსაზღვრა კონცენტრაციის $c = 5 \cdot 10^{-6} \div 5 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ ზღვრებში.

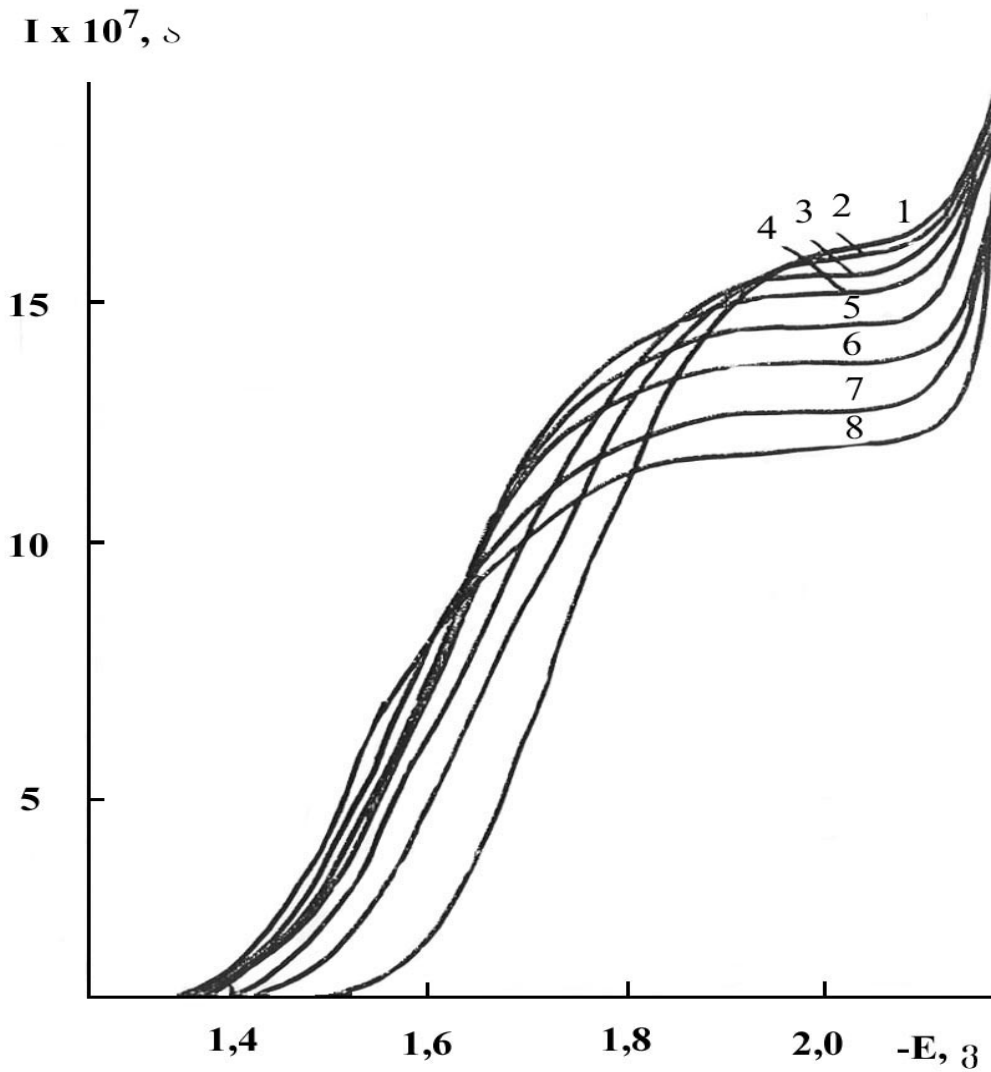
წყალბადის ტალღის ზღვრული დენის შემცირება ფენაზეპამის გავლენით სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს ამ უკანასკნელით ელექტროდული პროცესის ინჰიბირებით.

ელექტროქიმიაში ფართოდ არის ცნობილი შემთხვევები, როდესაც ხსნარში არსებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები, რომლებიც არ მონაწილეობენ ელექტროქიმიურ რეაქციაში, მაგრამ ადსორბირდებიან რა ელექტროდის ზედაპირზე, ამცირებენ ელექტროქიმიური რეაქციის სიჩქარეს.

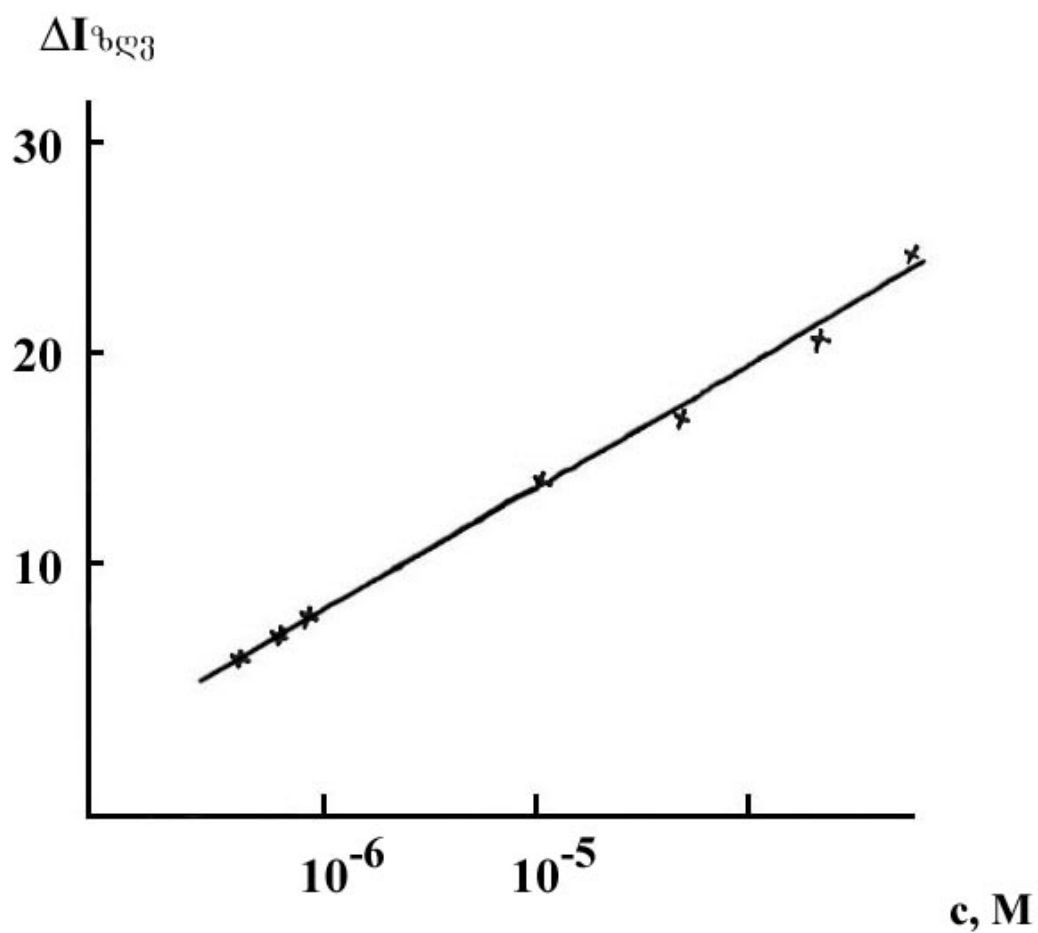
პირველად ასეთი შემთხვევა აღწერეს კოლტჰოფმა და ბრაუნმა [149,151,152] ცისტინის ელექტროქიმიური აღდგენის დროს ვერცხლისწყლის მწვეთავ ელექტროდზე შემდეგი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების შეყვანისას ხსნარში: თიმოლი, ქაფური, ჟელატინი და მეთილის ლურჯი. მას შემდეგ ჩატარდა მთელი რიგი სამუშაოებისა, რომლებშიც აღწერილია ელექტროქიმიური რეაქციის ინჰიბირება, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ზედაპირზე ადსორბციის შედეგად [151,152,153].

ამ ავტორების მიერ ასეთი შემთხვევები ახსნილია ელექტროდზე ადსორბირებული აპკის წარმოქმნით, რომელიც, თავის მხრივ, აძნელებს ელექტროდის ზედაპირთან დეპოლარიზატორის მისვლას და შესაბამისად ელექტრონის გადასვლას. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მოქმედებას ადგილი აქვს მხოლოდ პოტენციალთა გარკვეულ უბანში და რეაქციის დამუხრუჭება მცირდება რაც უფრო ვმორდებით ამ ნივთიერებისათვის მაქსიმალური ადსორბციის პოტენციალს.

ცნობილია, რომ ერთი და იგივე ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება სხვადასხვანაირად მოქმედებს სხვადასხვა ელექტროქიმიურ პროცესზე. ეს დაკავშირებულია, ერთის მხრივ, იმასთან, რომ ელექტროქიმიური რეაქციები მიმდინარეობენ სხვადასხვა პოტენციალებზე და ბუნებრივია განსხვავებულია ადსორბცია და შესაბამისად, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების დამამუხრუჭებელი მოქმედებაც; მეორეს მხრივ, ერთი და იგივე ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ადსორბციული აპკის შელწევადობა განსხვავებულია სხვადასხვა დეპოლარიზატორისათვის.

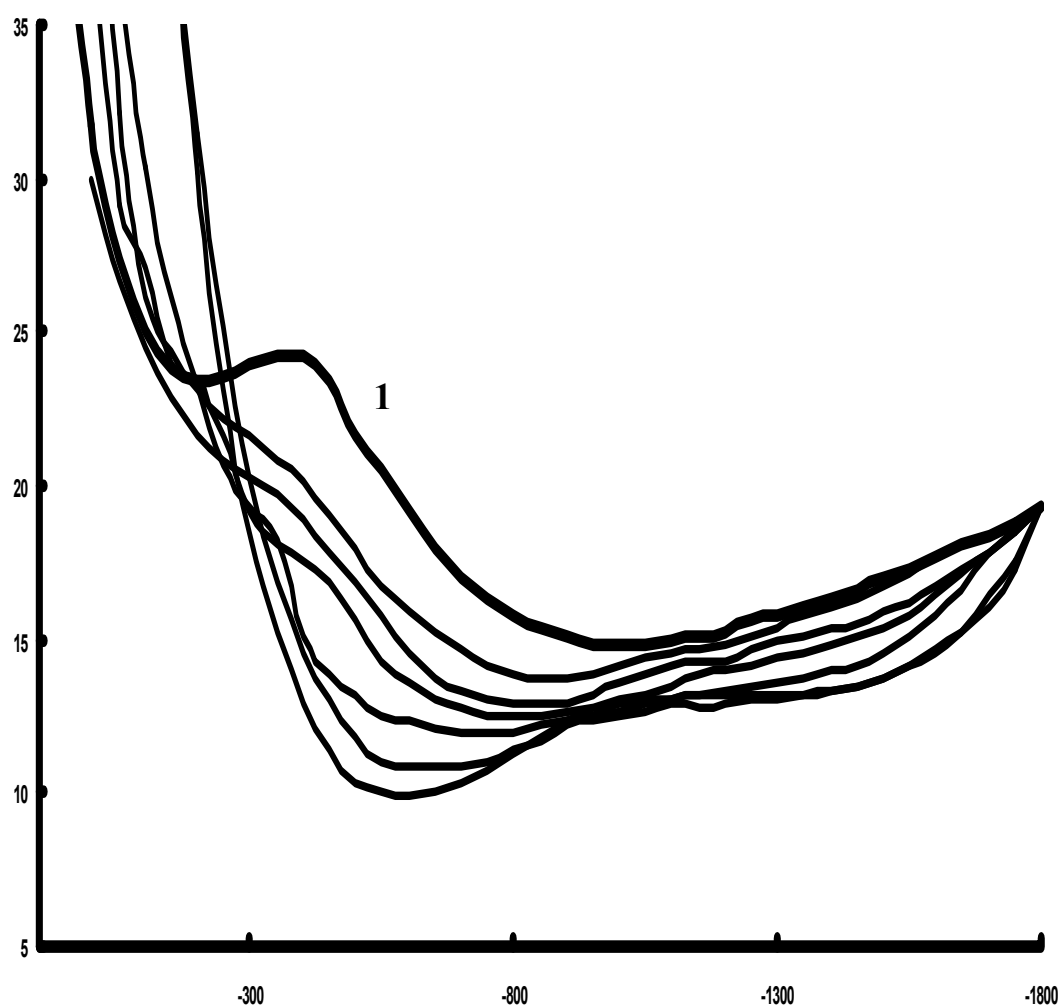


ნახ. 66. ფენაზეპამის პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება ღვინის მჟავა ბუფერის და 0,1 M LiCl (1 : 9) ნარევის ფონზე: 1 – ფონი; 2 – $1,1 \cdot 10^{-5}$; 3 – $2,2 \cdot 10^{-5}$; 4 – $3,2 \cdot 10^{-5}$; 5 – $5,2 \cdot 10^{-5}$; 6 – $7 \cdot 10^{-5}$; 7 – $8,7 \cdot 10^{-5}$; 8 – $1 \cdot 10^{-4}$ M.



ნახ. 67. ფენაზეპამის პოლაოგრაფიული აღდგენის საკალიბრო გრაფიკი.

$C, \text{მკგ/სმ}^2$



ნახ. 68. ფენაზეპამის დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 0,5 M NaClO_4 -ის ფონზე წყალში: 1 – ფონი; 2 – $1 \cdot 10^{-3}$; 3 – $3 \cdot 10^{-3}$; 4 – $5 \cdot 10^{-3}$; 5 – $1 \cdot 10^{-2}$; 6 – $3 \cdot 10^{-2}$; 7 – $5 \cdot 10^{-2}$; 8 – $1 \cdot 10^{-1}$

ელექტროქიმიურ პროცესზე ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მაინჰიბირებელი მოქმედება დამოკიდებულია ელექტროდის ზედაპირის დაფარვის ხარისხზე, რომელიც თავის მხრივ განისაზღვრება ამ ნივთიერების კონცენტრაციით ხსნარის მოცულობაში და მათი ელექტროდის ზედაპირთან მისვლის სიჩქარით.

იმისათვის, რომ დაგვეჩვენა კავშირი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მაინჰიბირებელ მოქმედებასა და ზედაპირულად ადსორბირების უნარს შორის, საჭიროდ ჩავთვალეთ პოლაროგრაფიული და იმპედანსური მონაცემების შეჯერება.

ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა ფენაზეპამის ადსორბციული უნარი ვერცხლისწყალ/ხსნარის გამყოფ საზღვარზე დიფერენციალური ტევადობის გადაღების მეთოდით. ნახ. 68-ზე მოცემულია C,E-მრუდები 0,5 M NaClO₄ –ის ფონზე წყალხსნარში. ფენაზეპამის კონცენტრაციის ზრდა იწვევს პროპორციულად ტევადობის შემცირებას, რაც ცალსახად მიუთითებს მის ადსორბციულ უნარზე. აღსანიშნავია, რომ C,E-მრუდებზე არ აღინიშნება ადსორბციულ-დესორბციული პიკები; სავარაუდოა, რომ დადებითი პოტენციალების დროს ხდება ამ ნივთიერებაში შემავალი ბენზოლის ბირთვის π-ელექტრონული ურთიერთქმედება ელექტროდის ზედაპირთან. კათოდური პოლარიზაციის ზრდით ხდება ადსორბირებული მოლეკულების ორიენტაციის ცვლილება ბრტყელიდან დახრილისაკენ, რაც შესაბამისად იწვევს ორმაგი შრის შემონაფენებს შორის მანძილის ზრდას და შესაბამისად ტევადობის შემცირებას. ეს ნათლად ჩანს ნახ.

68-ზე $-0.5 \div -0.6$ ვ-ზე. დაახლოვებით -1.8 ვ-ზე მრუდები მკვეთრი ცვლილების გარეშე ემთხვევა ფონის მრუდს.

მიღებული ადსორბციული სურათი კარგ შესაბამისობაშია პოლაროგრაფიულ მონაცემებთან, რომელთა დროსაც ადგილი აქვს წყალბადის ელექტროაღდგენის რეაქციის სიჩქარის შემცირებას ორგანული მოლეკულის ადსორბციის გამო.

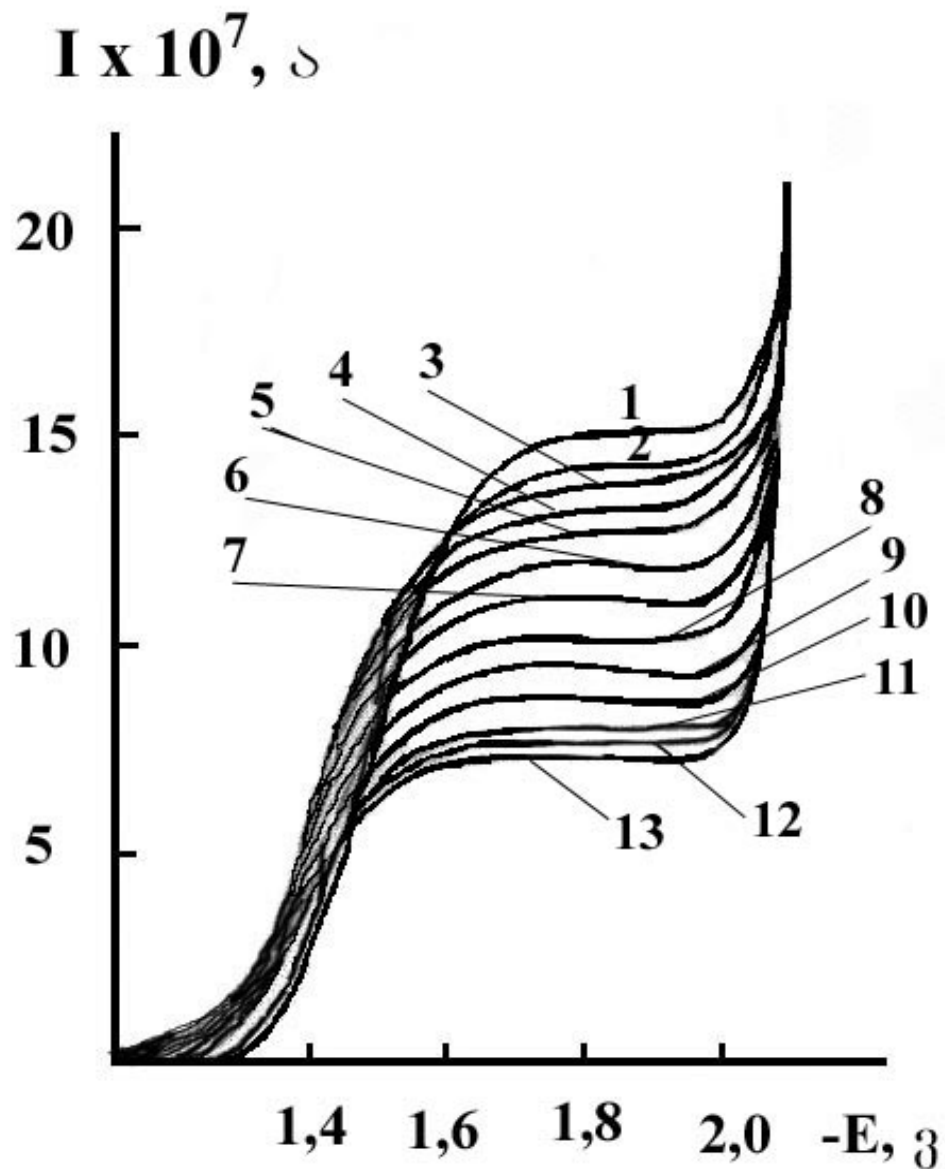
ამრიგად, შემუშავებული იქნა ფენაზეპამის პოლაროგრაფიულად განსაზღვრის არაპირდაპირი მეთოდი კონცენტრაციის საკმაოდ ფართო ზღვრებში $c = 5 \cdot 10^{-6} \div 5 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ.

4.5. ნიტრაზეპამი

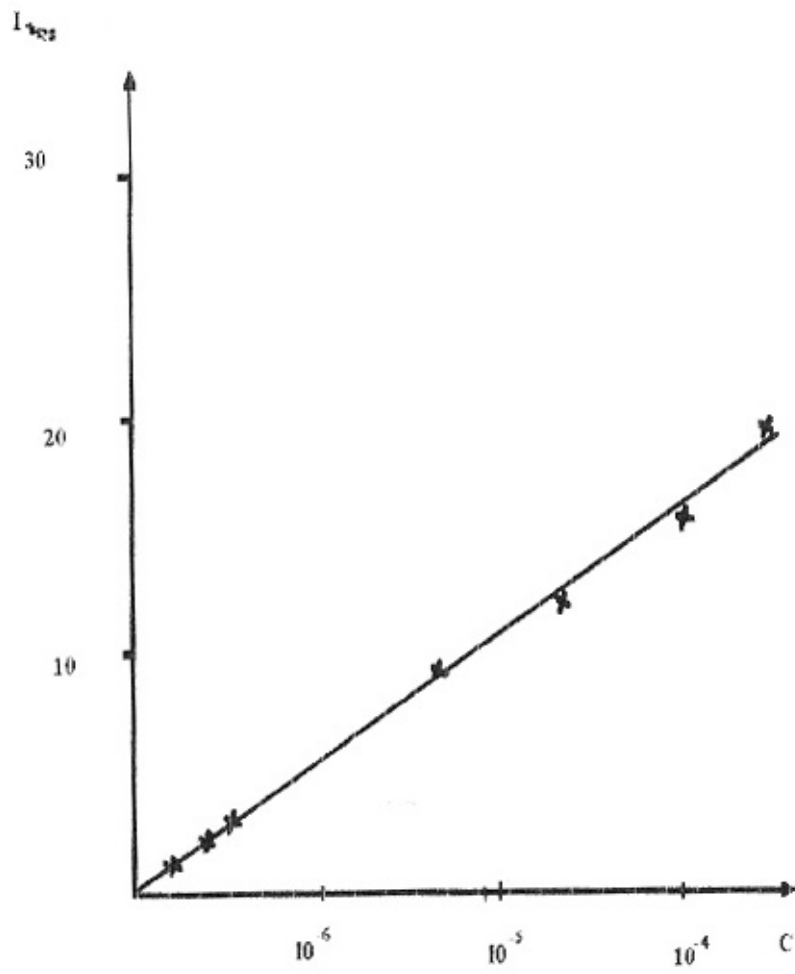
ნიტრაზეპამი წარმოადგენს 7-ნიტრო-2,3 დიჰიდრო-5-ფენილ-1H-1,4 ბენზოდიაზეპინ 2-ონს.

ნიტრაზეპამიც, მსგავსად ფენაზეპამისა ნეიტრალურ არეში (0,1M KCl-ის ფონი) აღმოჩნდა პოლაროგრაფიულად არააქტიური, მაგრამ ჩვენს მიერ შემუშავებული იქნა მისი რაოდენობრივი განსაზღვრის არაპირდაპირი მეთოდი. კერძოდ, ნახ. 69-ზე მოცემულია ნიტრაზეპამის პოლაროგრაფიული შესწავლის სურათი ღვინის მჟავა ბუფერისა და ლითიუმის ქლორიდის ნარევი (1:9 შეფარდებით). ნახ. 69-ზე მრუდი 1 შეესაბამება წყალბადის განმუხტვის ტალღას ამ ნარევიდან. მრუდები 2-10 შეესაბამებიან ნიტრაზეპამის სხვადასხვა რაოდენობის დანამატებს. როგორც ნახ. 69-დან ჩანს, ნიტრაზეპამის დანამატები ამცირებენ წყალბადის ტალღის ზღვრული დენის მნიშვნელობას მისი მოცულობითი კონცენტრაციის პირდაპირ-

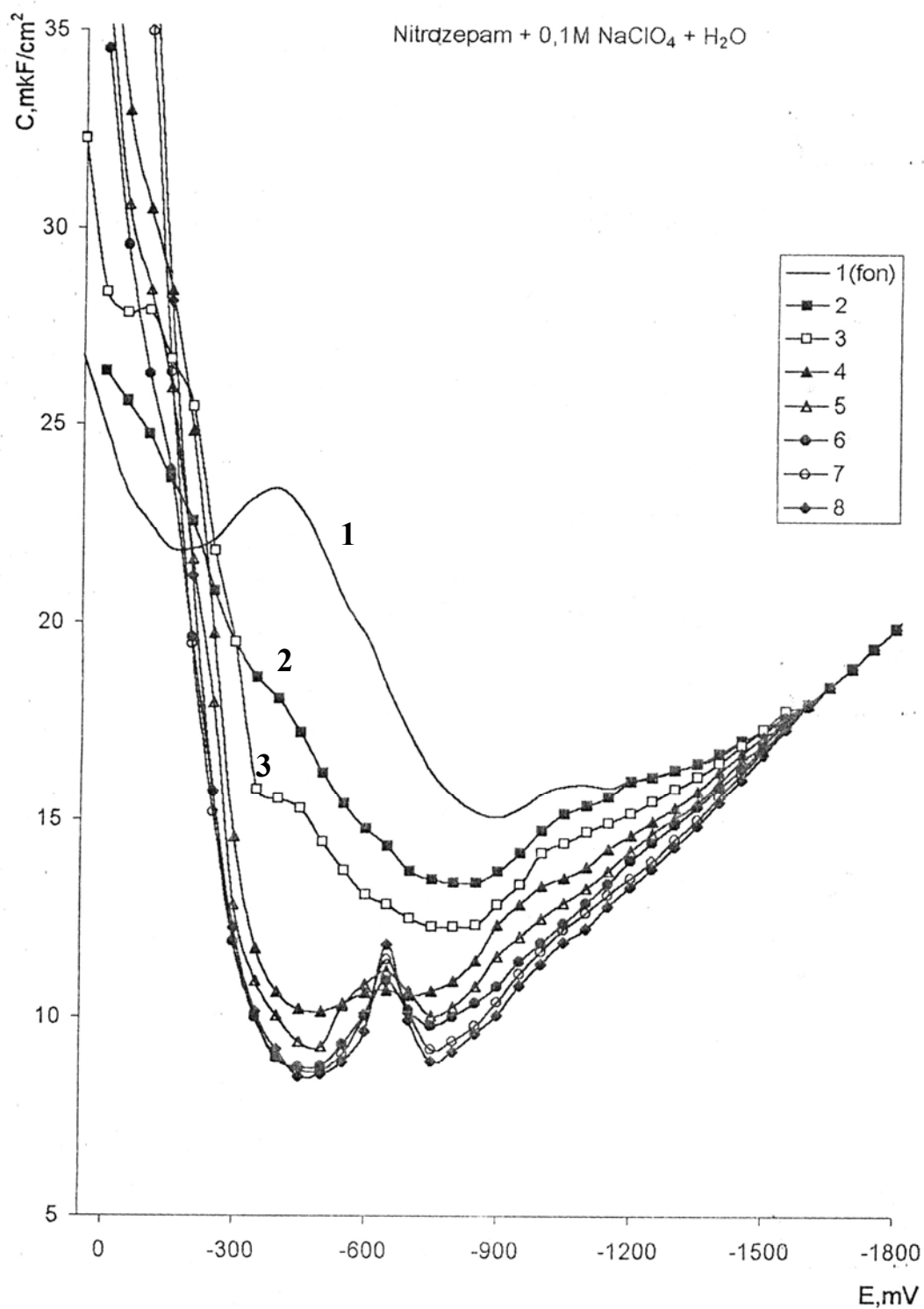
პროპორციულად. ფენაზეპამისაგან განსხვავებით ნიტრაზეპამის კონცენტრაციის გარკვეული მნიშვნელობის შემდეგ $c > 10^{-3}$ მოლი/ლ პირდაპირპროპორციულობა ირღვევა, ამიტომ ამ მეთოდით მისი რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია შედარებით უფრო



ნახ. 69. ნიტრაზებამის პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება 0,1 M KCl-ის ფონზე წყალში: 1 – ფონი; 2 – $1,1 \cdot 10^{-5}$; 3 – $2,2 \cdot 10^{-5}$; 4 – $3,2 \cdot 10^{-5}$; 5 – $5,2 \cdot 10^{-5}$; 6 – $7,2 \cdot 10^{-5}$; 7 – $8,2 \cdot 10^{-5}$; 8 – $9,2 \cdot 10^{-5}$; 9 – $1 \cdot 10^{-4}$; 10 – $1,1 \cdot 10^{-4}$; 11 – $2,2 \cdot 10^{-4}$; 12 – $3,2 \cdot 10^{-4}$; 13 – $5,2 \cdot 10^{-4}$ M.



ნახ. 70. ნიტრაზექსამის პოლაროგრაფიული აღდგენის საკალიბრო მრუდი



ნახ. 71. ნიტრაზეპამის დიფერენციალური ტევადობის პოტენციალისაგან დამოკიდებულების მრუდები 1 – ფონი; 2 – $1,1 \cdot 10^{-5}$; 3 – $2,2 \cdot 10^{-5}$; 4 – $3,2 \cdot 10^{-5}$; 5 – $5,2 \cdot 10^{-5}$; 6 – $7,2 \cdot 10^{-5}$; 7 – $8,2 \cdot 10^{-5}$ M.

ვიწრო კონცენტრაციულ $c = 1.10^{-6} \div 1.10^{-3}$ მოლი/ლ ზღვრებში. მიღებული მონაცემების საფუძველზე ავაგეთ საკალიბრო მრუდი, ნახ. 70.

ამრიგად, ნიტრაზეჰამის პოლაროგრაფიული ქცევა მსგავსი აღმოჩნდა ფენაზეჰამისა, მხოლოდ იმ განსხვავებით, რომ ნიტრაზეჰამის შემთხვევაში პირდაპირპროპორციულობა ირღვევა უფრო დაბალ კონცენტრაციაზე ვიდრე ფენაზეჰამის შემთხვევაში და შესაბამისად, რაოდენობრივი განსაზღვრის შესაძლებლობა ერთი რიგით შემცირებულია.

შევისწავლეთ ნიტრაზეჰამის ადსორბციული უნარი დიფერენციალური ტევადობის პოტენციალისაგან დამოკიდებულების გადაღებით და შედეგები მოტანილია ნახ. 71-ზე. როგორც ნახაზიდან ჩანს, პრეპარატის კონცენტრაციის ზრდა იწვევს ტევადობის შემცირებას, რაც ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებს მის ადსორბციულ უნარზე და რაც ლოგიკურ კავშირშია წყალბადის ელექტროქიმიური ადდგენის პროცესის ინჰიბირებასთან.

ნიტრაზეჰამის შესაბამისი C,E-მრუდების განლაგება თვისობრივად ფენაზეჰამის მსგავსია, იმ თვალსაზრისით, რომ მრუდებზე ორივე შემთხვევაში ადსორბციულ-დესორბციული პიკები არ დაიშორება. მაგრამ ფენაზეჰამის შემთხვევაში ტევადობის მინიმუმი დაახლოვებით -0.8 ვ პოტენციალის მნიშვნელობიდან (მრუდი 2) კონცენტრაციის ზრდით თანდათან ინაცვლებს დადებითი პოტენციალებისაკენ, რასაც ნიტრაზეჰამის შემთხვევაში არა აქვს ადგილი. ნიტრაზეჰამის შესაბამის C,E- მრუდებზე (ნახ. 71) ტევადობის მინიმუმი მდებარეობს პოტენციალების გაცილებით უფრო დადებით უბანში $-0.45 \div -0.50$ ვ. დაახლოვებით -0.7 ვ-ზე C,E-

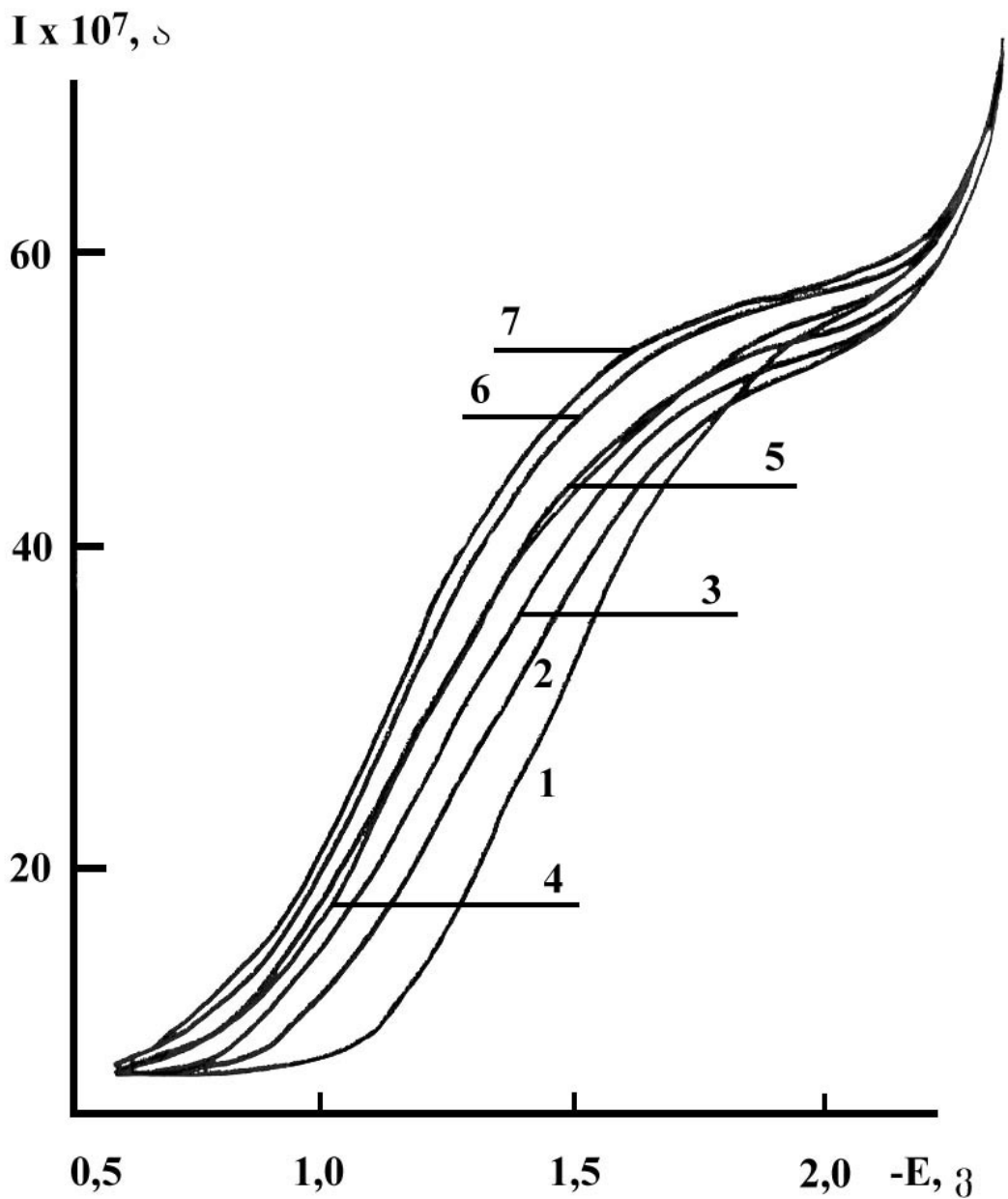
მრუდებზე დაიმზირება ტევადობის პიკები, რაც იმის მიმანიშნებელია, რომ ორმაგ შრეში ადგილი აქვს ნიტრაზეპამის დიდი ორგანული მოლეკულის ნაწილობრივ პერეორიენტაციას, რომელიც სავარაუდოდ გამოწვეულია სისტემაში გამავალი დენის მცირე სინუსოიდალური მდგენელით.

4.6. ნოზეპამი

ნოზეპამის ქიმიური ფორმულაა 7-ქლორ-2,3 დიჰიდრო-3-ოქსი-5-ფენილ-1H-1,4 ბენზოდიასეპინ-2-ონი

ნოზეპამი იგივე კლასის პრეპარატია, რაც ფენაზეპამი და ნიტრაზეპამი და ისიც ნეიტრალურ არეში აღმოჩნდა პოლაროგრაფიულად არააქტიური. მის პოლაროგრაფიულად განსაზღვრას შევეცადეთ არაპირდაპირი მეთოდით. შევარჩიეთ იგივე პირობები, როგორც ფენაზეპამისა და ნიტრაზეპამის შემთხვევაში, თუმცა ნოზეპამის შემთხვევაში მივიღეთ განსხვავებული სურათი. ნახ. 72-ზე მოტანილია პოლაროგრამები გადაღებული მჟავა ბუფერის ნარევიში. მრუდი 1 შეესაბამება წყალბადის განმუხტვას, ხოლო 2-7 კი - ნოზეპამის სხვადასხვა რაოდენობის დანამატებს. აღსანიშნავია, რომ პირველივე დანამატი იწვევს წყალბადის განმუხტვის ნახევარტალღის პოტენციალის გადახრას ~ 50მვ-ით დადებით მხარეს, ხოლო ზღვრული დენი მცირედ იცვლება. შემდეგი პორციების დამატება იწვევს კვლავ $E_{1/2}$ -ის გადახრას დადებითი პოტენციალებისაკენ, მაგრამ სულ უფრო და უფრო მცირე სიდიდით და 6 და 7 მრუდებზე თითქმის აღარ ჩანს დადებითი პოტენციალებისაკენ

გადახრა. ამავდროულად, ზღვრული დენის სიდიდე, განსხვავებით ფენაზეჰამისა და ნიტრაზეჰამისა, არა თუ მცირდება, არამედ მცირედ, მაგრამ მაინც იზრდება. ვინაიდან კონცენტრაციისაგან პროპორციული დამოკიდებულება არ შეიმჩნევა, ანალიზის ეს პირობები რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის არ გამოდგებოდა.



ნახ. 72. ნოზეპამის პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება ღვინის მჟავა ბუფერის და 0,1 M LiCl (1 : 9) ნარევის ფონზე: 1 – ფონი; 2 – $7 \cdot 10^{-5}$; 3 – $1,4 \cdot 10^{-4}$; 4 – $2 \cdot 10^{-4}$; 5 – $2,6 \cdot 10^{-4}$; 6 – $3,3 \cdot 10^{-4}$; 7 – $3,8 \cdot 10^{-4}$ M.

ელექტროქიმიაში ფართოდაა ცნობილი ნახ. 72-ზე მოტანილი სურათის მსგავსი შემთხვევები. წყალბადის განმუხტვის დროს ხსნარის მოცულობაში არსებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები იწვევენ წყალბადის გადაძაბვის შემცირებას კატალიზურად. წყალბადის კატალიზური განმუხტვის ზღვრული დენის მნიშვნელობა არასწორხაზოვნად იცვლება კატალიზატორის კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით და მიისწრაფვის გარკვეული ზღვრული მნიშვნელობისაკენ, რომლის სიდიდე დამოკიდებულია წყალბადის იონის კონცენტრაციაზე.

როგორც ლიტერატურიდან [151,153,155,156,163] არის ცნობილი, ნივთიერებები, რომლებიც ამცირებენ წყალბადის გადაძაბვას, შეიძლება დაიყოს ორ ჯგუფად: ა) დეპოლარიზატორები, რომლებიც განმუხტვის შემდეგ ელექტროდის ზედაპირზე წარმოქმნიან კატალიზურად აქტიურ პროდუქტებს; ბ) გარკვეული ფუნქციონალური ჯგუფის (აზოტი, გოგირდი, ჟანგბადი, ფოსფორი და ა.შ.), შემცველი ნივთიერებები, რომლებსაც გააჩნიათ გაუჯერებელი ელექტრონული წყვილი და აქვთ სპეციფიური ადსორბციის უნარი.

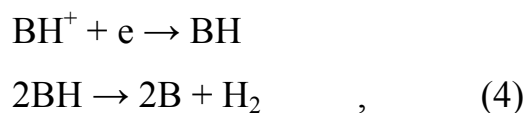
პირველ ჯგუფს მიეკუთვნებიან პლატინის ჯგუფის ნივთიერებები [153], ხოლო მეორე ჯგუფს კი მთელი რიგი ორგანული ნივთიერებებისა, როგორც მაგალითად, ალკალოიდები [152], პირიდინი და მისი წარმოებულები და ა.შ.

შტეკელბერგი [154] 230 სხვადასხვა ნივთიერებების შესწავლის შემდეგ მივიდა იმ დასკვნამდე, რომ ბუფერულ ხსნარებში კატალიზურ აქტიურობას ამჟღავნებენ ის ნაერთები, რომლებიც

შეიცავენ მიერთების უნარის მქონე აზოტის ატომს თავისუფალი ელექტრონული წყვილით. უნდა აღინიშნოს, რომ ეს არის აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისი პირობა იმისათვის, რომ ნივთიერებამ შეძლოს პროცესზე კატალიზურად ზემოქმედება. მას უნდა გააჩნდეს აგრეთვე ზედაპირულად ადსორბციის უნარი. ის ნივთიერებები, რომლებიც შეიცავენ აზოტის ატომს ოთხივე დაკავებული ელექტრონული წყვილით, კატალიზურად არააქტიურია.

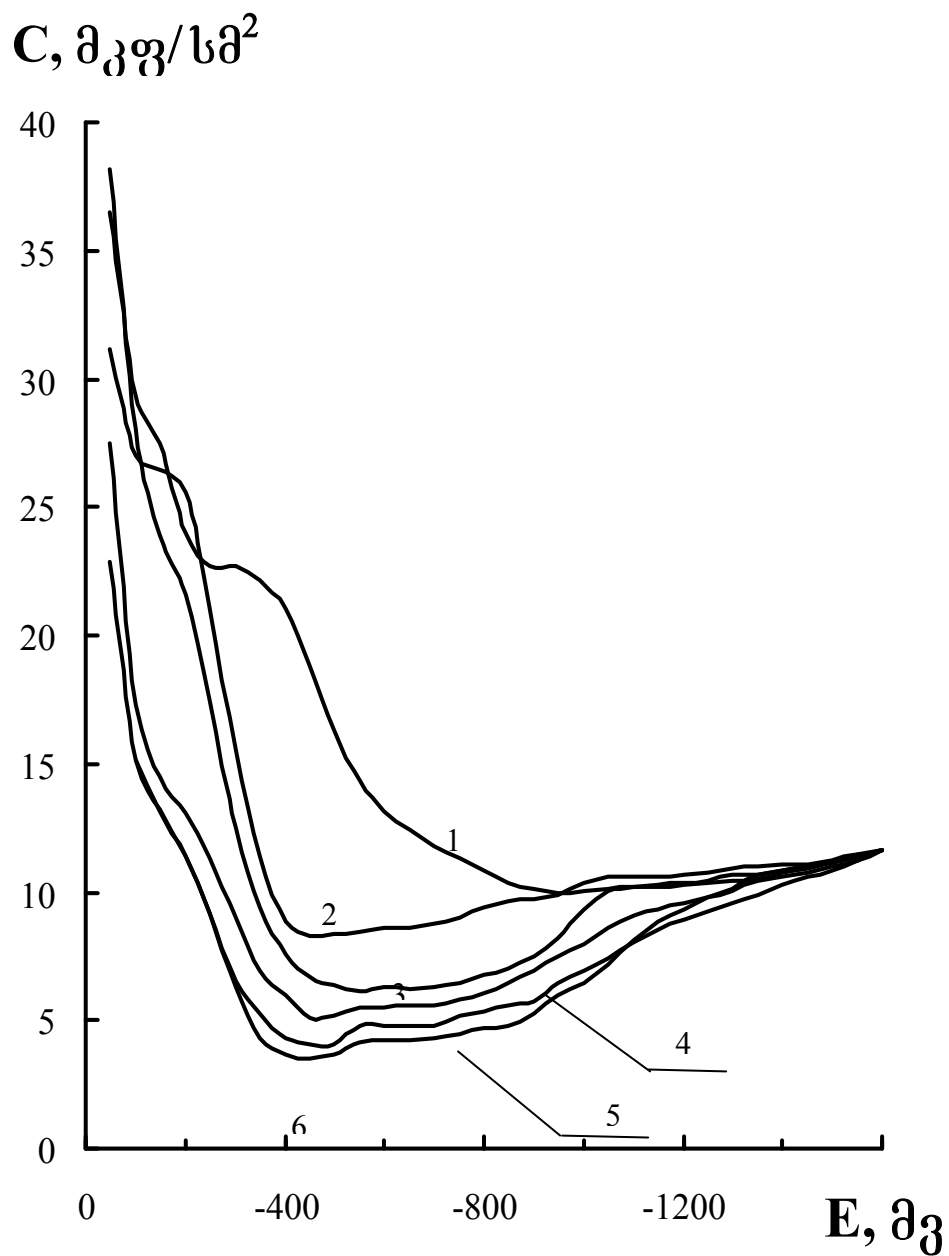
კატალიზური პროცესი დაკავშირებულია BH^+ -კათიონის წარმოქმნასთან, რომელიც წარმოადგენს აზოტშემცველი სუსტი ფუძის პროტონირებულ ფორმას.

წყალბადის გადაძაბვის შემცირებას ვერცხლისწყლის მწვეთავ ელექტროდზე კატალიზატორის თანაობისას ადგილი აქვს იმ შემთხვევაში, როცა კათიონ BH^+ აქვს ელექტროდზე ადსორბციის უნარი და შეიცავს მოძრავ წყალბადის ატომს [151,152]. ამ ავტორების აზრით ადგილი აქვს რეაქციის მიმდინარეობის შემდეგნაირ სქემას:

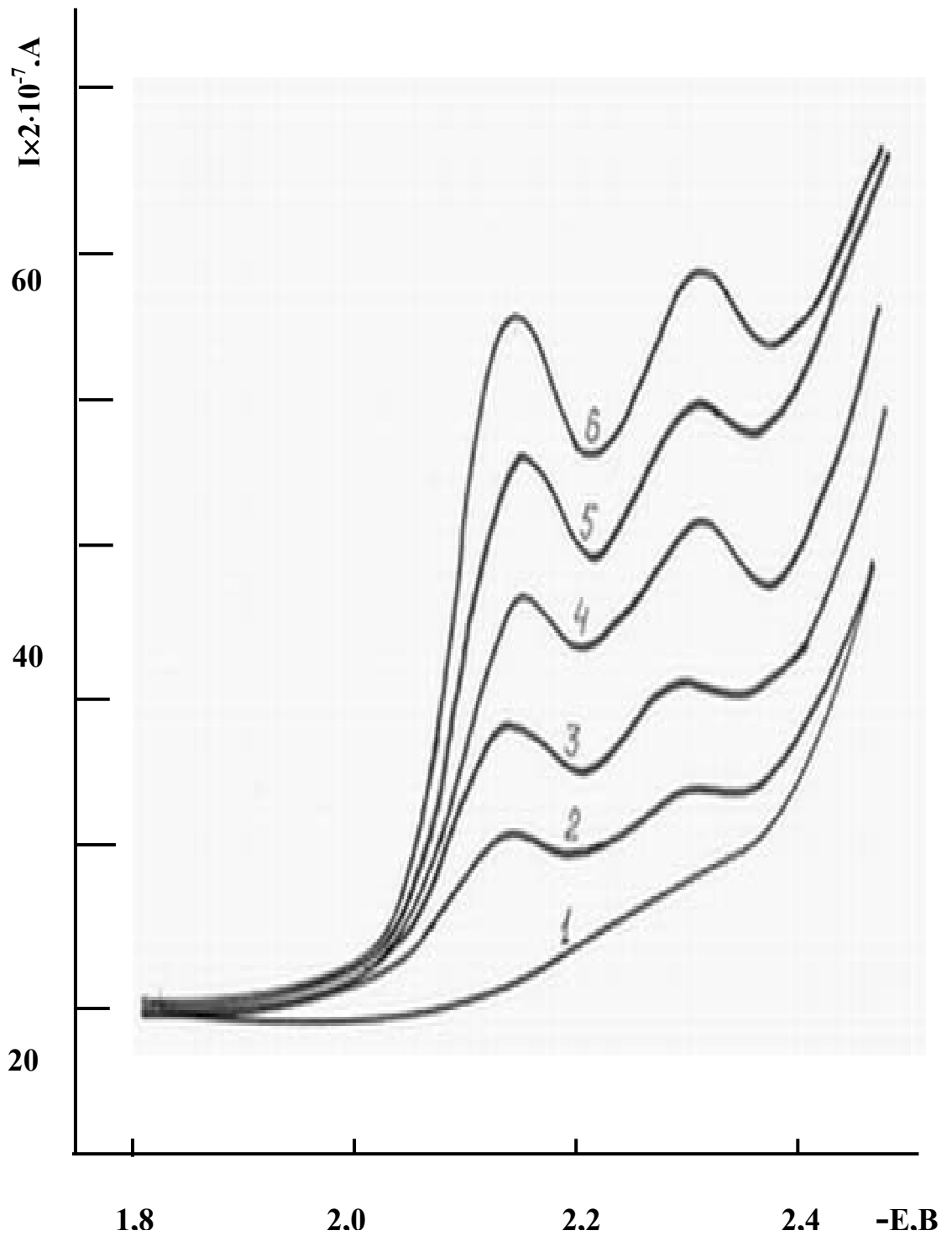


სადაც B – პროტონირების უნარის მქონე ნოზეჰამის ორგანული მოლეკულაა, რომელიც წყალბადის გამოყოფის შემდეგ თავიდან შედის პროტონიზაციის რეაქციაში $B + H^+ \rightarrow BH^+$ და მთელი ციკლი მეორდება. კატალიზური ტალღის წარმოქმნის მიზეზი არის, ერთის მხრივ, ორგანულ მოლეკულაში (B) კატალიზური ცენტრის არსებობა აზოტის ატომის სახით და, მეორეს მხრივ, მთლიანად ამ მოლეკულის მაღალი ადსორბციული უნარი. კათიონის სპეციფიური

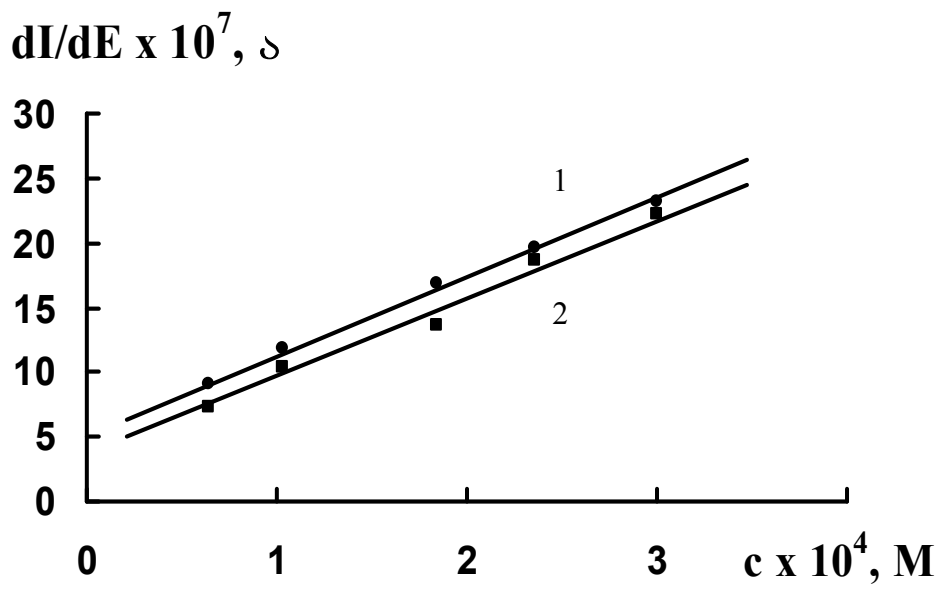
ნოზეპამის სხვადასხვა კონცენტრაციისათვის გადაღებული
დიფერენციალური ტევადობის მრუდები აჩვენებენ მის
ადსორბციის



ნახ. 73. ნოზეპამის დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 1 – ფონი; 2 – $7 \cdot 10^{-5}$; 3 – $1,4 \cdot 10^{-4}$; 4 – $2 \cdot 10^{-4}$; 5 – $2,6 \cdot 10^{-4}$; 6 – $3,3 \cdot 10^{-4}$; 7 – $3,8 \cdot 10^{-4}$ M.



ნახ. 74. ნოზეპამის პოლაროგრამა 0,1 M TBAI-ის ფონზე 1 – ფონი; 2 – $7 \cdot 10^{-5}$; 3 – $1,4 \cdot 10^{-4}$; 4 – $2 \cdot 10^{-4}$; 5 – $2,6 \cdot 10^{-4}$; 6 – $3,3 \cdot 10^{-4}$; 7 – $3,8 \cdot 10^{-4}$ M.



ნახ. 75. ნოზეპამის პოლაროგრაფიული აღდგენის საკალიბრო გრაფიკი

უნარს (ნახ. 73). აღსანიშნავია, რომ როგორც ნოზეჰამის, ასევე ფენაზეჰამის და ნიტრაზეჰამის შემთხვევაში C,E-მრუდებს აქვთ თვისობრივად მსგავსი ხასიათი. ფენაზეჰამის, ნიტრაზეჰამის და ნოზეჰამის C,E-მრუდების შედარებისას ჩანს, რომ ტევადობის მნიშვნელობა მინიმუმში ამავე მიმდევრობით მცირდება – 10, 8 და 4, რაც მიუთითებს ორმაგი ელექტრული შრის შემონაფენებს შორის მანძილის ზრდაზე. ეს უკანასკნელი კი გვიჩვენებს ორმაგ შრეში ორგანული მოლეკულების განლაგებაში ვერტიკალური მდგენელის შემცირებას. როგორც დიფერენციალური ტევადობის მრუდებიდან ჩანს, მრუდებზე არ აღინიშნება ადსორბციულ–დესორბციული პიკები და დაახლოებით $-1.7 \div -1.8$ ვოლტენციალზე ხდება ნოზეჰამის სრული დესორბცია.

ნოზეჰამის რაოდენობრივი განსაზღვრის შესაძლებლობის მიუხედავად, ჩატარებული იქნა პოლაროგრაფიული კვლევები პოტენციალის მაქსიმალურად ფართო ზღვრებში. კვლევებს ვატარებდით 0,1 M ტეტრაბუტილამონიუმის იოდიდის (TBAI) ხსნარში დიფერენციალური პოლაროგრაფირების რეჟიმში. როგორც ნახ. 74 -დან ჩანს, პოლაროგრამაზე დაიმზირება ორი პიკი პოტენციალის მნიშვნელობებით $E_{1/2} = -2,25$ ვ და $E_{1/2} = -2,47$ ვ შესაბამისად. ამ შემთხვევაში პიკის სიმაღლე პირდაპირპროპორციულია ნოზეჰამის კონცენტრაციისა, რაც ამ უკანასკნელის რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალებას იძლევა.

აღსანიშნავია, რომ საკალიბრო მრუდის აგება შესაძლებელია ორივე პიკის მიხედვით, როგორც ეს ნახ. 74-დან ჩანს უპირატესობა უნდა მივანიჭოთ მეორე პიკს. ამ პიკის მიხედვით აგებული

ამრიგად, დადგენილი იქნა ნოზეჰამის თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის ოპტიმალური პირობები ტეტრაბუთილამონიუმის ფონზე დიფერენციალური პოლაროგრაფირების რეჟიმში კონცენტრაციის საკმაოდ ფართო ზღვრებში $c = 1 \cdot 10^{-6} \div 1 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ.

საანალიზოდ ვამზადებდით ნოზეჰამის სტანდარტულ ხსნარებს სუფთა სუბსტანციის ბაზაზე, თუმცა ნოზეჰამის აბების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ წამლის შემავსებლები პოლაროგრაფიულად არააქტიურნი არიან და ხსნარი გაფილტვრასაც კი არ საჭიროებს პოლაროგრაფიულ უჯრედში შეყვანამდე.

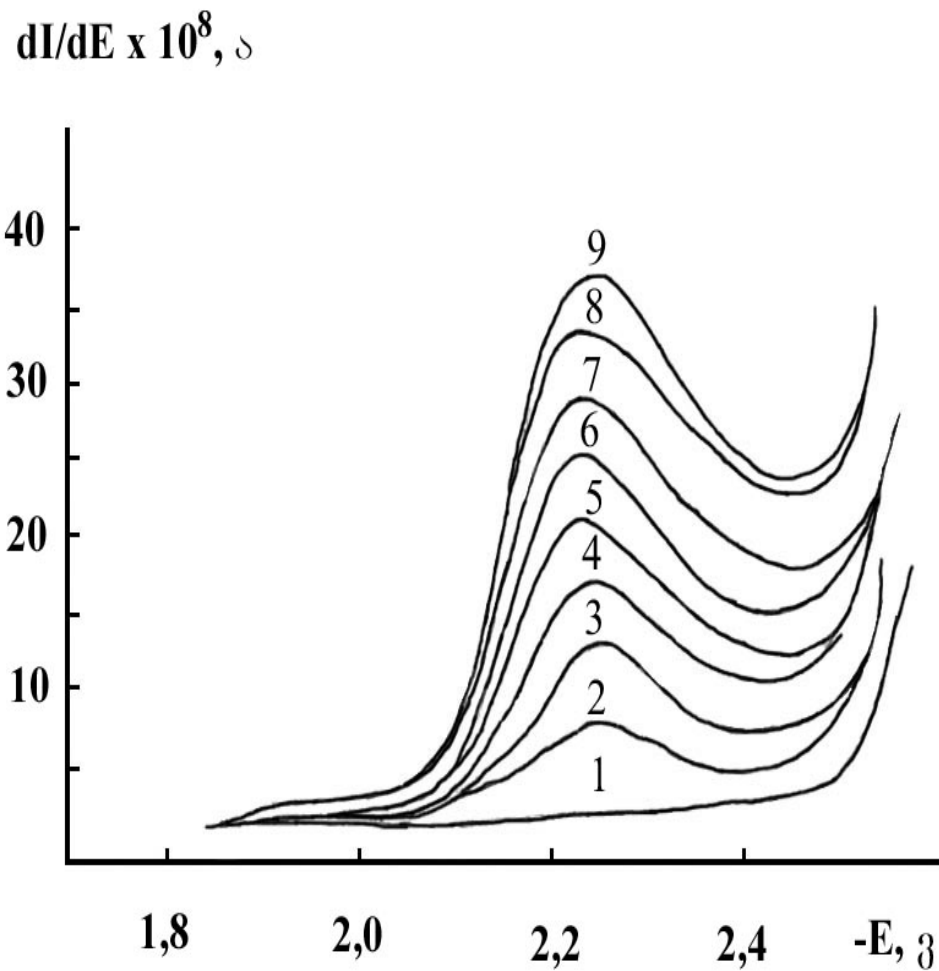
4.7. დიაზეჰამი

დიაზეჰამი (სიბაზონი) – მისი ქიმიური სახელწოდებაა 7-ქლორ-1-3-დიჰიდრო-1-მეთილ-5-ფენილ 2H-1,4-ბენზოდიაზეპინ-2-ონი. ფარმაციაში ცნობილია აგრეთვე ვალიუმის, რელანიუმის, სედუქსენის და ა.შ. სახელწოდებით.

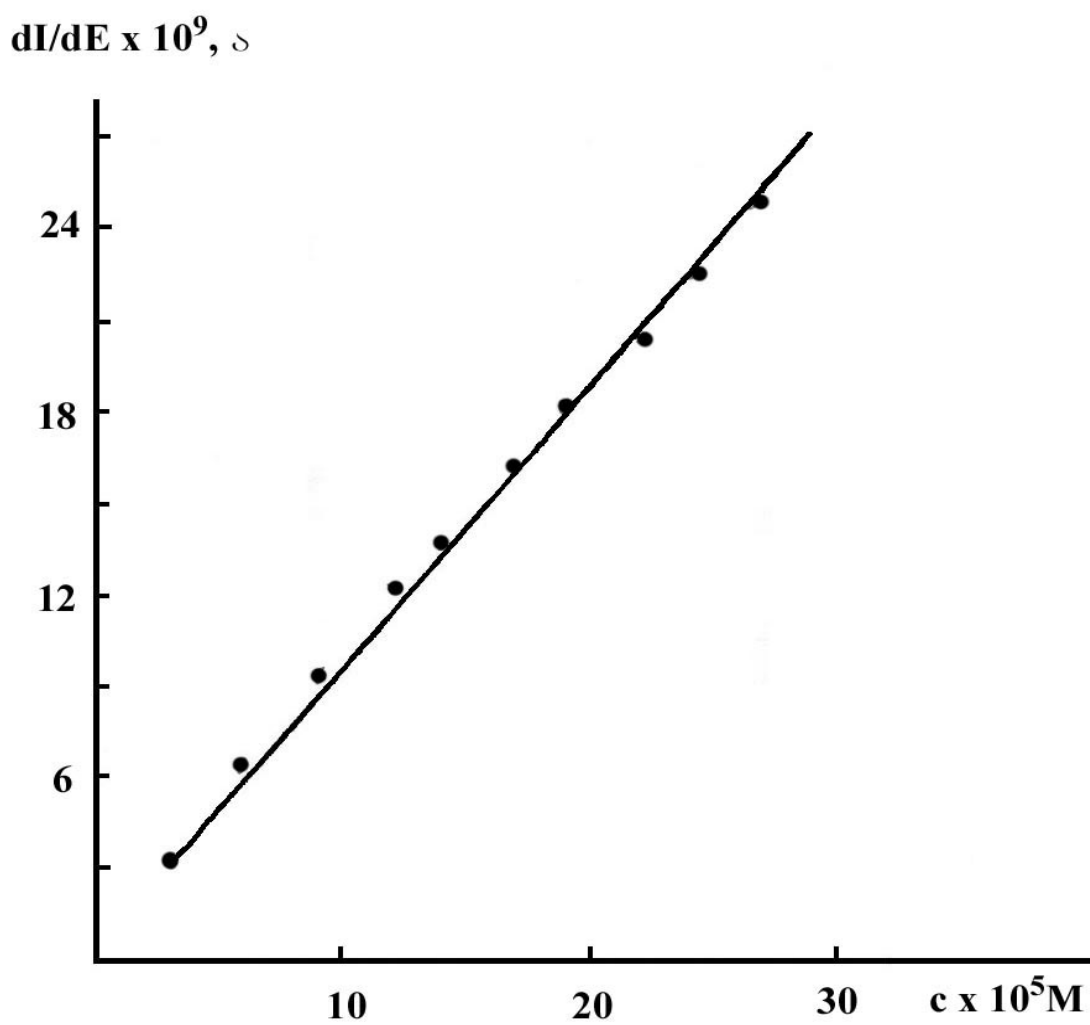
დიაზეჰამის პოლაროგრაფიულმა შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მისი ქცევა იდენტურია ნოზეჰამისა ანუ მჟავა ბუფერის ხსნარში იწვევს წყალბადის კატალიზურ გამოყოფას, ხოლო ტეტრაბუთილამონიუმის ფონზე დიფერენციალურ პოლაროგრაფირების რეჟიმში იძლევა პიკს -

2.25ვ პოტენციალზე ნახ 76, ხოლო საკალიბრო მრუდი მოცემულია ნახ.77-ზე.

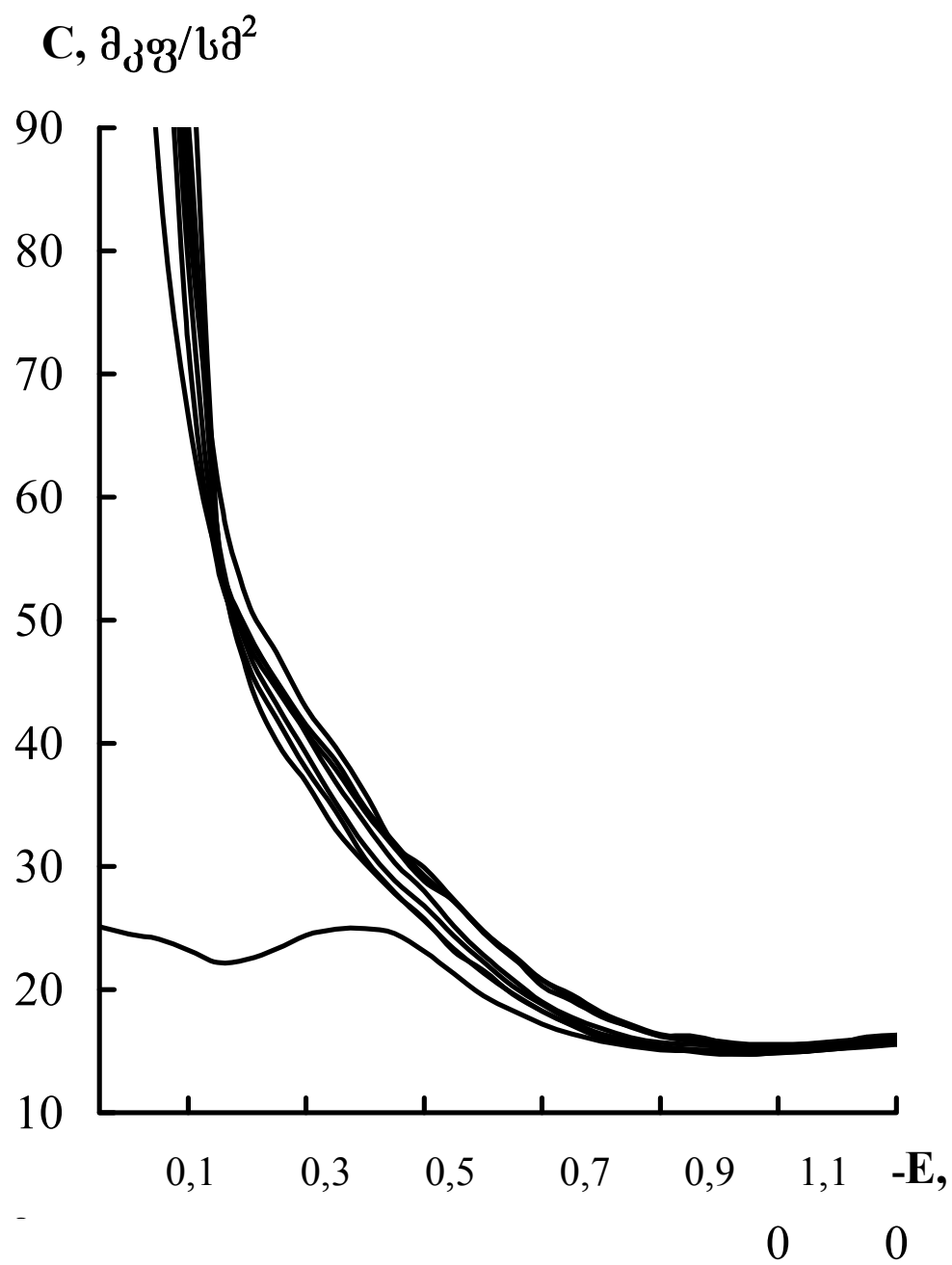
კულონომეტრულმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ელექტროაღდგენის პროცესში მონაწილეობს ორი ელექტრონი და სავარაუდოდ იწვევს აზომეთინის ჯგუფის აღდგენას.



ნახ. 76. დიაზეპამის პოლაროგრაფიული აღდგენა 0,05 M ტეტრა-ბუთილამონიუმის იოდიდის ფონზე: (მრ.1) – ფონი; 1 – ; 2 – ; 3 – ; 4 – ; 5 – ; 6 – ; 7 – ; 8 – ; 9 – .



ნახ. 77. დიაზებამის საკალიბრო მრუდი.



ნახ. 78. დიაზეპამის დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 0,5 M NaClO₄-ის ფონზე წყალხსნარში: 1 – ფონი; 2 – ; 3 – ; 4 – ; 5 – ; 6 – ; 7 – ; 8 – M.

დიაზეპამის დიფერენციალური ტევადობის პოტენციალისაგან დამოკიდებულების მრუდები წარმოდგენილია ნახ 78-ზე. ამ შემთხვევაში დიაზეპამის მოლეკულაში არსებული ქლორის იონის გავლენა სჭარბობს სხვა ფაქტორებს და მრუდებს აქვთ ამ უკანასკნელისათვის დამახასიათებელი სახე.

4.8. მეზაპამი

მეზაპამის ელექტროქიმიური ქცევაც აღმოჩნდა ნოზეპამისა და დიაზეპამის იდენტური. მეზაპამის ქიმიური სახელწოდებაა 7-ქლორ-2,3-დიჰიდრო-1-მეთილ-5-ფენილ 1H-1,4-ბენზოდიაზეპინი.

მეზაპამის, დიაზეპამისა და ნოზეპამის მსგავსი ელექტროქიმიური ქცევა განპირობებული უნდა იყოს მათ მოლეკულებში შემავალი ფუნქციონალური ჯგუფების მსგავსებით.

ცნობილია, რომ ორგანული ნაერთები, რომლებიც შეიცავენ ორმაგ ბმას უშუალო სიახლოვეში ისეთ ფუნქციონალურ ჯგუფთან, რომელსაც გააჩნია ელექტროაქცეპტორული თვისებები, ამჟღავნებენ ელექტროქიმიურ აქტიურობას ამ ორმაგი ბმის გაწყვეტის ხარჯზე. ჩვენს მიერ შესწავლილი ნაერთების მოლეკულებში ასეთ ჯგუფს წარმოადგენს აზომეთინის $>C=N$ -ჯგუფი, რომელსაც არა აქვს ვერცხლიწყლის მწვეთავ ელექტროდზე დამოუკიდებლად აღდგენის უნარი, თუმცა შესაძლებელია მისი აღდგენა მასთან დაკავშირებული სხვა ორგანული წარმოებულების ზემოქმედებით. კერძოდ, ელექტროაღდგენის შესაძლებლობა განპირობებულია მოლეკულაში

ელექტრონული დრუბლის სიმკვრივის გადანაწილებით ელექტროფილური ჯგუფისაკენ და იგი აღდგება (26) სქემით.

კულონომეტრიულმა გაზომვებმაც დაადასტურა (26)სქემის სისწორე, რომლის თანახმადაც სამივე ნივთიერების შემთხვევაში -2.25 ვ პოტენციალზე ხდება ორი ელექტრონის გადასვლა. აღნიშნულ ნივთიერებებში არსებული ერთიდაიგივე აზომეთინის ჯგუფის ელექტროქიმიურ აღდგენაზე მიუთითებს ნახევარტალღის ერთიდაიგივე მნიშვნელობა (-2.25ვ). ლიტერატურაში მოყვანილია დიმეთილფორმამიდიდან აზომეთინის ჯგუფის შემცველი ორგანული ნაერთების აღდგენის პოლაროგრაფიული მონაცემები ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -2.15$ ვ [156]. წყალხსნარში ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემების ამ უკანასკნელთან სიახლოვეც ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებს სქემა (26)-ის სისწორეზე.

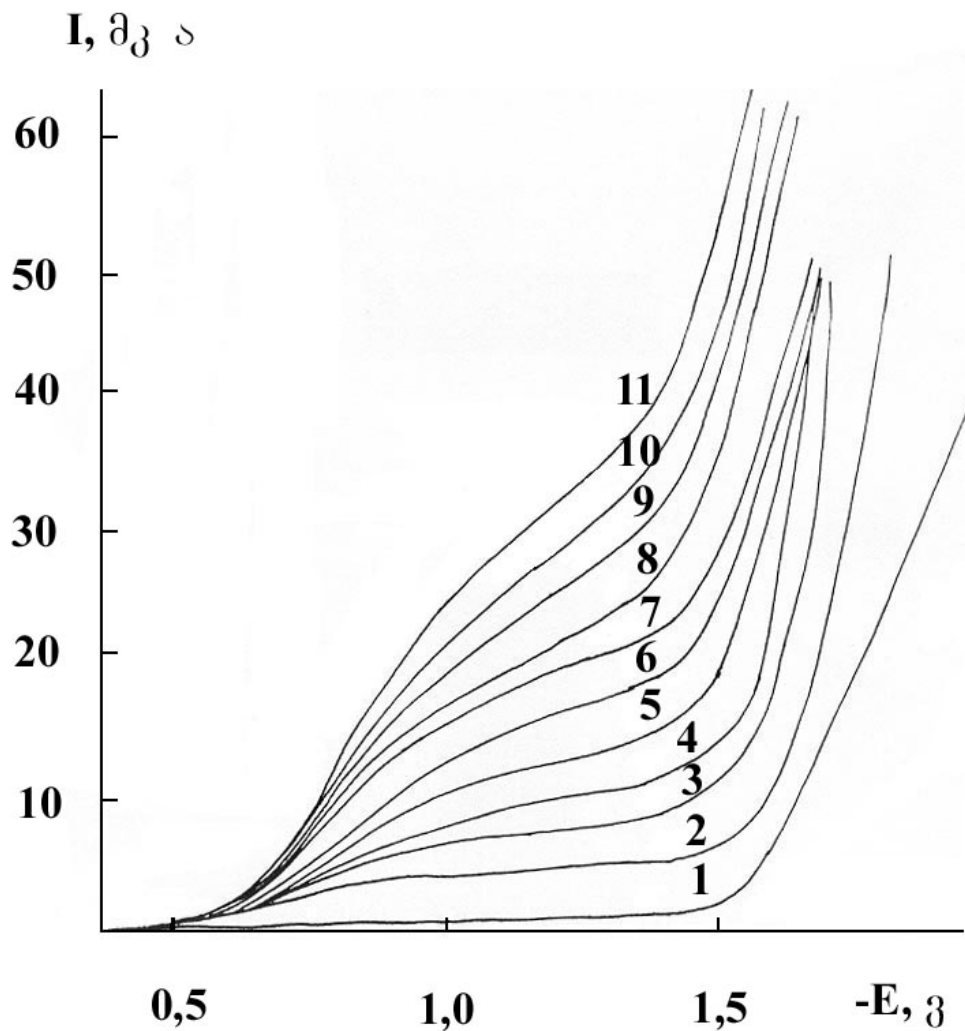
ფენოთიაზინები

ფსიქოტროპული პრეპარატების ჩამონათვალში ცალკე განიხილება ფენოთიაზინის წარმოებულები. ჩვენი კვლევის ობიექტებად ამორჩეული იყო ფენოთიაზინის ალიფატური წარმოებულები – ამინაზინი, ლევომეპრომაზინი და პიპერაზინული წარმოებულები - ტრიფტაზინი. ეს ნაერთები შეიცავენ ფენოთიაზინის ბირთვის აზოტის ატომთან დაკავშირებულ ამინოალკილის ჯაჭვს.

4.9. ამინაზინი

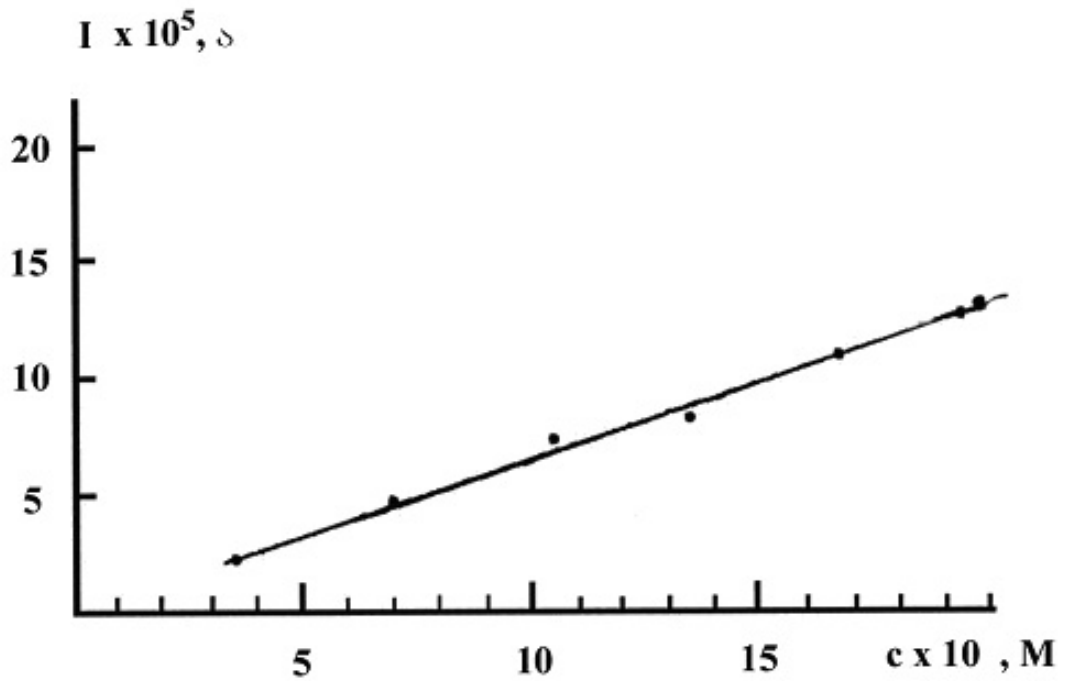
ამინაზინს, სამედიცინი თვალსაზრისით, ანტიფსიქოტროპულ მოქმედებასთან ერთად გააჩნია ინტელექტუალური და მოტორული დამუხრუჭების (ჰიპნოსედატიური) მოქმედება.

ლევომეპრომაზინი ფარმაკოლოგიური თვისებებით ახლოს დგას ამინაზინთან, მაგრამ დამატებით მას გააჩნია ნარკოტიკული და ანალგეტიკური მოქმედების გაძლიერების უნარი. აქედან გამომდინარე, ნათელია, თუ რა მნიშვნელოვანია ფენოთიაზინების

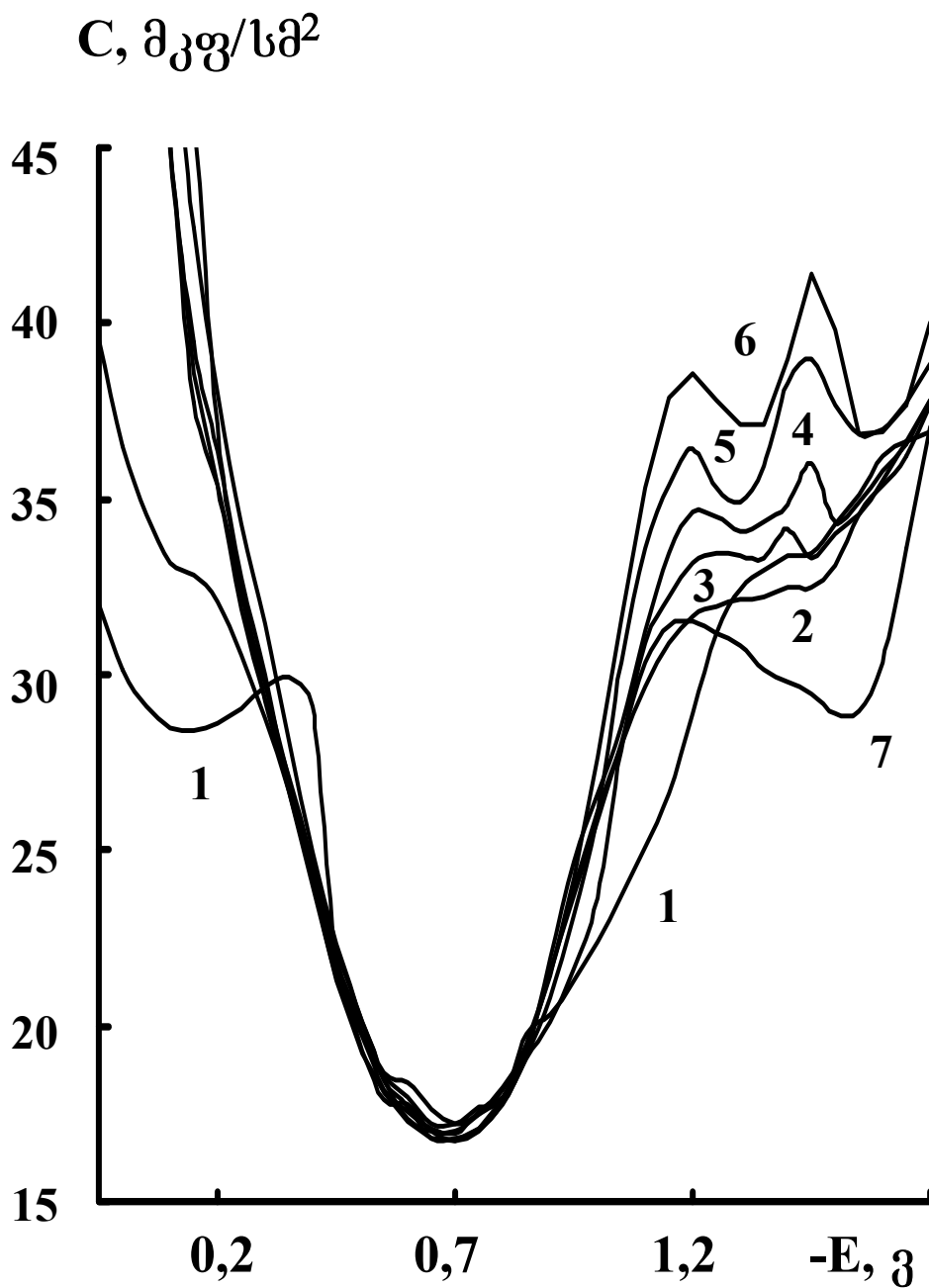


ნახ. 79. ამინაზინის პოლაროგრაფიული აღდგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება 0,1 M LiCl-ის წყალხსნარის ფონზე: 1

— ფონი; 2 — $3,1 \cdot 10^{-4}$; 3 — $6 \cdot 10^{-4}$; 4 — $8,9 \cdot 10^{-4}$; 5 — $1,2 \cdot 10^{-3}$; 6 — $1,4 \cdot 10^{-3}$; 7 — $1,7 \cdot 10^{-3}$; 8 — $1,9 \cdot 10^{-3}$; 9 — $2,2 \cdot 10^{-3}$; 10 — $2,4 \cdot 10^{-3}$; 11 — $2,6 \cdot 10^{-3}$.



ნახ. 80. ამინაზინის პოლაროგრაფიული აღდგენის საკალიბრო მრუდი.



ნახ. 81. ამინაზინის დიფერენციალური ტევადობის მრუდები 0,5 M NaClO₄-ის ფონზე წყალში: 1 – ფონი; 2 – $3 \cdot 10^{-2}$; 3 – $5,8 \cdot 10^{-2}$; 4 – $8,4 \cdot 10^{-2}$; 5 – $1,08 \cdot 10^{-2}$; 6 – $1,35 \cdot 10^{-1}$; 7 – $1,6 \cdot 10^{-1}$ M

საერთოდ და კერძოდ, ამინაზინისა და ლევომეპრომაზინის ელექტროქიმიური ქცევის შესწავლა. საინტერესოა, თუ როგორ ფარმაკოლოგიურ შედეგს იძლევა, ერთის მხრივ, თითო ჩამნაცვლებლის ცვლილება, და, მეორეს მხრივ, ხელს შეუწყობს ამ ჯგუფის ახალი პრეპარატების სინთეზის ოპტიმალური პირობების შერჩევას. აქვე აღსანიშნავია, რომ პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდის შემუშავება ორივე ამ პრეპარატისათვის მეტად საჭირო საქმეა იმის გათვალისწინებით, თუ როგორი შრომატევადი და არც თუ ისე მგრძობიარე მეთოდებით ხდება დღეს მათი განსაზღვრა.

ნახ. 79-ზე მოტანილია ამინაზინის პოლაროგრამები 0.1M LiCl-ის ფონზე. მიიღება ერთტალღიანი, შეუქცევადი, დიფუზიური ხასიათის პოლაროგრამები ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -0.74$ ვ. ზღვრული დენის სიდიდე პირდაპირპროპორციულია კონცენტრაციისა, რის საფუძველზეც აგებული საკალიბრო მრუდი იძლევა ამინაზინის რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალებას კონცენტრაციის ფართო ზღვრებში $c = 1 \cdot 10^{-6} \div 5 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ, რომლის საკალიბრო მრუდიც მოტანილია ნახ. 80-ზე.

შესწავლილი იქნა ამინაზინის ადსორბციული უნარი დიფერენციალური ტევადობის პოტენციალისაგან დამოკიდებულების გაზომვით. ნახ. 81-ზე მოცემული C,E-მრუდები გვიჩვენებს, რომ ტევადობის ცვლილება თითქმის არ ხდება და ამინაზინის მრუდები მიჰყვებიან ფონის მრუდს, თუმცა ელექტროკაპილარულმა გაზომვებმა, რომლებიც ჩატარებული იყო ხსნარისა და ჰაერის გამყოფ საზღვარზე, გვიჩვენა, რომ ამინაზინის მოლეკულებს გააჩნიათ ადსორბციის უნარი ნულოვანი მუხტის დროს.

სავარაუდოა, რომ ელექტროდის დადებითი მუხტის დროს ამინაზინის მოლეკულები ბრტყლად არიან ორიენტირებული ელექტროდის ზედაპირზე ისე, რომ თითქოს ქმნიან მეტალური ზედაპირის გაგრძელებას ხსნარისაკენ. შედეგად, აღარ ხდება ორმაგი ელექტრული შრის შემონაფენებს შორის მანძილის ზრდა და შესაბამისად ტევადობა ან სულაც არ იცვლება, ან იცვლება უმნიშვნელოდ. უფრო უარყოფით პოტენციალებზე, დაახლოებით -0.8 ვ-დან სისტემაში გადის დენი და ვერცხლისწყლის კათოდი იდეალურად პოლარიზებადი აღარ არის. აღსანიშნავია, რომ კარგ შესაბამისობაშია პოლაროგრაფიული და დიფერენციალური ტევადობის მრუდები.

4.10. ლევომეპრომაზინი

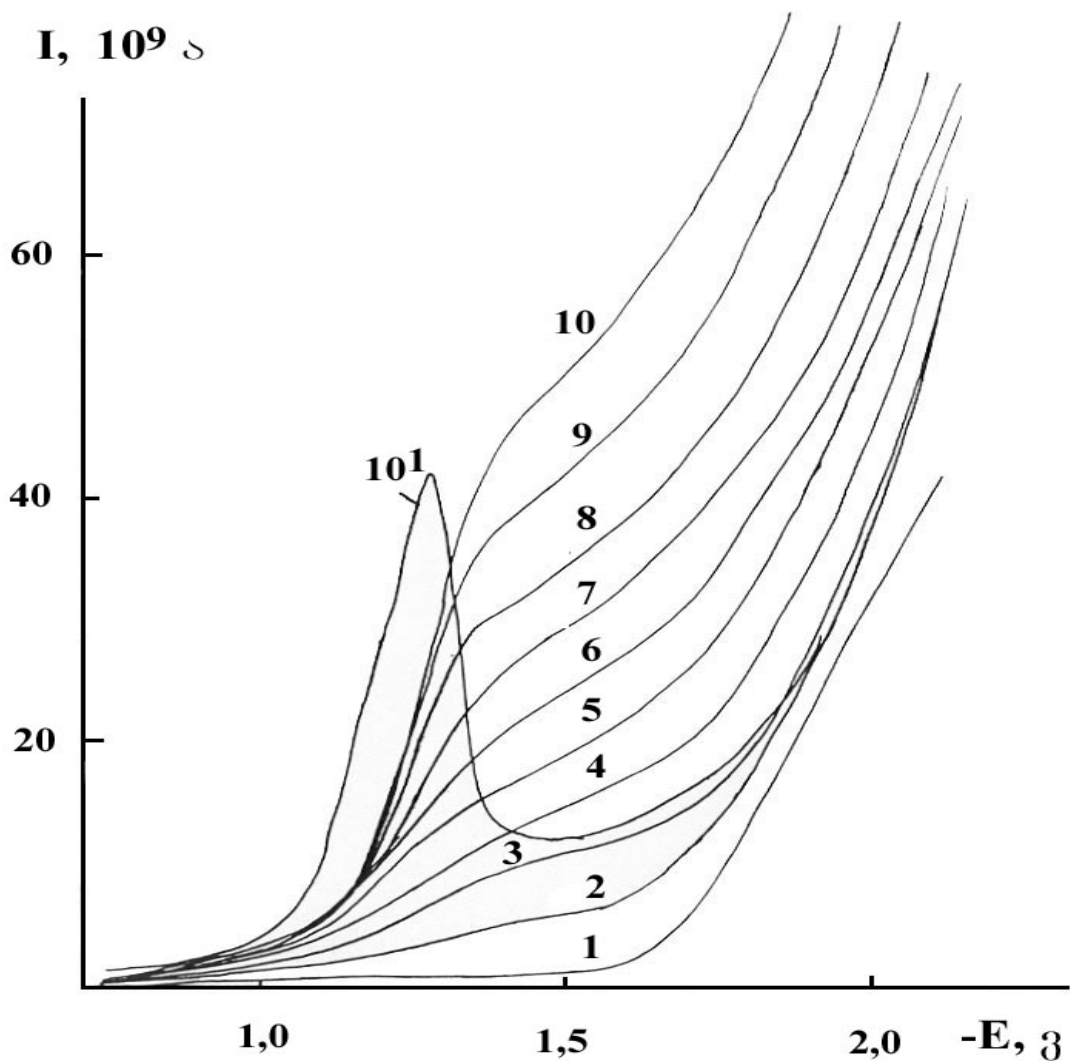
ლევომეპრომაზინის ქიმიური სახელწოდებაა 10-(3-დიმეთილ-ამინო-2-მეთილპროპილი) – მეტოქსი ფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი. მისი სინონიმებია: ტიზერცინი, დედორანი, მინონიზანი და სხვა.

შესწავლილი იქნა ლევომეპრომაზინი პოლაროგრაფიულად, რომელმაც მოგვცა პოლაროგრამები ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1.27$ ვ. (ნახ.82) ელექტროგანმუხტვის პროცესის გართულება დაახლოებით 0.5 ვ-ით ლევომეპრომაზინის შემთხვევაში ამინაზინთან შედარებით შეიძლება გამოწვეული იყოს ალკილის ჯგუფის სტერეოგანლაგებით. როგორც პოლაროგრამიდან ჩანს, ზღვრული

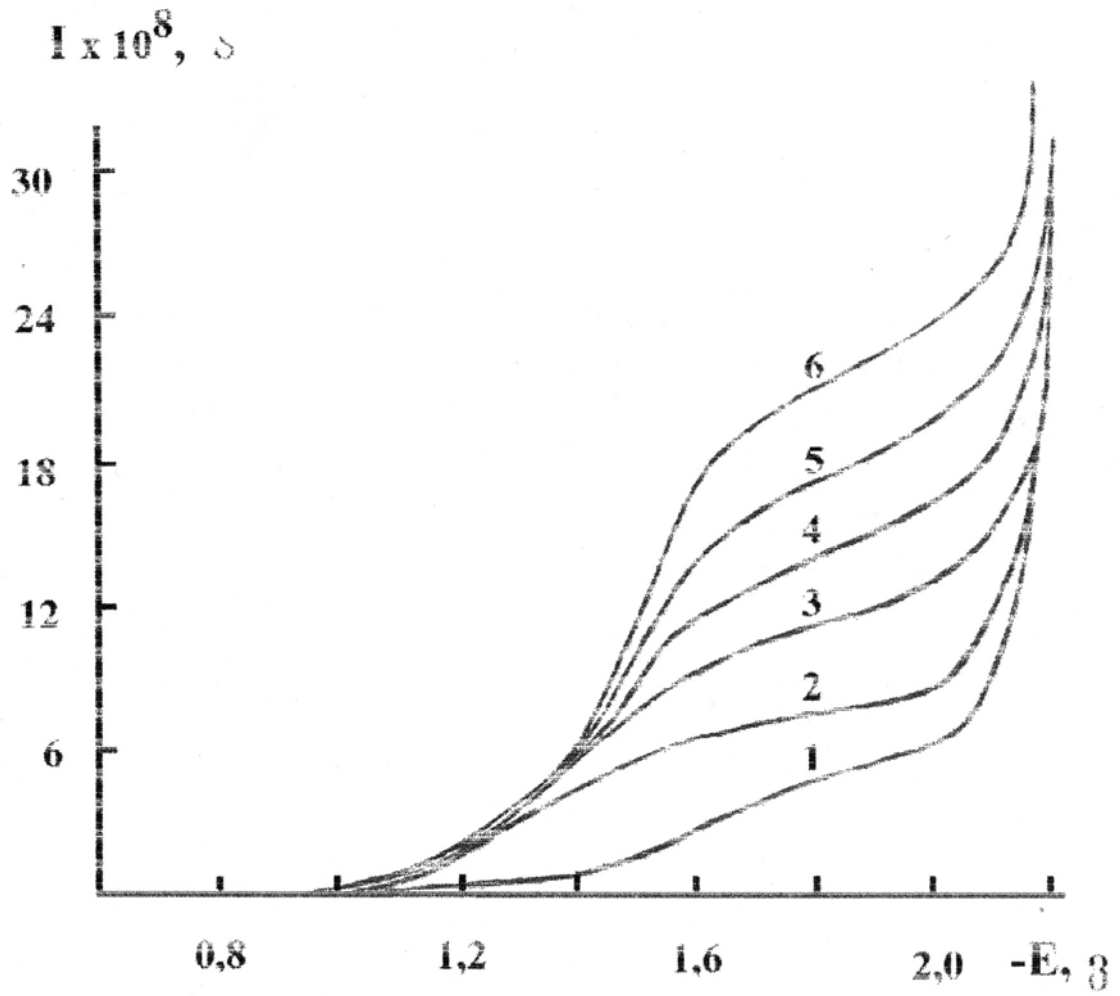
დენი პირდაპირპროპორციულია მოცულობითი კონცენტრაციის და აგებული საკალიბრო მრუდი მოცემულია ნახ.83-ზე.

4.11. ტრიფტაზინი

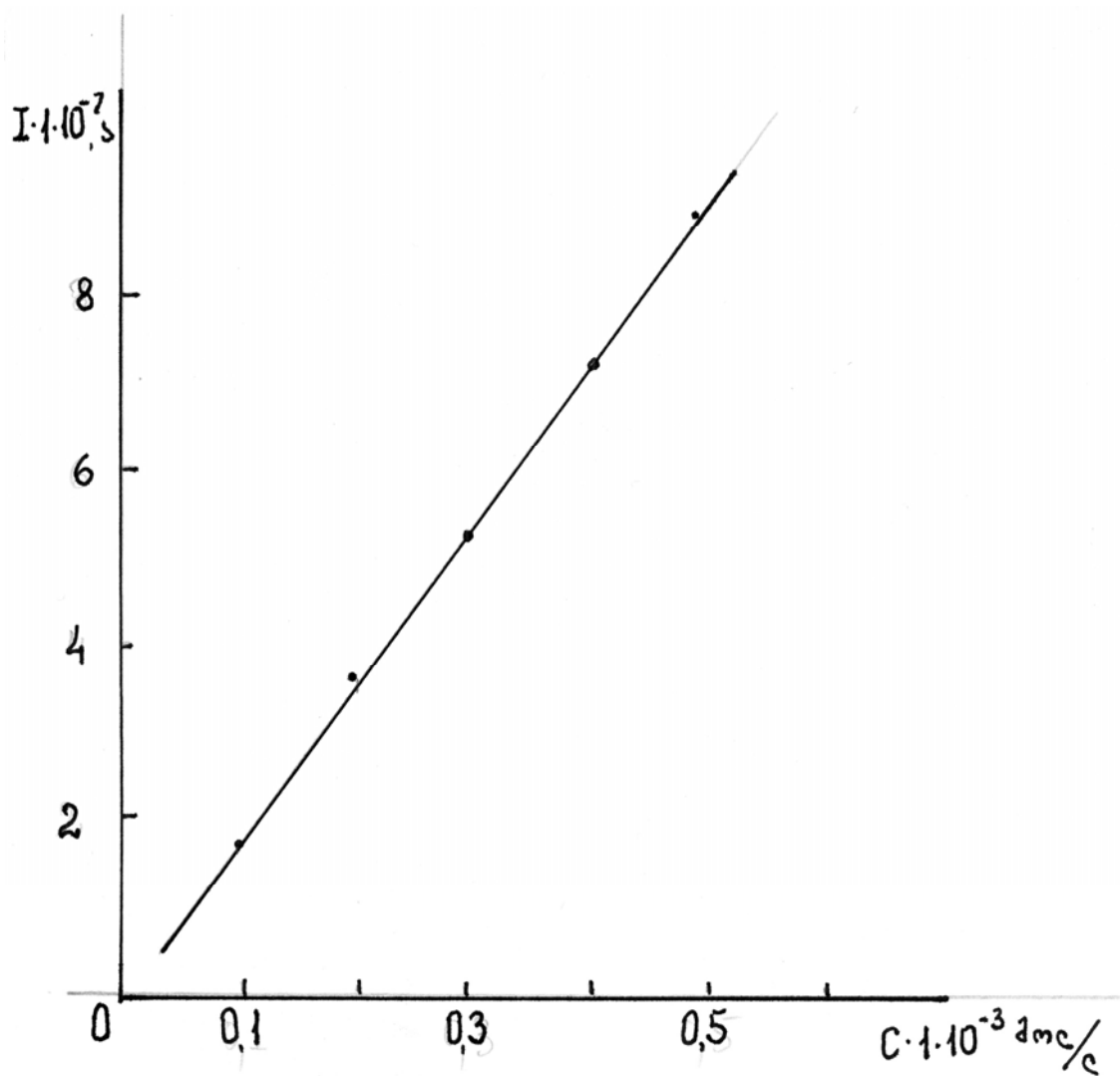
ტრიფტაზინის ქიმიური სახელწოდებაა – 2- ტრიფტორმეთილ – 10-[3-(1-მეთილპიპერაზინილ-4)-პროპილ]-ფენოთიაზინის დიჰიდრო



ნახ. 82. ლეგომეპრომაზინის პოლაროგრაფიული ადგენის კონცენტრაციული (M) დამოკიდებულება 0,1 M LiCl-ის წყალხსნარის ფონზე: 1 – ფონი; 2 – $0,1 \cdot 10^{-3}$; 3 – $0,25 \cdot 10^{-3}$; 4 – $0,4 \cdot 10^{-3}$; 5 – $0,55 \cdot 10^{-3}$; 6 – $0,7 \cdot 10^{-3}$; 7 – $0,85 \cdot 10^{-3}$; 8 – $1,0 \cdot 10^{-3}$; 9 – $1,15 \cdot 10^{-3}$; 10 – $1,3 \cdot 10^{-3}$; 10¹ – $1,3 \cdot 10^{-3}$ M-ის შესაბამისი დიფერენციალური პოლაროგრამა.



ნახ. 83. ტრიფტაზინის პოლაროგრაფიული აღდგენა 0,1 M LiCl-ის წყალხსნარის ფონზე: (მრ. 1) – ფონი; 2 – $9,7 \times 10^{-4}$; 3 – $1,9 \times 10^{-3}$; 4 – $2,9 \times 10^{-3}$; 6 – $4,8 \times 10^{-3}$ M.



ნახ. 84. ლევომეპრომაზინის პოლაროგრაფიული აღდგენის
საკალიბრო მრუდი.

ქლორიდი. მისი სინონიმებია: აპო-ტრიფლუოპერაზინი, ტრაზინი, სტელაზინი და სხვა.

ქიმიური შედგენილობით ტრიფტაზინი ამინაზინისაგან განსხვავდება იმით, რომ ფენოთიაზინის ბირთვში ქლორის ატომის ნაცვლად არის სამი ფტორმეთილის ჯგუფი.

ტრიფტაზინის პოლაროგრაფიულმა შესწავლამ გვიჩვენა, რომ 0,1 M KCl-ის ფონზე მიიღება ერთტალღიანი პოლაროგრამა ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1,45$ ვ (ნახ.84). ზღვრული დენის მნიშვნელობა პირდაპირპროპორციულია მისი მოცულობითი კონცენტრაციის. ნახევარტალღის პოტენციალის მნიშვნელობის გადაწევა უფრო უარყოფით უბანში სავარაუდოდ, განპირობებული უნდა იყოს ფენოთიაზინის მოლეკულაში ჩამნაცვლებლების გართულებით.

საერთო დასკვნები

1. სხვადასხვა რაოდენობის ნიტროჯგუფის შემცველი ალიფატური რთული ეთერების ელექტროქიმიური კვლევის შედეგად დადგენილი იქნა, რომ პოლაროგრაფიული მეთოდით ნეიტრალურ წყალხსნარებში რაოდენობრივად განსაზღვრა შესაძლებელია მხოლოდ ერთი და ორი ნიტროჯგუფის შემცველი ნაერთების - ნიტროსორბიდის, მონო- და დინიტროგლიცერინის. ხოლო , ხოლო სამი და ოთხი ნიტროჯგუფის შემცველი - ნიტროგლიცერინი და ერინიტი განიცდიან ჰიდროლიზს.
2. შემუშავებული იქნა ნიტროგლიცერინის პოლაროგრაფიული განსაზღვრის მეთოდიკა ეთანოლის ხსნარში როგორც სუფთა სუბსტანციებისათვის, ასევე სხვადასხვა წამალფორმებისა და ბიოლოგიური სითხეებისათვის. მეთოდი ჩანერგილი იქნა წარმოებაში.
3. შერჩეული იქნა ერინიტის პოლაროგრაფიული განსაზღვრისათვის გამხსნელი – ეთილენგლიკოლი, რომელშიც ერინიტი არ განიცდის ჰიდროლიზს და იძლევა მისი ზუსტი განსაზღვრის საშუალებას.
4. იმპედანსური გაზომვების რაოდენობრივი დამუშავებიდან დადგინდა, რომ გლიცერინის ნიტროწარმოებულები ეთანოლის ხსნარებიდან ადსორბირდებიან რა პოტენციალის ფართო ზღვრებში, არიან ბრტყლად ორიენტირებულები ორმაგ შრეში. კათოდური პოლარიზაციის ზრდასთან ერთად ხდება მოლეკულის ორიენტაციის ცვლილება. კერძოდ, ხდება ელექტროდის ზედაპირიდან ნიტროჯგუფში შემავალი ჟანგბადის ატომის

დაცილება და დადებითად დამუხტული ნახშირწყალბადის მიახლოება.

5. დადგენილი იქნა, რომ მონო-, დი- და ტრინიტროგლიცერინების სპეციფიური ადსორბციის უნარი იზრდება მოლეკულაში ნიტროჯგუფების რაოდენობის ზრდასთან ერთად: $R_1NO_2 < R_2(NO_2)_2 < R_3(NO_2)_3$. ამავე ნიტროგლიცერინებისათვის გაანგარიშებული დიფუზიის კოეფიციენტებისა და რეაქციის სიჩქარის პირობითი ჰეტეროგენული კონსტანტების მნიშვნელობები, სპირტხსნარებში უფრო დაბალია, ვიდრე წყალხსნარებში.
6. დადგენილი იქნა, რომ მოლსიდომინის (კორვატონი) ბუფერულ ($pH=10$) წყალხსნარებში ელექტროაღდგენის დროს ადგილი აქვს სიდნონიმის ჯაჭვის გაწყვეტას და ჰიდრაზული წარმოებულის წარმოქმნას. ეს მოსაზრება დადასტურებული იქნა სპექტროფოტომეტრული გამოკვლევით, რომელმაც აჩვენა სიდნონიმური ჯაჭვის შესაბამისი პიკის გაქრობა და ღია სტრუქტურის წარმოქმნა.
7. დადგენილი იქნა, რომ ოპიოიდური ანალგეტიკი – ტრამადოლი პოლაროგრაფიულად აღდგება ნახევარტალღის პოტენციალით $E_{1/2} = -1.85$ ვ. კონცენტრაციისაგან პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება შენარჩუნებულია $c \leq 1 \cdot 10^{-2}$ მოლი/ლ კონცენტრაციამდე. კონცენტრაციის შემდგომი ზრდით პირდაპირპროპორციულობა ირღვევა.
8. დადგენილი იქნა, რომ ფსიქოტროპული პრეპარატები – ფენაზეპამი და ნიტრაზეპამი წარმოადგენენ რა ბენზოდიაზეპინების წარმოებულებს და ერთმანეთისაგან

განსხვავდებიან თითო ჩამნაცვლებლით, ამჟღავნებენ იდენტურ ელექტროქიმიურ ქცევას. კერძოდ, მათი პოლაროგრაფიული განსაზღვრა შესაძლებელია მჟავა ბუფერის ხსნარში წყალბადის ელექტროაღდგენის შესაბამისი ტალღის სიმაღლის შემცირების მიხედვით. ამ უკანასკნელის შემცირება ხდება ფენაზეპამისა და ნიტრაზეპამის კონცენტრაციის ზრდის პირდაპირპროპორციულად. C,E-მრუდების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ეს კავშირში უნდა იყოს დადებითი მუხტის დროს ადსორბირებული ბენზოლის ბირთვებს შორის ძლიერი ურთიერთგანზიდვის არსებობასთან, რის შედეგადაც ელექტროდის დაფარვის ხარისხი და მუხტი ძალიან ნელა იცვლება პოტენციალის ცვლილებით.

9. ცალკე ჯგუფად განიხილებიან ბენზოდიაზეპინის კიდევ სხვა სამი წარმოებული – ნოზეპამი, დიაზეპამი და მეზაპამი, რომელთა ელექტროქიმიური ქცევა იდენტურია, მაგრამ განსხვავებული ფენაზეპამისა და ნიტრაზეპამისაგან. კერძოდ, ნოზეპამი, დიაზეპამი და მეზაპამი იწვევენ არა წყალბადის ელექტროაღდგენის პროცესის ინჰიბირებას, არამედ მის კატალიზურ გაზრდას. ეს განსხვავება ახსნილია მათში სხვადასხვა ჩამნაცვლებლების არსებობით. წყალბადის გადამაბვის კატალიზური შემცირება განპირობებულია ორგანულ მოლეკულაში თავისუფალი ელექტრონული წყვილის მქონე აზოტის ატომის არსებობით და ამ მოლეკულების მაღალი ადსორბირებული უნარით.

10. შემუშავებული იქნა ნოზეპამის, დიაზეპამისა და მეზაპამის განსაზღვრის მეთოდიკა ტეტრამარილების ფონზე დიფერენციალური პოლაროგრაფირების რეჟიმში. მიიღება მსგავსი

11. დადგენილია, რომ ნოზეჰამის, დიაზეჰამისა და მეზაჰამის მსგავსი ელექტროქიმიური ქცევა განპირობებულია მათ მოლეკულებში შემავალი ფუნქციონალური ჯგუფების $>C=N-$ არსებობით. ამ მოსაზრების სისწორეზე მიუთითებს ნახევარტალღის პოტენციალის ერთი და იგივე მნიშვნელობა -2.25 ვ სამივე ნივთიერებისათვის და კულონომეტრიული გაზომვები.
12. დადგენილი იქნა პრეპარატ დიმედროლის პოლაროგრაფიული ანალიზის ოპტიმალური პირობები ტეტრამარილების ფონზე. პოლაროგრამას ნახევარტალღის პოტენციალით -2.37 ვ აქვს დიფუზიური, შეუქცევადი ხასიათი და პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება კონცენტრაციისაგან, რაც იძლევა საკალიბრო მრუდის აგების საშუალებას.
13. შესწავლილი იქნა პრეპარატ ციკლოდოლის როგორც პოლაროგრაფიული, ისე ადსორბციული ქცევა. მისი პოლაროგრაფიული ქცევა მსგავსია დიმედროლისა, ხოლო ადსორბციის სურათი - განსხვავებული. კერძოდ, C,E-მრუდებზე -0.7 ვ პოტენციალზე დაიმზირება მკვეთრი პიკები, რომლებიც მიუთითებენ ორმაგ შრეში ციკლოდოლის მოლეკულების ორიენტაციის მკვეთრ ცვლილებაზე.
14. შესწავლილი იქნა ფენოთიაზინების ალიფატური წარმოებულები - ამინაზინი და ლევომეპრომაზინი და პიპერიზინული წარმოებულები

–ტრიფტაზინი. პოლაროგრაფიული მეთოდით შესწავლის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ სამივე ეს პრეპარატი პოლაროგრაფიულად აქტიურია და იძლევა ერთტალღიან პოლაროგრამას ნახევარტალღის პოტენციალებით $E'_{1/2} = -0.74$ ვ , $E''_{1/2} = -1.27$ ვ $E_{1/2} = -1.45$ ვ შესაბამისად. C,E-მრუდების განლაგებამ გვიჩვენა, რომ ამ პრეპარატების მოლეკულები ბრტყლად არიან ორიენტირებული ელექტროდის ზედაპირზე.

ლიტერატურის სია

1. Sobrero A. Comp. Rend., 1847, # 25, p. 247-248.
2. Саркисянц С.А. Синтез некоторых сосудорасширяющих нитроэфиров эринит. Ж. "Медицинская промышленность СССР", 1960, № 11, с.79.
3. Кочергин П.М., Титкова Ф.М. Синтез динитрата сорбида. Ж. "Медицинская промышленность СССР", 1959, № 8, с.18-20.
4. Сборник докладов симпозиума "Применение мольсидомина корватона в кардиологической практике", Москва, 1979.
5. Bruton T.L. Lancet, 1867, V.2, p.97
6. Каверина Н.В. Принципы современной фармакотерапии ишемической болезни сердца. Тер. арх., 1977, № 1, с. 22-30.
7. Рабкин И.Х., Свирщевский Е.Б., Бронзов Ю.В. с соавторами. Изменение скорости коронарного кровотока под влиянием селективной коронографии и приема нитроглицерина. Кардиология, 1976, № 1, с. 78-83.
8. Шхвацабая И.К. Ишемическая болезнь сердца. Москва, Издательство "Медицина", 1975, - 400 стр.
9. Савватеев К.Л., Пушкарь Ю.Т. Изучение фармакодинамики препаратов нитроглицерина методами тетраполярной реоплетизмографии пальца и импеданс-кардиографии у больных ишемической болезнью сердца. Ж. "Кардиология", 1980, № 12, с. 89-92.
10. Лепяхин В.К., Кукес В.Г., Синюхин Н.В. с соавторами. Клиническая фармакокинетика различных лекарственных форм нитроглицерина. В сб.: "Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения и фармакокинетики. Тезисы докладов Первой Всесоюзной конференции по фармакокинетике", Тбилиси, часть Вторая, Москва, 1982, с. 7-11.
11. Топчиева Ш.А., Чумбуридзе Б.И., Герадзе М.Т с соавторами. Изучение фармакокинетики и биотрансформации эринита. В сб.: "Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения и фармакокинетики. Тезисы докладов Первой Всесоюзной конференции по фармакокинетике", Тбилиси, часть Вторая, Москва, 1982, с. 29-31.

12. Neurath G.B., Dunger M. Blood levels of the metabolites of glyceryn trinitrate oral pentaerythritol tetranitrate after administration of two-step preparation. *Arzneimittelforschung*, 1977, V.27, # 2, -p. 416-419.
13. Rosel M.T., Bogaert M.G. Gas-liquid chromatographic Determination of Nitroglycerine and Isosorbide Dinitrate in Human Plasma. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1973, V.62, #5, p.754-758.
14. Wei I.J., Reid P.R. Quantative Determination of Nitroglycerin in Human Plasma. *Circulation*, 1979, #59, p.588-592.
15. Yap P.S., Fung H.L. Pharmacokinetics of Nytroglycerine in Rats. *J. of Pharmaceptical Science*, 1978, V.67, #4, p.584-586.
16. საქართველოს სახელმწიფო ფარმაკოპეა, ტ. I-II. თბილისი, 1998, -348 გვ., 2003.
17. Государственная Фармакопея СССР. Министерство здравоохранения СССР. Выпуск 2, Москва, Издательство "Медицина", 1990.
18. British Pharmacopeia, 1963, Addendum 1970, Addendum 1971. p.684, (London).
19. Pharmacopea of the United States of America, XVIII, Rev.n.v. 1970,
20. Farmacopea Polska, 1970, XV, VII.
21. Ceskoslovensky Lecopis. Phara, vidani treti, 1970, Svarek II, S.958-960, 1087-1150.
22. Dutot C., Moreau J., Cordonnier P., Spreux-Varoquaux O., Klein C., Ostrowski J., Advenier C., Gartner W., Pays M. Determination of the active metabolite of molsidomine in human plasma by reversed-phase hidh-performance liquid chromatography. *J. of Chromatogr.* 1990, V.9, p 435-446.
23. Streel B., Ceccato A., Peerboom C., Zimmer C., Sibenaler R., Maes P. Determination of molsidomine and its active metabolite in human plazma using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *J. of Chromatogr. A.* 1998, V. 11 p.113-123..
Растворы нитроглицерина в этиловом спирте. Ленинград, 1978.
24. Pharmacosopea Helvetica. Editio Sexta, 1976, V.III, p.111, 497, 1115.
25. Pataricza J., Penke B., Balogh E.G., Papp J.G. Polarographic detection of nitric oxide released from cardiovascular compounds in aqueous solution. *J. Pharmacol. & Toxicol. Methods*, 1998, V.39, -p. 91-95.
26. Ивахненко П.Н., Ляшева Н.Н., Килякова Г.М. Фотометрическое определение анестезина, новокаина, стрептоцида, сульфацилнатрия в лекарственных формах. *Химико-фармацевтический журнал*, 1979, № 10, с. 97-100.

27. Попов Д.М., Расчетнова В.И. Спектрофотометрическое и фотометрическое определение эфедрина гидрохлорида. Ж. "Фармация", 1979, № 1, с.33-36.
28. Сурмава Н.С. Фотометрическое определение эринита. Тезисы докладов Республиканской научной конференции молодых медиков Грузии, Бакуриани, 1980, с.255.
29. Krasmar I., Alvares S., Lastovkova M. et al. UV-Spectrometrie in der Arzneimittelkontrolle. 17 Mitt. Vergleich von Arzneimitteln mit Sulfonamid und Benzolchromophoren. – Pharmazie, 1975, Bd.30, V.7, -p.447-450.
30. Humel R., Kaufman D. Ultraviolet Spectrometry. J. of Analytical Chemistry, 1972, V.44, #6, -p.535.
31. Ивахненко П.Н., Малыгина С.В., Пигаренко Л.С. Фотометрическое определение азотосодержащих лекарственных препаратов, основанное на превращениях с образованием нитрата. Ж. "Фармация", 1978, № 3, с. 83-84.
32. Gaglia C.A., Lomner Ir.I., Leonard B.L. et al. Testing of Nitroglycerin Tablets. – J. Pharm. Science, 1976, V.65, #11, p.1691-1692.
33. The United States Pharmacopea, 19-rh revision, p.276-277.
34. Tompa A.S. Determination of Trans Amounts of Diethylene Glycol in Nitroglycerin by Infrared Spectrometry. Anal.Chem. 1976, 48,p.911-912.
35. Ayres W.M., Leonard G.W. Polarographic Determination of Pentaerythritol Trinitrate in Presence of Nitroglycerin – Anal. Chem. 1969, p.1485-1487.
36. Goodhart F.W., Gucluyildiz H. Stabilized Compressed Nitroglycerin Tablets. – J.Pharm. Science, 1976, V.65, #10, p.1466-1471.
37. Suphajajetra P., Stroll I.H., Lim I.K. Nitroglycerin Stability in Polyethylene Glycol-400 and Povidone Solutions. J. Pharm. Science, 1978, V.67, #10, p.1394-1396.
38. Gupta V.D. Modified NF Method for Quantitativ Determination of Pentaerythrioyl Tetranitrata. J. Pharm. Science, 1978, V.67, #5, p.717-718.
39. Зайцев В.А. Калориметрическое определение нитроглицерина. Ж."Аптечное дело", 1960, № 3, с. 63-65.
40. Беллами Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул, Москва, издательство "Мир", 1971, 318 с.
41. Goodhart F.W., Gucluyidiz H. Stabilized Compressed Nitroglycerin Tablets. – J. Pharm. Sci. 1976, v.65 p. 1466-1471.
42. Шилов Ю.М., Веремьев И.В. Перспективы использования инфракрасной спектроскопии в фармацевтическом деле. Ж. "Фармация", 1971, № 2, с. 76-82.

43. Crisler R.O. Infrared Spectrophotometry. *J. of Analytical Chemistry*, 1970, V.42, #3, p.388R-397R.
44. Мынка А.Ф. Инфракрасная спектроскопия молекул антибиотиков тетрациклинового ряда. *Ж. "Фармация"*, 1979, № 3, с. 31-36.
45. Kotoucek M., Springer V. Infracerwena Spektroskopia v analize Leciv. *J. Farm. Obz.*, 1980, 49, #10, S.453-464.
46. Pinchas S. Determination of Diaethylenglycol Dinitrate and Nitroglycerin by Infrared Spectroscopy. *J.Anal. Chemistry*, 1951, V.23, #1, p.201-202.
47. Pristera F., Halik M., Castelli A., Fredericks W. Analysis of explosives using infrared spectroscopy. *Anal. Chem.*, 1960. V. 32, # 4, -p. 495-508.
48. Tompa A.S. Determination of Trance Amounts of Diethylene Glycol in Nitroglycerin by Infrared Spectrometry. *J. of Anal. Chemistry*, 1976, # 48, p.911-912.
49. Гризодуб А.И., Казаринов Н.А. Контроль качества таблеток нитроглицерина. *Химико-фармацевтический журнал*, 1979, № 9, с. 105-109.
50. Арзамасцев А.П., Чумбуридзе Б.И., Чичиро В.Е. Состояние и перспективы использования хроматографических методов в фармации. *Материалы симпозиума, Тбилиси*, 1977, с. 5-11.
51. Измайлов Н.А., Шрайбер М.С. Капельно-хроматографический метод анализа и его приенение в фармации. *Ж. "Фармация"*, 1938, № 3, с. 1-7.
52. Бирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. Москва, изд. "Мир", 1981, - 1236 с.
53. Лякина М.Н., Брутко Л.И. Изучение возможности использования хроматографии в тонком слое полиамида для идентификации лекарственных средств. *Ж. "Фармация"*, 1979, № 2, с. 26-28.
54. Сурмава Н.С., Иорамашвили Г.Г. Анализ нитроглиуерниа, нитросорбида и эринита методом тонкослойной хроматографии. Сб.: "Изыскание, разработка технологии и методов анализа новых лекарственных средств". Научные труды Тбилисского гос. медицинского института, Тбилиси, изд. "Мецниереба", 1983, с. 138-146.
55. Чумбуридзе Б.И., Сурмава Н.С. Хроматографическое определение сложных эфиров азотной кислоты и продукта их гидролиза. *Материалы Первого съезда фармацевтов Грузии, Тбилиси*, 1978, с.110-114.
56. Шеллард Э. Количественная хроматография на бумаге и в тонком слое. Москва, изд. "Мир", 1972, с.152. Shellard, E.J. Quantitative paper and thin-layer Chromatography. 1968, 152 pages.

57. Крошилова Т.М., Крунчак В.Г., Ныпь В.С. Количественное определение рибоксина (9- β - α -рибофуранозил-гипоксантина) методом бумажной хроматографии. Химико-фармацевтический журнал, 1980, № 6, с. 109-113.
58. Хайс С.И., Мацек К. Хроматография на бумаге. Москва, изд. "Иностранная литература", 1969.
59. Геталь Э. Хроматография в тонких слоях. Москва, 1965.
60. Цузаков С.А., Шемякин Ф.М. Контроль степени чистоты анестезина и дикаина методом тонкослойной хроматографии. Ж. "Фармация", 1981, № 1, с. 41-44.
61. Dicarolo F.I., Hartigan J.M., Phyllips G.F. Analysis Products by Layer Chromatography and Radio Scanning. J. of Analitical Chemistry, 1974, V.46, # 12, -p. 2301-2303.
62. Grew M.C., Dicarolo F.J. Identification and Assay of Isomeric C¹⁴-Gliceryl Nitrates. J. of Chromatografy, 1968, V.35, N 4, -pp. 506-512.
63. Завражная Т.А. Анализ смеси, содержащей прометол и амидопирин методом газовой хроматографии. Ж. "Фармация", 1980, № 6, с. 32-34.
64. Зурабашвили З.А., Джинчарадзе М.М., Киквидзе М.П. с соавторами. Газожидкостный хроматографический анализ аминазина и его производных в биологических жидкостях. Материалы Первого съезда фармацевтов Грузии, Тбилиси, 1978, с. 54-57.
65. Пузаков С.А., Шемякин Ф.М. Газохроматографический анализ в производстве анестезина и дикаина. Химико-фармацевтический журнал, 1979, № 12, с. 98-99.
66. Wayne Mc. A. Selective Detection of Nitro and Halo Substituted Drugs in Plasma. Abstracts of Pap. Pittsburgh Conf. Chem. and Appl. Spectroscopy. Atlantic City, March, 1981, - pp. 9-13.
67. Woo D.A., Jen I.K., Sofronas P.E. Quantitative Analysis of 1,3-, 4,6` Dianhydro – Glicitol 2,5 Dinitrate (Esoorbide Dinitrate) by Infrared Spectrometry. – J. of Analitical Chmistry. 1973, V. 45, N 12, - pp. 2144-2147.
68. Rossel M.T., Bogaert M.G. Gas Liquid Chromatographic Determination of Nitroglicerine and Isosorbide Dinitrate in Human Plasma. J. Pharmacevtical Sciences , 1973 , V. 62, N5, - pp 754-758.
69. Yap P.S., McNiff E.F., Fung H.L. Improved Gas Liquid Chromatographic Determination of Plazma Nitroglycerin Concentrations. J . Pharmacevtical Sciences, 1978, V.67, N 4, - pp. 582-584.

70. Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. Оценка хроматографического разделения в системе растворителей бензол-метанол. Журнал Аналитической Химии, 1980, т.35, № 3, с. 535-538.
71. Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. Оценка разделения в тонкослойной хроматографии при использовании двухкомпонентных систем растворителей. Журнал Аналитической Химии, 1980, т.35, № 3, с. 595-599.
72. Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. Линейные зависимости в тонкослойной хроматографии с двухкомпонентными системами растворителей. Журнал Аналитической Химии, 1981, т.36, № 5, с. 860-866.
73. Crouthamel W.G., Dorsch B. Specific High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Nitroglycerin in Dosage Forms. J. Pharmaceutical Sciences, 1979, V.68, N2, - p. 237-238.
74. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.– Москва, Российский Государственный Медицинский Университет, 1998. – 273 с
75. Машковский М.Д. Лекарства XX века. Москва, издательство "Новая Волна", 1998.– 320 с.
76. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах.– 14-е изд.– Москва, издательство "Новая Волна", 2000.– Т. 1, 2.
77. Kaplan H.I., Sadock B.J. Pocket Handbook of psychiatric drug treatment.– 2-d ed.– Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo: Wroclaw Williams & Wilkins, 1996.– 270 p.
78. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. Official from January 1, 1995. US Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, pp. 1123-1124.
79. Faith L., Vrabel M. Analytical study of tranquilizing agents using square-wave polarography. Cesk Farm., 1976, V.25, # 8, pp. 288-294.
80. Temizer A., Ozaltin N. Polarographic determination of antihistamines with Cd(II). J. Assoc. off. Anal. Chem., 1986, V.69, # 2, pp. 192-195.
81. Barek J., Fogg A.G., Muck A., Zima J. Polarography and Voltammetry at Mercury Electrodes. Critical Reviews in Analytical Chemistry, 2001, V.31, p.291 – 309.
82. J. Heyrovsky Memorial Symposium on Advances in Polarography and Related Methods. – Book of Abstracts; J. Heyrovsky Institute of Physical Chemistry, Prague, 2000, 296p..
83. Zuman P. Role of Mercury Electrodes in contemporary analytical Chemistry. Electroanalysis, 2000, V.12(15), p.1187-1194.

84. Blanc R., Gonzalez-Casado A., Navalon A., Vilchez J.L. *Anal. Chemistry Acta*, 2000, V.403, -p.117-120.
85. Bersier P.M., Bersier J. *Analytical voltametry in pharmacy. Analytical Voltametry*, Elsevier, London, 1992. – p.159-170
86. Wydson A., Alber L. *Polarographic Assay of Nitroglycerin. J.Pharm.Science*, 1976, V.61, #6, p. 335-337.
87. Groning T.K. Einfluss von Verpackng und Arzneiform auf die Stabilitat von Nitroglycerin in fasten Zubereitungen. *Pharm.Industrie*, 1974, V.36, #11^a, S. 876-879.
88. Witnack G.C., Nielson J.M., Gantz CE. *Polarographic Reduction of Polynitrate Esters. J.Amer.Chemical Society*, 1954, V.76, -p.4711.
89. Witnack G.C., Mayfield M.M., Gantz C.E. *Polarographic determination of Nitroglycerin in Double-Base Powder. Anal.Chemistry*, 1955, V.27, p.899-901.
90. Flann B.C. *Polarographic Assay of Glyceryl Trinitrate Sublingual Tablets for Content Uniformity. J.Pharm.Science*, 1969, V.58, #1, p.122-124.
91. Ayres W.M., Leonard G.W. *Polarographic Determination of Pentaerythritol in Presence of Nitroglycerin. Anal.Chemistry*, 1959, #31, p.1485-1487.
92. Григорьев А.Б., Чистотина Л.Г., Полиевктов М.К. Полярографическое определение нитросорбида в таблетках. "Химико-фармацевтический журнал", 1973, № 2, с. 50-52.
93. Turner R.W., Lenkewich R. *Polarographic Determination of Isosorbide Dinitrate. J.Pharm.Science*, 1976, V.65, #1, p. 118-121.
94. Perry S.G., Amos R., Brewer P.I. *Practical Liquid Chromatography*, New York, Plenum Press. USA, 1976 -230 pages.
95. Hausmann E., Wewer H., Wellhoner H.H., Weller J.P. Lethal intoxication with diphenhydramine. Report of a case analytical foloow-up // *Arch. Toxicol.*-1983, V.53.- #1.-p.33-39.
96. Michaud K., Ausburger M., Romain N. et al. Fatal overdose of tramadol and alprazolam // *J. Forensic Science Ont* .-1999 , V.105. #3, -p.185-189.
97. Fazzari F.R., Riggleman O.H. *Polarographic determination of oxazepam // J Pharm. Science*, 1969, V.58, #12, -p.1530-1531.
98. Maceck K. *Intorduction // J. Chromatography*, 1970, #48, -p.364-371.

99. Goeringer K.E., Logan B. K., Christian G.D. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers // *J. Anal. Toxicol.* -1997, V.21, -p.529-537.
100. Moore K.A, Cina S.J., Jones R. et al. Tissue distribution of tramadol and metabolites in an overdose fatality. // *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 1999, V.20, #1, -p.98-100.
101. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – Москва, издательство "Мысль", 1993.-с.39-49, 72,115-120, 183-194с.
102. საქართველოს კანონი "წამლისა და ფარმაცევტული საკმიანობის შესახებ" და კანონქვემდებარე აქტები. თბილისი, I ტომი, 1997. - გვ. 230-306.
103. Tuncer S., Pirbudak L., Balat O., Capar M. Adding ketoprofen to intravenous patient controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*- 2003, V.24, #2. -p.181-184.
104. WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-second report. // *World Health Organisation Technical Report Serie*, 2001, #903, - p.1-26.
105. Веселовская Н.В., Изотов Б.Н., Савчук С.А..Свойства и анализ опиоидного анальгетика трамадола. *Ж. "Вопросы наркологии"*, 1998, №2, -с.43-51.
106. Залесова В.А., Катаев С.С., Кудрина Л.Н. К обнаружению трамадола в моче методом тонкослойной хроматографии. *Ж. "Вопросы наркологии"*, 1998, №2, - с.53-56.
107. Веселовская Н.В., Кислун Ю.В., Еремин С.К. и др. Обнаружение трамадола и его метаболитов в моче хроматографическими методами. *Ж. "Судебно-медицинская экспертиза"*, 1996, №4. -с.38-43.
108. Dyderski S., Szkutnik D., Zgrabczynska M., Drobnik L. Bioavailability of tramadol hydrochloride from tramadol-capsules 50 mg. *Acta Pol. Pharm.*, 2001, V.58, #5. -p.345-349.
109. Dayer P., Collart I. Desmeules J. *Pharmacology of Tramadol*ю *Drugs*. 1997, V.53.-Suppl.2. -P.18-24.
110. Gibson T. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *American Journal of Medicine*, 1996, V.101, #1A. -p.47-53.
111. Poulsen L., Arendt Nielsen L., Brosen K., Sindrup S.H. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1996, V.60, p. 636 - 644.

112. Lai J., Ma S.W., Porreca F., Raffa R. Tramadol, M1 metabolite and enantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells. *European Journal of Pharmacology*.-1996, V.316.-#2-3.-p.369-372.
113. Matthiesen T., Wohrmann T., Coogan T.P., Urrag H. Experimental toxicology of tramadol. *Toxicology Letters*.-1998, V.95.-#1.-p.63-71.
114. Pedersen R.S., Brosen K., Nielsen F. Enantioselective HPLC method for quantitative determination of tramadol and O-desmethyltramadol in plasma and urine: Application to clinical studies. *Chromatographia* .-2003, V.57.-#5-6.-p. 279-285.
115. Lintz W., Barth L., Becker R. et al. Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of central tramadol formulations. *Arzneimittelforschung*.-1998 , V.48.-#5.-p.436-445.
116. Elsing B., Blaschke G. Achiral and chiral high-performance liquid chromatographic determination of tramadol and its major metabolites in urine after oral administration of racemic tramadol. *J. Chromatogr.*- 1993, V.612.-#2.-p.223-230.
117. Facchini G., Zaccheo F., Nannetti M. Simultaneous determination of hydrochloride salts of adifenine, diphenhydramine, ethyldiphenacetate, drofenine and promazine by ion-pair HPLC [high-pressure liq. chromatog]. *Bollettino Chimico Farmaceutico* .-1983, V.122.-#8.-p. 405-411.
118. Nobilis M., Kopecky J., Kvetina J. et al. High-performance liquid chromatographic determination of tramadol and its O-desmethylated metabolite in blood plasma. Application to a bioequivalence study in humans. *J. Chromatogr. Acta*, 2002 V.949.- #1-2.- p.11-22.
119. Nobilis M., Pastera J., Anzenbacher P. et al. High-performance liquid chromatographic determination of tramadol in human plasma. *Journal of Chromatography B: Biomedical Science Applications*, -1996, V.681.-#1.-p.177-183.
120. Chattopadhyay B. P., Chattopadhyay J., Bose P.C. Application of high pressure liquid chromatography for simultaneous estimation of aminophylline, codeine, ephedrine and diphenhydramine in cough syrup. *Indian Drugs* .-1984, V.22.-#3.-p. 154-157.
121. Челидзе Т. Р., Джапаридзе Дж. И., Топурия Л.И. Способ определения карпаингидрохлорида. Авторское свидетельство СССР № 1374121, 1988.
122. Yanqiu F., Huidi Y., Guohong L. et al. Determination of aminophylline, ephedrine hydrochloride and diphenhydramine hydrochloride in antiasthmatic tablets by RP-HPLC // *Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi*.-1999,19.-#3.-p.147-149.

123. Yeh G.C., Sheu M.T., Yen C.L. et al. High-performance liquid chromatographic method for determination of tramadol in human plasma // *Journal of Chromatography B: Biomedical Science Applications*, -1999, V.723.-#1-2.-p. 247-253.
124. Valle M., Pavon J.M., Calvo R. et al. Simultaneous determination of tramadol and its major active metabolite O-demethyltramadol by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Science Applications*, -1999, V.724, #1. p.83-89.
125. Yokogawa K., Nakashima E., Ichimura F., Yamana T. Simultaneous microdetermination of biperiden, haloperidol, and trihexyphenidyl in plasma and its application to pharmacokinetic analysis after concomitant intravenous administration of the drugs to rabbits. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*.-1985, V.33, #10.-p.4581-4586.
126. Gambaro V., Benvenuti C., De Ferrari L et al. Validation of a GC/MS method for the determination of tramadol in human plasma after intravenous bolus. // *Farmaco*, -2003, V.58, #9. -p. 947-950.
127. Schuetz H., Pielmeyer A., Weiler G. Thin-layer chromatographic screening of 500 toxicologically relevant substances by corrected Rf values (Rfs values) in two systems. *Aerztliches Laboratorium*.-1990, V.36, -#5. -p.113-123.
128. Нормативно-техническая документация препарата "Трамал 50,100 инъекции" № 42-530-88, "Трамал капсулы" № 42-531-88, "Трамал суппозитории" № 42-529-88.
129. Адеишвили Л.В. Использование комплекса физико-химических методов для стандартизации и контроля качества лекарственных средств, содержащих эфиры арилалифатического и ароматического ряда: диссертация на соискание учёной степени доктора фармакологических наук, Тбилиси, 1989. -375с.
130. Арзамасцев А.П., Сенов П.Л. Стандартные образцы лекарственных веществ. –М.: Медицина, 1978. -248с.
131. Бондар И.Н., Муратова Л.А. Разделение эфедрина и димедрола в смеси при помощи хроматографии в тонком слое сорбента. Тез. докл. 4-го съезда фармац. УССР.- Запорожье, 1984.-с. 249.
132. Henderson L., Miller J.H., Skellern G.C. Control of impurities in dyphenhydramine hydrochloride by an ion-pairing, reverse liquid chromatography method. *J. Pharm. Pharmacol* .-2001, 53.-#3.-p.323-331
133. Абраменко Л.Л., Аристов Г.Н., Ищенко В.И. Газо-хроматографический анализ лекарственных форм димедрола. *Химико-фармацевтический журнал*, 1988, №8, - с.1014-1016.

134. Челидзе Т.Р., Джапаридзе Дж.И., Баланчивадзе Д.И. Полярографическое восстановление Cr(VI) из двухатомных спиртов. Журнал «Электрохимия», Деп. ВИНТИ 10.11.88, № 7995-В 88, 1988.
135. Chelidze T.R., Balanchivadze D.I., Japaridze J.I. On electroreduction of Cr (VI) From Solution of Bifunctional Alcohol. Collection of Chech. Acad. of Sci., V. 54, 1989, 2638-43.
136. Челидзе Т.Р., Баланчивадзе Д.И., Джапаридзе Дж.И. Температурная зависимость полярографического восстановления хромат-иона. Журнал «Электрохимия», № 10, 1989, с. 1390-1392.
137. Chelidze T., Japaridze J., Balanchivadze D.I. Electrodeposition of silver From Nitrate Water-diatomic Alcohol. The 35th Inter. Society of Electrochemistry meeting, California, 1984.
138. Chelidze T., Japaridze J., Balabchivadze D.I. The effect of Structure of Diatomic-alcohols on Electroreduction of Chromium. Symp. on the Structure of Liquids and Solutions, Hungary, 1984.
139. Челидзе Т.Р., Баланчивадзе Д.И., Джапаридзе Дж.И. Кинетика электровосстановления Cr (VI) из этиленгликолевых растворов. VII Всесоюзная конференция. по электрохимии, т. II, г. Черновцы, Украина, 1988, с. 144.
140. Челидзе Т.Р., Баланчивадзе Д.И. Кинетика электровосстановления Cr(VI) из смешанных водогликолевых смесей. «Двойной слой и электрохимическая кинетика», Материалы XII-ых Фрумкинских чтений, Батуми, 1989.
141. Челидзе Т.Р., Джапаридзе Дж.И., Церодзе М.П., Чапидзе Г. Способ количественного определения сложного эфира азотной кислоты – эринита. Авторское Свидетельство СССР № 1491163, 1989.
142. Тедорадзе Г.А. Об измерении импеданса электрохимической ячейки на низких частотах. Журнал Физической Химии, 1964, т.38, № 2, с. 334-337.
143. Полиевктов М.К., Моторчева Г.А., Холодов Л.Е. Химия гетероциклических соединений. 1977, № 1, с. 33-38.
144. Холодов Л.Е., Коваленко Г.А., Полиевктов М.К. Химия гетероциклических соединений, 1975, № 8, с. 1042-1058.

145. Соколов Ю.М., Тедорадзе Г.А., Аракелян Р.А. Измерение емкости двойного электрического слоя. Ж. "Электрохимия", 1973, т., № 4, с. 544-557.
146. Zuman P. Quantitative treatments of substituent effects in polarography I. General equation for the relation between polarographic half wave potentials and the effects of substituents, Collection 25, pp.3225-3244; Polarography of nonbenzenoid aromatic and related substances II. The course of the reduction of sydnone at the dropping mercury electrode, "Collection of Chechoslov. Cemical Community", V.25, pp.3245-3251 (1960).
147. Джапаридзе Дж.И., Тедорадзе Г.А. Об изменении дифференциальной ёмкости на ртути в условиях каталитического выделения водорода. Известия АН СССР, Отд. химических наук, 1962, № 10, с.1718-1722.
148. Дамаскин Б.Б., Петрий О.А., Цирлина Г.А. Электрохимия. Москва, издательство "Химия", 2001.
149. Kolthoff I., Varnum C.J. Journal of American Chemical Society, 1941, V.62, p.3061-3065.
150. Гейровский Я., Кута Я. Основы полярографии. Пер. с англ., Москва, издательство "Мир", 1965.
151. Майрановский С.Г. Каталитические и кинетические волны в полярографии. Издательство "Наука", 1966.
152. Органическая электрохимия. Редакторы Петросян В.А., Феоктистов Л.Г., Том 1, Москва, издательство "Химия", 1988, - 470 стр.
153. Томилов А.П., Майрановский С.Г., Фиошин М.Я., Смирнов В.А. Электрохимия органических соединений. Ленинград, издательство "Химия", 1968, 324 с.
154. von Stackelberg M., Fassbender H. Zeitschrift fuer Elektrochemie. 1958, V.62 S. 834–839.
155. Майрановский С.Г. Успехи химии. 33.75, 1964.
156. Майрановский С.Г., Барашкова Н.В., Алашев Р.Д. Журнал Физической химии, 1961, т.35, стр.435.
157. Belal F., Al-Malag H.A., Al-Majed A. Voltammetric determination of isoxsuprine and enoterol in dosage form and biological fluids through nitrosation. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2000, V.23, pp.1005-1015.
158. El-Enany N., Belal F., Risk M.S. Voltammetric analysis of trazodone HCl in Pharmaceuticals and Biological fluids. Journal of Pharmeceutical and Biomedical Analysis, 2002, V.30, pp.219-226.

159. Belal F., Al-Majed A., Julkhuf S. Voltammetric determination of isradipine in dosage form and spiked human plasma and urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2003, V.30, pp.989-998.
160. Дамаскин Б.Б., Петрий О.А. Введение в электрохимическую кинетику. Москва, Издательство "Высшая школа", 1983, 128стр.
161. Будников Г.К., Майстренко В.Н., Вяселев М.Р. Основы современного электрохимического анализа. Москва, издательство "Мир", Бином. 2003.
162. Плэмбек Дж. Электрохимические методы анализа. Основы теории и применение. Москва, издательство "Мир", 1985.
163. Байрамов В.М. Основы электрохимии. Москва, Издательский центр «Академия», - 2005.
164. Багоцкий В.С. Основы электрохимии. Москва, издательство "Химия", 1987.
165. Oelschläger H. Polarographic analysis of psychotropic drugs. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 1983, V.10, # 1, pp. 25-36.
166. Oelschläger H. Polarographische Bestimmung von Diazepam in Körperflüssigkeiten und pharmazeutischen Präparaten. *Metrohm*, # 250/1d. Application Bulletin.
167. Noufi M., Yarnitzky Ch. and Ariel M. Polarographic maxima revisited. *Electroanalysis*, 1996, #8, pp.836-841.
168. Rabinovitz E. and Yarnitzky Ch. HMA-10: on line electrochemical analyzer. Proceedings of the 5th International Symposium on Field Analytical Methods for Hazardous Wastes and Toxicchemicals, Las Vegas, January 1997.
169. Yarnitzky Ch., Smyth W.F. Square wave polarographic and voltammetric analysis of selected electroreducible drugs. *International Journal of Pharmacie*, 1991, # 75, pp.161-169.
170. Wang J., Lu J. and Yarnitzky Ch. Highly sensitive and selective measurements of lead by stripping voltammetry potentiometry following adsorptive accumulation of the lead-D-cresolphtalexon complex, *Analytical Chemical Acta*, 1993, V.280, pp.61-67.
171. Sreedhar N., Reddy S., JayaRama Reddy S. Differential pulse polarographic determination of diazepam in pharmaceutical formulations. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1992, # 1-2, V.54(1), p.22-24.
172. Arnot M.I., Bateson A.N., Martin I.L. Dimethyl Sulfoxide/Propylene Glycol is a Suitable Solvent for the Delivery of Diazepam From Osmotic Minipumps. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 1996, V.36, Issue 1, pp. 29-31.

173. ჭუმბურიძე ზ. ფარმაცევტული ქიმია. თბილისი, გამომცემლობა "განათლება", 1992, -783გვ.
174. ჭუმბურიძე ზ., ბარამიძე ქ. წამალთა ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები. თბილისი, 1992, - 248გვ.
175. Абраменко Л.Л., Аристов Г.Н., Ищенко В.И. Газо-хроматографический анализ лекарственных форм димедрола. Химико-фармацевтический журнал, 1988, №8,- с.1014-1016.
176. Адеишвили Л.В. Спектрофотометрический анализ димедрола: учебно методические указания. Тбилиси, 1988, -15с.
177. Адеишвили Л.В., Ключева Н.А. Установление структуры примесей в циклодоле. Химико-фармацевтический журнал, 1990, №6, -с. 86-88.
178. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. Москва, издательство "Медицина", 1971, -240с.
179. Арзамасцев А.П. Научные основы применения и оценки химических стандартных образцов лекарственных веществ; автореф. дис. докт. фарм. наук.-М.,1973.-46с.
180. Арзамасцев А.П., Яксина Д.С. Ультрафиолетовые и инфракрасные спектры лекарственных веществ. – Москва, издательство "Медицина", 1975, -151с.
181. Арзамасцев А.П., Сенов П.Л. Стандартные образцы лекарственных веществ. Москва, издательство "Медицина", 1978. -248с.
182. Беликов В.Г., Степанюк С.Н. Дифференциальное спектрофотометрическое определение циклодола, ридинола и пиридола. Ж. "Фармация", 1974, №2, -с. 48-51.
183. Богатский А.В., Андронати С.А. 1,4-бензодиазепины и их производные. 1. Синтез 1,4-бензодиазепиновых соединений и изучение их строения и таутомерии. Журнал Органической Химии,-1969, т.39.-№2.-с. 443-447.
184. Веселовская Н.В., Изотов Б.Н., Савчук С.А.Свойства и анализ опиоидного анальгетика трамадола. Журнал "Вопросы наркологии", 1998, №2.-с.43-51.
185. Payne R. Advances in electrochemistry and electrochemical engineering. Ed. by Delahay and S. Tobias. N.Y. 1970, V.7, p. 1 – 76..
186. Залесова В.А., Катаев С.С., Кудрина Л.Н. К обнаружению трамадола в моче методом тонкослойной хроматографии. Журнал "Вопросы наркологии", 1998, №2, - с.53-56.
187. Воронина С.А., Рандерович Н.Н., Лахер В.Н., Царик Г.Н. Качественный анализ лекарственных смесей, содержащих некоторые сильнодействующие вещества,

- методом хроматографии в тонком слое сорбента. Минск, Материалы III съезда фармацевтов Белорусской ССР, 1977, -с.113-114.
188. Майрановский С.Г., Страдынь Я.П., Везуглый В.З. Полярография в органической химии. Москва, издательство "Химия", 1975, -351с.
 189. Майрановский С.Г. Каталитические и кинетические волны в полярографии.- Москва, издательство "Наука", 1966, -287с.
 190. Машковский М.Д. Лекарственные средства, т 1. –Харьков, издательство "Торсинг", 1997.- 530с.
 191. Ткач В.И., Нетесина И.П. Количественное определение димедрола методом амперометрического титрования Химико-фармацевтический журнал, 1993, №. 3.
 192. Веселовская Н.В., Кислун Ю.В., Еремин С.К. и др. Обнаружение трамадола и его метаболитов в моче хроматографическими методами. Журнал "Судебно-медицинская экспертиза", 1996, №4.-с.38-43.
 193. Grahame D.C. Measurement of the capacity of the electrical double layer at a mercuri electrode. J. Am. Chem. Soc., 1949, V. 71, 9 p 2975-2978 .
 194. Справочник Видаль 2001/2002. Лекарственные препараты в Азербайджане, Армении, Грузии-Москва, "Астрафармсервис", 2001.-644с.
 195. Страдынь Я.П., Майрановский С.Г. Полярография: проблемы и перспективы.-Рига, Зинатне, 1977.- 406с.
 196. Гомилов А.П, Майрановский С.Г., Фиомин М.Я., Смирнов В.А. Электрохимия органических соединений, Ленинград, Издательство "Химия", 1968. -590с.
 197. Abdellatef H.E. Kinetic spectrophotometric determination of tramadol hydrochloride in pharmaceutical formulation. J. Biomed. Anal.- 2002,29.-p. 835-842.
 198. Ahrens B., Blankenhorn D., Spangenberg. Advanced fibre optical scanning in thin-layer chromatography for drug determination. J. of Chromatography B.- 2002, V.772, -p.11-18.
 199. Savchuk, S. A., Brodskii E. S., Formanovskii A.A. et al. Artifacts in the determination of intravenous anesthetics by gas chromatography-mass spectrometry: tramadol, the correlation between the structures of metabolites and impurity substances. Zhurnal Analiticheskoi Khimii, 2000, V.55, # 4, -p. 384-396.
 200. Ceccato A., Chiap P., Hubert P., Crommen J. Automated determination of tramadol enantiomers in human plasma using solid-phase extraction in combination with chiral liquid chromatography. J. Chromatogr. B, Biomed Sci Appl., 1997, V.698, # 1-2, -p.161-170.

201. Bakavoli M., Kaykhaii M. Quantitative determination of diazepam, nitrazepam and flunitrazepam in tablets using thin-layer chromatography densitometry technique. *J. Pharm. and Biomed. Analysis*, 2003, V.31, -p. 1185-1189.
202. Beharell G.P., Haily D.M., MClaurin M.K. Determination of Nitrazepam(Mogadon) in plasma by electron capture gas-liquid-chromatography. *J. Chromatogr.*, 1972, V.70, # 1,-p.45-52.
203. Becker R., Lintz W. Determination of tramadol in human plasma by capillary gas chromatography with nitrogen selective detection. *J. Chromatogr.*, 1986, V.23, # 4, -p.213-220.
204. Berry D.J. The cathode-ray polarographic determination of diazepam, in human plasma. *Clin. Chim. Acta.*, 1971, V.32, # 2, -p. 235-241.
205. Beyer K.H., Sadee W. Spectrophotometrische Bestimmung von 5-phenyl-1,4-benzodiazepin-Derivaten und Untersuchungen über den Metabolismus des Nitrazepam. 5. Mitt.zur Chemie und Analytic von Benzodiazepin-Derivaten. *Arzneimittelforschung*, 1969, V.19.-#12, -p.1929-31.
206. Dyderski S., Szkutnik D., Zgrabczynska M., Drobnik L. Bioavailability of tramadol hydrochloride from tramadol-capsules 50 mg. *Acta Pol. Pharm.*, 2001, V.58, # 5, -p.345-349.
207. Brooks MA, Hackman MR, Trace level determination of 1,4-benzodiazepines in blood by differential pulse polarography. *Anal. Chem.*, 1975 ,47.-#12.-p.2059-2062.
208. Clifford J.M., Smyth W.F. The determination of some 1,4-benzodiazepines and their metabolites in body fluids. A review. *Analyst.*- 1974, V.99, -p.241-272.
209. Yagnesh P., Dhorda U. J., Sundaresan M. Comparative study using HPLC and packed column supercritical fluid chromatography for the assay of three antipsychotic in dosage forms. *J. Talanta*, 1998, V.47, #3, -p. 625-630.
210. Correia dos Santos M.M., Somões Gonçalves M.L., Square-wave voltammetric techniques for determination of psychoactive 1.4-benzodiazepine drugs. *J. Anal Bioanal Chem.*, 2002, V.374, -p.1074-1081.
211. Correia dos Santos M.M., Famila V., Simoes Goncalves M.L. Copper-psychoactive drug complexes: a voltammetric approach to complexation by 1,4-benzodiazepines. *Anal Biochem.*, 2002, V.303, # 2, -p.111-119.
212. Dayer P., Collart I., Desmeules J. Pharmacology of Tramadol. *Drugs*, 1997, V.53, Suppl.2, -p. 18-24.

213. Veselovskaia N.V., Kislun I.V., Eremin S.K. et al. Detection of tramadol and its metabolites in urine by chromatographic methods. Sudebno-Medicinskaya Ekspertiza, 1996, V.39, #4, -p.38-43. ix.121
214. Bogusz M.J., Maier R.D., Kruger K.D., Kohls U. Determination of common drugs of abuse in body fluids using one isolation procedure and liquid chromatography-atmospheric-pressure chemical-ionization mass spectrometry. J. Anal. Toxicology, 1998, V.22, # 7, -p. 549-558.
215. Ghilardelli G., Rotilio F., Zaccheo F., Nannetti M. Determination of cycloaddiphenine, diphenhydramine, [and] ethyldiphenacetate by HPLC. Bollettino Chimico Farmaceutico.- 1980, V.119, #8, -p.483-486.
216. Sarin R.K., Sharma G.P., Varshney K.M., Rasool S.N. Determination of diazepam in cold drinks by high-performance thin-layer chromatography. J. Chromatogr A. -1998, V.822, -#2.-p.332-335.
217. Juzwin S.J., Wang D.C., Anderson N.J., Wong F.A. Determination of RWJ-38705(tramadol-N-oxide) and its metabolites in preclinical pharmacokinetic studies using LC-MS/MS. J. Pharm Biomed Anal. 2000, V.23, -#3. -p. 469-480.
218. Ho S.T., Wan J.J., Liaw W.J. et al. Determination of tramadol by capillary gas chromatography with flame ionization detection. Application to human and rabbit pharmacokinetic studies. J. Chromatography. B, Biomed Sci and Appl. 1999, V.736, #1-2.- p. 89-96.
219. Hadidi K.A., Almasad J.K., Al-Nsour T., Abu-Ragheib S. Determination of tramadol in hair using solid phase extraction and GC-MS. Forensic Science International. 2003, V.135, #2, -p.129-136.
220. Garrido E.M, Garrido J.M, Borges F., Delerue-Matos C. Development of electrochemical methods for determination of tramadol - analytical application to pharmaceutical dosage forms. J. Pharm. Biomed. Anal., 2003, V.32, # 4-5, -p. 975-81.
221. Brooks M.A., Bel Bruno J.J., De Silva J.A., Hackman M.R. A differential pulse polarographic examination of the 1,4-benzodiazepines. Anal. Chim. Acta. 1975, V.74, -#2.- p. 367-385.
222. Tao Q., Stone D.J., Borenstein, M.R. et al. Differential tramadol and O-desmethyl metabolite levels in brain vs. plasma of mice and rats administered tramadol hydrochloride orally. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2002, V.27, -#2, -p. 99-106.

223. Elsing B., Blaschke G. Achiral and chiral high-performance liquid chromatographic determination of tramadol and its major metabolites in urine after oral administration of racemic tramadol. *J. Chromatogr.* 1993, V.612, #2, -p.223-230.
224. Campanero M.A., Calahorra B., Valle M. et al. Enantiomeric Separation of Tramadol and its Active Metabolite in Human Plasma by Chiral High-performance Liquid Chromatography: Application to Pharmacokinetic Studies. *J. Chirality*, 1999, V.311, -p. 272-279.
225. Matthiesen T., Wohrmann T., Coogan TP., Urrag H. Experimental toxicology of tramadol. *Toxicology Letters*. 1998, V.95, -#1, -p.63-71.
226. Calrot F., Gouille Jp., Vas E., Proust B. Fatal overdose of tramadol: is benzodiazepin a risk factor of lethality? *J. Forensic Sci. Int.*-2003.-v134.-p.57-61
227. Fazzari F.R., Riggleman O.H. Polarographic determination of oxazepam. *J. Pharm Sci.*-1969,58.-#12.-p.1530-1531
228. Gan S.H., Ismail R. Validation of a high-performance liquid chromatography method for tramadol and O-desmethyltramadol in human plasma using solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001, 759.- #2.-p.325-335.
229. Garcia M.G., Garcia A., Gonzalez I. Polarographic determination of products of 1.4-benzodiazepine. *Talanta* .-1993.-#4.-p. 1775-1779.
230. Tao Q., Stone D.J., Borenstein M.R. et al. Gas chromatographic method using nitrogen-phosphorus detection for the measurement of tramadol and its O-desmethyl metabolite in plasma and brain tissue of mice and rats. *Journal of Chromatography, B: Biomedical Sciences and Applications* .-2001, 763.-#1-2.- p.165-171.
231. Nobilis M., Kopecky J., Kvetina J. et al. High-performance liquid chromatographic determination of tramadol and its O-desmethylated metabolite in blood plasma. Application to a bioequivalence study in humans. *J. Chromatogr A.*- 2002 ,949.- #1-2.- p.11-22.
232. Yeh G.C., Sheu M.T., Yen C.L., Wang Y.W., Liu C.H., Ho H.O. High-performance liquid chromatographic method for determination of tramadol in human plasma. *Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications*, 1999, V. 723, # 1-2, -p.247-253.
233. Qu L., Feng S., Wu Y., Wu Y. HPLC method for determination of tramadol hydrochloride in human plasma. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*, 2003, V.34, #3, - p. 574-575.
234. Jacobsen E., Jacobsen T. Polarographic determination of diazepam in pharmaceuticals. *Anal. Chim. Acta.*, 1972, V.60, # 2, -p. 472-474.

235. Jacobsen E., Jacobsen T.V., Rojahan T. The determination of diazepam in serum by differential pulse polarography. *Anal. Chim. Acta.*, 1973, V.64, # 3, -p. 473-476.
236. Mishra A.K., Gode K.D. Polarographic assay of nitrazepam formulations. *Analyst* .- 1985, V.110, # 9, - p. 1105-1109.
237. Moller J.K. Determination of Nitrazepam in serum by GLC. Application in bioavailability studies. *J. Chromatogr.*, 1975, V.111, # 3, -p. 389-396.
238. Oelshlager H. Oerh HP. Polarographic determination of medazepam (Nobrium).12. Drug analysis by polarography and oscillopolarography. *Pharm. Acta. Helv.*, 1970, V.45, #11, - p. 708-716.
239. Paw B., Mistal G. Chromatographic analysis (TLC) of zopiclone and benzodiazepines *J. Planar Chromatogr.*, 2000, #13, -p. 195-198.
240. Kiliuviene G., Vainauskas P., Zevzikovas A., Dirse V. Poisonings with psychotropic drug mixtures: analysis using the thin-layer chromatography method. *Kaunas, Medicina*, 2002, V.38, #5, -p. 550-552.
241. Goldsmith J.A., Jenkins H.A., Grant J., Smyth W.F. Polarographic behaviour of the 1,4-benzodiazepines, oxazepam and lorazepam, and a method for quality control. *Anal. Chem. Acta.*, 1973, V.66, #3, -p. 427-434.
242. Pospisilova M., Polasek V., Jokl J. Polarographic study of some psychotropic drugs. *Pharm. Biomed. Anal.*, 1998, V.18, -p.777-783.
243. Rander-Gil F., Daros J.A., Salvador A.b. et al. Direct derivative spectrophotometric determination of nitrazepam and clonazepam in biological fluids. *J. Pharm. Biomed. Anal.*- 1991, V. 9, #7, -p. 539-545.
244. Fusari S.A., Terhalle M., Holcomb I.J., Alix E.C. Reverse phase thin-layer chromatographic separation of bromodiphenhydramine and diphenhydramine. *J. Chromatogr. Sci.*, 1975, V.13, #12, -p.563-564.
245. Rieder J. A fluorometric method for determination Nitrazepam and some of its main metabolites in plasma and urine. *Arzneimittelforschung*, 1973, V.23, # 2, -p. 207-211.
246. Sawada H., Shinoara K. On the urinary excretion of Nitrazepam and its metabolites. *Arch Toxikol.*, 1971, V.28, #3, pp. 214-221.
247. Sung W.C., Chen S.H. Polarographic study of several drugs. *Electrophoresis*.- 2001, #22, - pp. 4244-4248.
248. Snyder L.R., Glajch I.L., Kirkland J.J. *Practical HPLC Method Development*.- John Wiley and Sons, 2-nd ed, 1998. - 280 pages.

249. Temizer A., Ozaltin N. Polarographic determination of antihistamines by complexation with Cd (II). *J. Assoc Off Anal Chem.*- 1986, V.69, -#2, -pp.192-195.
250. Zceuw R.A., Franke J.R., Degel F. et al. Thin-layer chromatographic Rf-values of toxicologically relevant substances on standardized systems. DFG/TIAFT:Analysis/special issue of the TIAF Bulletin, 2nd ed., VCH Weinheim.-1992.-p.89-93.
251. Staroscik R., Prochowska I., Srodkow L. Polarographic determination of oxazepam. *Farmacja Polska*, 1971, V.27, # 7, pp. 533-537.
252. Caille G., Braun J., Mockle J.A. Spectrofluorometric and polarographic analysis of pharmaceutical containing 1,4-benzodiazepine derivatives. *Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1970, V.5, # 3, pp. 78-80.
253. Davidson A.G., Li H. Difference spectrometric assay of nitrazepam in tablet formulations. *J. Pharm. Pharmacol*, 1989, V.41, # 1, pp. 63-65.
254. Faibushevich A.A., Kuramshin R.K., Iushkevich A.M., Kolesnikov S.I. Determination of diazepam and its metabolites in the blood by microcolumn high-performance liquid chromatography. *Farmakol. Toksikol.*, 1986, V.49, #5, pp. 20-22.
255. Volke J. Polarographic and voltametric methods in pharmaceutical chemistry and pharmacology. *J. Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 1983, V.10, # 1, pp. 7-23
256. Grahame D.C. Properties of the electrical double layer at mercury surface, II. The effect of frequency on the capacity and resistance of ideal polarised electrodes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, V.68, p.301-310.
257. Мелик-Гаикаян В. И., Долин П И Измерение поляризационной емкости токами высокой частоты. *Тр ин-та физ химии АН СССР* 1950 с 111-121.
258. Дамаскин Б. Б., К вопросу о методике измерения емкости в растворах электролитов *Журнал физ. химии*, 1958, т 32, №9, с. 2199-2204.
259. Тедорадзе Г. А., Соколов Ю. М. Об измерении емкости двойного слоя *Журнал «Электрохимия»*, 1973, т 9, с. 240-244.
260. Джапаридзе Дж И Кандидатская диссертация, ИЭЛАН ССР, Москва, 1963.
261. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin. Pharmacokinet.*, 2004, V. 43, -p. 879–923.
262. Gan S.H., Ismail R., Wan Adnan W.A., Zulmi W., Jelliffe R.W. Population pharmacokinetic modelling of tramadol with application of the NPEM algorithms. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2004, V.29, -p. 455–63.
263. Allegaert K., de Hoon J., Verbesselt R., Devlieger H., Tibboel D. Tramadol concentrations in blood and in cerebrospinal fluid in a neonate. *European J. of Clin. Pharmacol.*, 2005, V.60, -p. 911–913

264. Джапаридзе Д. И. Тедорадзе Г. А. Об измерении дифференциальной емкости на ртути в условиях каталитического выделения водорода. Изв. АН СССР, отд. хим. наук, 1962, №10, с. 1718-1722.
265. Ребиндер П. А., Казаровский Л. А. Молекулярно-поверхностные явления в процессах печатания и научные основы литографии. Труды НИИ ОГИЗА, М., 1936, т. 4, с. 17-88.
266. Кузнецов В. В. Физическая и коллоидная химия. М., Высшая школа, 1964, с. 71-75.
267. Краткий справочник химика. М.-Л., Химия, 1964, с. 363.

"У Т В Е Р Ж Д А Ю"



Директор научно-исследовательского
института клинической и экспериментальной
терапии МЗ СССР член-корр. АМН СССР,
проф. *Кипшидзе Н.Н.* / Кипшидзе Н.Н. /

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

результатов научно-исследовательской работы "Метод количественного определения нитроглицерина в плазме крови человека".


Исполнители: Институт неорганической химии и электрохимии АН ГССР и Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной терапии МЗ ГССР.

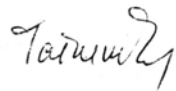
Мы, ниже подписавшиеся с одной стороны Зав.отдела инфаркта-миокарда, НИИ терапии, д.м.н., проф. Чапидзе Г.Э., кардиолог Татишвили Л.Г., с другой стороны Зам.директора по научной части ИНХЭЛ АН ГССР, д.х.н., проф. Джaparидзе Дж.И., с.н.с., к.х.н. Чапидзе Т.Р., м.н.с. Церодзе М.П. составили настоящий акт о том, что в институте неорганической химии и электрохимии АН ГССР с 1984г. по 1987 г. были проведены совместные работы с сотрудниками НИИ терапии МЗ ГССР по разработке полярографического метода анализа сердечного-сосудистого препарата нитроглицерина в плазме крови человека.

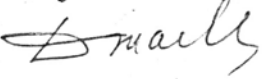
Предложенный способ состоит в том, что определенное количество плазмы крови больного (1+2 мл), принимавшего нитроглицерин вводят в полярографическую ячейку, в котором фоновым электролитом служит буферный раствор с $\text{pH} \approx 10$ (условия, где нитроглицерин не разлагается) и снимают классическую полярографическую кривую. Значение потенциал-полуволны нитроглицерина в указанных условиях составляет $E_{1/2} = -0,63$. Для количественного определения препарата берется величина предельного тока снятой кривой, соответствующая нитроглицерину и с помощью

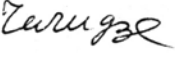
предварительно построенного калибровочного графика определяют содержание нитроглицерина в плазме крови человека.


Предложенный способ качественного и количественного определения нитроглицерина считается целесообразным для дальнейшего внедрения в НИИ терапии, так как метод обладает большой точностью, экспрессивностью и что особенно важно, для анализа используется достаточно малое количество пробы.

Зав. отдела инфаркта-миокарда НИИ терапии МЗ ГССР
д.м.н., проф.  /Челидзе Г.Э./

кардиолог НИИ терапии МЗ ГССР  /Татишвили Л.Г./

Зам. директора по научной части ИНХЭЛ АН ГССР
д.х.н., проф.  /Джапаридзе Дж./

старший научный сотрудник ИНХЭЛ АН ГССР
к.х.н.  /Челидзе Т.Р./

м.н.с. ИНХЭЛ АН ГССР  /Церодзе М.П./