

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Ковальовим

УДК 615.07:54.061/062:543.544

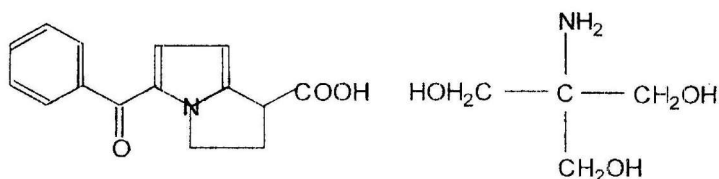
ІДЕНТИФІКАЦІЯ КЕТОРОЛАКУ ЗА ДОПОМОГОЮ ХІМІЧНИХ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ

В.С.Бондар, О.В.Болотова

Національна фармацевтична академія України

Вивчені умови виявлення кеторолаку за допомогою осадкових реакцій та реакцій забарвлення, хроматографії в тонких шарах сорбенту (ТШХ), ІЧ- та УФ-спектроскопії. Встановлено, що знайдені умови можуть бути використані для виявлення кеторолаку в присутності ряду препаратів, які можуть застосовуватись разом з ним.

Кеторолак ((±)-5-бензоіл-2,3-дигідро-1Н-піролізин-1-карбонова кислота) — ненаркотичний нестероїдний препарат з сильно вираженим знеболюючим ефектом використовується у вигляді солі трометаміну для купірування помірних болей. У хімічному відношенні він є похідним гетероарилоцтової кислоти [1, 2, 4, 8, 10].



М.м. = 376,4

В хіміко-токсикологічному відношенні препарат не вивчено.

Метою нашої роботи була розробка умов визначення кеторолаку як індивідуальної речовини, так і в присутності інших лікарських речовин, які можуть бути використані разом з ним, за допомогою хімічних реакцій, тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ- та ІЧ-спектроскопії.

Експериментальна частина

Хімічну ідентифікацію кеторолаку та інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (піроксикаму, бутадіону, ацетилсаліцилової кислоти (АСК), ніфлумової кислоти, кетопрофену) проводили з використанням реакцій осадження та забарвлення [3, 7].

Для проведення реакцій осадження краплю розчинів речовин наносили на предметне скло, випаровували до сухого залишку і додавали розчини реактивів: розчин таніну, пікринової кислоти, реактиви Вагнера, Драгендорфа, фосфорно-молібденову кислоту. Паралельно проводили конт-

рольний дослід. Було встановлено, що з розчином таніну кеторолак утворює білий аморфний осад (чутливість реакцій — 300 мкг у пробі), з розчином пікринової кислоти — білий кристалічний осад (чутливість — 200 мкг у пробі), з реактивом Вагнера — білий аморфний осад (чутливість реакцій — 400 мкг у пробі), з реактивом Драгендорфа — кристалічний осад оранжевого кольору (чутливість — 300 мкг у пробі), з фосфорно-молібденовою кислотою утворення осаду не спостерігалось.

Нами був також досліджений ряд кольорових реакцій кеторолаку та деяких інших НПЗЗ, які можуть використовуватись разом з ним з різними реактивами. Реакції проводили на білих керамічних пластинках. Для проведення кольорових реакцій використовували спиртові (хлороформні) розчини кеторолаку та інших НПЗЗ. Після випаровування розчинників додавали по 1 краплі розчинів реактивів. Паралельно проводили контрольний дослід (замість розчину препарату в чарунку вносили розчинник — етанол, хлороформ). Спостереження проводили відразу та на протязі 10-20 хв. Отримані результати наведені в табл. 1 [3, 7].

Для ідентифікації кеторолаку за допомогою ТШХ використовували аналітичні пластинки для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) (силікагель КСКГ, фракція 5-20 мкм, товщина шару 130 ± 25 мкм, зв'язуючий агент — рідке скло, тип підложки — скло, розмір пластинки 20x20 см, кратність використання — 8-10 разів після обробки калію дихроматом та сірчаною кислотою, промивки водою та активування в сушильній шафі); Силуфол УФ-254 (тип сорбенту — широкопористий силікагель Сільнерл, товщина шару — 100-200 мкм, зв'язуючий агент — крохмаль, тип підложки — алюміній, розмір пластинки 15x15 см, кратність використання — 1); Сорбфіл (тип сорбенту — Силікагель ПСТХ-1А, зернення — 5-17 мкм, товщина шару — 110 мкм, зв'язуючий агент — силіказоль, тип підложки — поліетилен+тефлон, розмір пластинки 10x10 см, кратність використання — 8-10) [3, 6, 7, 9, 11].

В якості проявників використовували пари йоду, реактив Драгендорфа з азотною кислотою,

Таблиця 1

Кольорові реакції кеторолаку та інших НПЗЗ

Препарат	Забарвлення з реактивом						
	конц. HNO ₃	конц. H ₂ SO ₄	Ердмана	Фреде	Манделіна	Маркі	Лібермана
Кеторолак	-	-	-	Блідо-рожеве (300)*	Жовте (300)*	-	Оранжеве (200)*
Піроксикам	-	-	Фіолетове	Оранжеве	Блідо-зелене	-	Жовте
АСК	-	-	Фіолетове	-	Зелене	Червоне	-
Кетопрофен	-	-	Фіолет.→коричневе	Буре	-	Фіолетове	-
Бутадіон	-	Жовте	Фіолетове	Буре	Фіолетове	Фіолетове (t°)	Коричневе (t°) 100°C
Ніфлумова кислота	Блідо-фіолетове →	-	Фіолетове	Малинове	-	Фіолетове	-
Мефенамова кислота	-	t° Жовте →зелене	Фіолетове	Блідо-рожеве	Фіолетове	Фіолетове	Голубе

Знак → показує перехід забарвлення; * — мінімум, що відкривається, мкг.

реактив Драгендорфа за Шталем, 2% розчин нінгідрину, УФ-світло (0,3-0,5 мкг у пробі) та реактив Драгендорфа з азотною кислотою та за Шталем (0,75-1,0 мкг у пробі).

Для дослідження кеторолаку та деяких інших НПЗЗ були використані системи кислого, нейтрального та лужного характеру, наведені в табл. 2. Обчислені значення R_f (табл. 2).

Досліджена поведінка кеторолаку в УФ-області спектра у різних розчинниках: метанолі, етанолі, хлороформі, бензолі та 0,1 М розчині натрію гідрооксиду. Концентрація розчинів, що досліджуються, складала 10 мкг в 1 мл (рис. 1) [5].

Крім того, нами були проведені дослідження з ідентифікації кеторолаку з використанням ІЧ-

спектроскопії. На рис. 2 наведені ІЧ-спектри кеторолаку та кеторолаку трометаміну. Інфрачервоний спектр препарату, попередньо висушеного до постійної маси, був отриманий в дисках з калію бромідом (1 мг препарату в 200 мг калію броміду) [5].

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень з ідентифікації кеторолаку як індивідуальної речовини в присутності деяких інших НПЗЗ з використанням методу ТШХ було встановлено, що найбільш придатними системами є системи: 3 (ВЕТШХ), 4 (ВЕТШХ, Силуфол, Сорбфіл), 5 (ВЕТШХ, Силуфол, Сорбфіл), 8 (ВЕТШХ) (табл. 2).

У результаті досліджень за допомогою реакцій осадження було встановлено, що найбільш чутли-

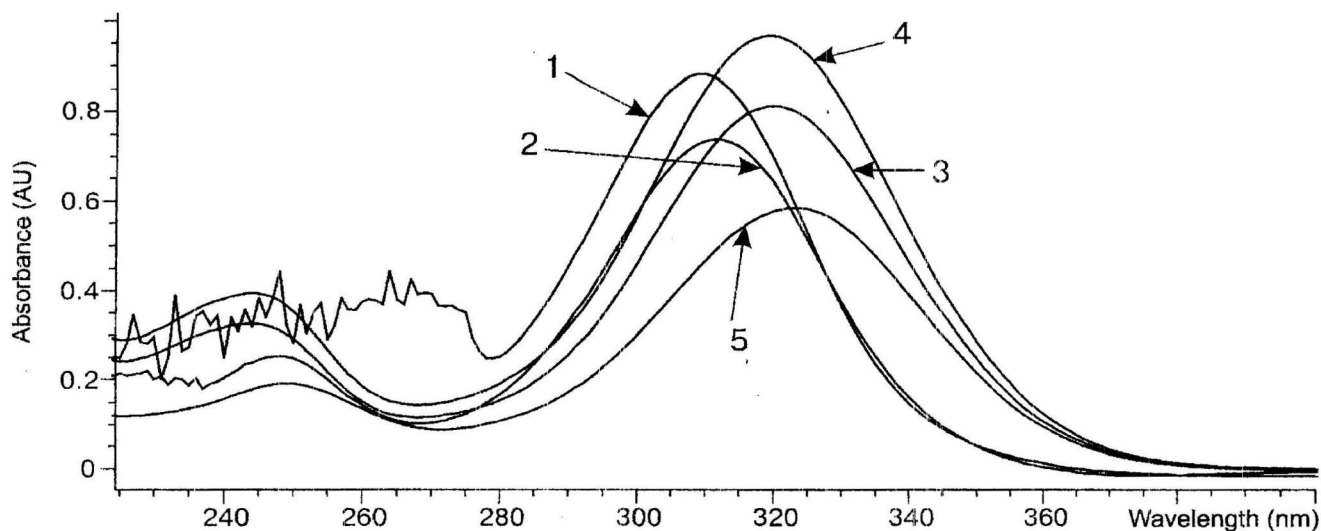
Таблиця 2

Значення R_f кеторолаку та деяких інших НПЗЗ у різних системах розчинників на різних пластинках для ТШХ

*	Значення R _f НПЗЗ на пластинках 1, 2, 3																				
	кеторолак			піроксикам			бутадіон			АСК			ніфлумова кислота			мефенамова кислота			кетопрофен		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	0,75	0,75	0,77	0,80	0,83	0,92	0,95	0,87	0,92	0,70	0,70	0,65	0,72	0,68	0,68	0,50	0,50	0,48	0,70	0,68	0,68
2	0,65	0,60	0,60	0,66	0,58	0,79	0,90	0,68	0,94	0,62	0,65	0,65	0,64	0,64	0,64	0,53	0,50	0,55	0,60	0,45	0,60
3	0,50	0,50	0,48	0,47	0,37	0,48	0,88	0,61	0,88	0,48	0,50	0,50	0,35	0,50	0,50	0,40	0,40	0,40	0,78	0,50	0,50
4	0,58	0,57	0,58	0,53	0,54	0,54	0,82	0,80	0,80	0,55	0,53	0,53	0,35	0,37	0,37	0,46	0,45	0,48	0,55	0,57	0,57
5	0,60	0,62	0,62	0,69	0,65	0,65	0,83	0,85	0,85	0,62	0,62	0,61	0,62	0,59	0,59	0,58	0,60	0,61	0,63	0,64	0,64
6	0,31	0,30	0,30	0,33	0,32	0,32	0,91	0,89	0,89	0,27	0,27	0,28	0,15	0,16	0,15	0,65	0,65	0,66	0,28	0,31	0,30
7	0,30	0,29	0,25	0,75	0,72	0,83	0,69	0,69	0,84	0,23	0,24	0,24	0,45	0,45	0,45	0,50	0,53	0,52	0,23	0,25	0,25
8	0,20	0,21	0,21	0,52	0,51	0,51	0,78	0,80	0,80	0,125	0,12	0,12	0,22	0,20	0,20	0,28	0,30	0,28	0,22	0,22	0,22

Пластинки: 1 — ВЕТШХ, 2 — Сорбфіл, 3 — Силуфол УФ-254.

Системи рухомих розчинників*: 1 — хлористий метилен-метанол (2:1); 2 — хлороформ-метанол (9:1); 3 — хлороформ-ацетон (8:2); 4 — бензол-етанол (9:1); 5 — хлористий метилен-ацетон-оцтова кислота (95:5:2); 6 — гексан-хлороформ-мурашина кислота (10:95:0,3); 7 — ацетон-аміак (9:1); 8 — хлороформ-діоксан-ацетон-аміак (45:47:5,5:2,5).



1. У бензолі
2. У хлороформі
3. У спирті етиловому
4. У спирті метиловому
5. У 0,1М розчині натрію гідроксиду

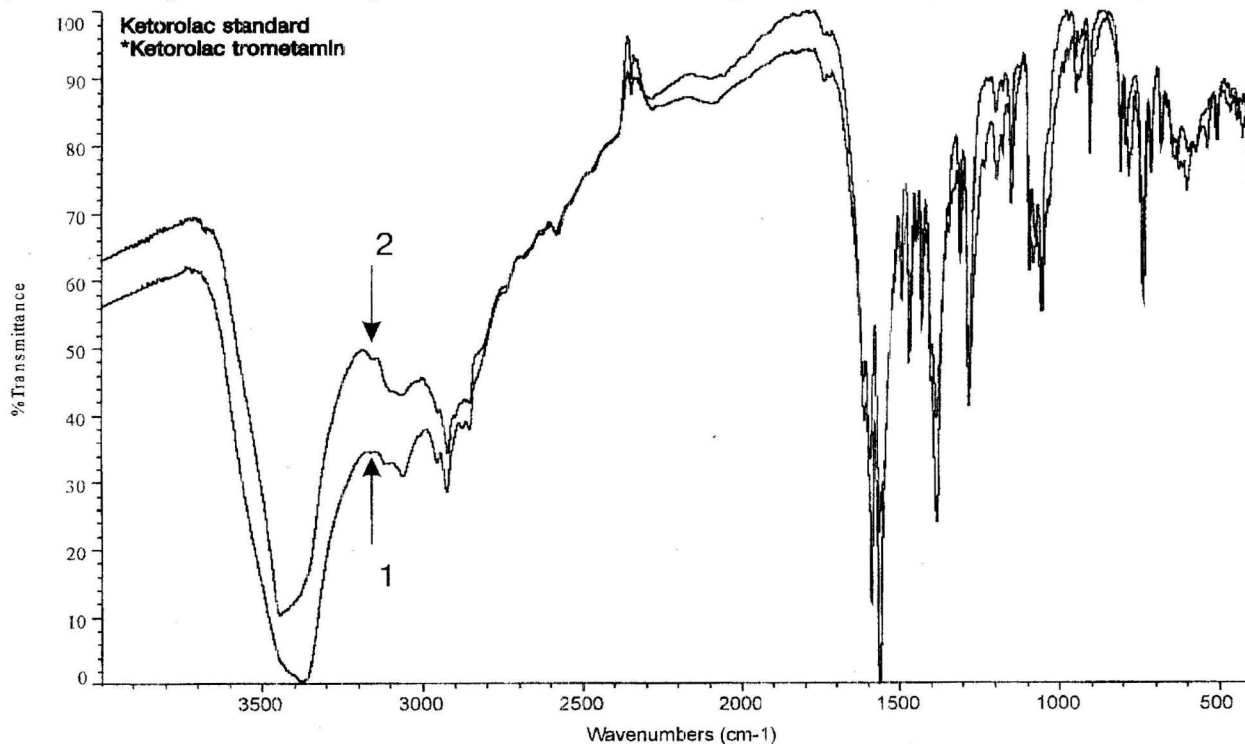
Рис. 1. УФ-спектри кеторолаку в різних розчинниках.

вими реактивами є пікринова кислота (чутливість реакції 200 мкг у пробі) та танін (чутливість реакції 200 мкг у пробі).

З результатів, наведених у табл. 1, видно, що з концентрованими сірчаною та азотною кислотами, реактивами Маркі та Ермана забарвлення не спостерігалось. З реактивами Фреде і Манделіна

чутливість реакції склала 300 мкг у пробі, з реактивом Лібермана — 200 мкг у пробі. Найбільш селективним та чутливим є реактив Лібермана, який дозволив відрізнити кеторолак від інших НПЗЗ.

Крім того, було встановлено, що в області спектра від 220 нм до 330 нм кеторолак у спирті



1. Кеторолак
2. Кеторолаку трометамін

Рис. 2. ІЧ-спектри кеторолаку та кеторолаку трометамін

етиловому має два максимуми поглинання при довжинах хвиль 244 нм та 320 нм, у 0,1 М розчині калію гідроокису — при довжинах хвиль 249 нм та 323 нм, у хлороформі — при довжинах хвиль 248 нм та 312 нм, у бензолі — один максимум поглинання при довжині хвилі 309 нм.

У результаті проведених досліджень з ідентифікації кеторолаку з використанням ІЧ-спектроскопії було встановлено, що ІЧ-спектри кеторолаку та кеторолаку трометаміну практично співпадають та мають характерні смуги поглинан-

ня з частотою 3374, 2924, 1588, 1563, 1382, 1278, 1051,731 cm^{-1} (рис. 2).

ВИСНОВКИ

1. Розроблені осадкові та “кольорові” реакції для ідентифікації кеторолаку.

2. Вивчені умови визначення кеторолаку з використанням методу ТШХ, УФ- та ІЧ-спектроскопії.

3. Встановлено, що отримані умови ідентифікації кеторолаку можуть бути використані для його визначення в присутності інших препаратів, які можуть використовуватись разом з ним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бертрам Г. Карцунг. *Базисная и клиническая фармакология. В 2-х т. Том 2.* — М., С.-Пб.: Бином-Невский Диалект, 1998. — 670 с.
2. *Клиническая токсикология детей и подростков* // И.В.Маркова, В.В.Афанасьев, Э.К.Цыбулькин и др. — С.-Пб.: Интермедика, 1998. — 304 с.
3. Крамаренко В.Ф. *Токсикологическая химия.* — К.: Высшая школа, 1995. — 423 с.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства. Пособие в 2-х частях.* — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 590 с.
5. Сильверстейн Р., Бесслер Т., Моррил Т. *Спектроскопическая идентификация органических соединений.* — М.: Мир, 1980. — Т. 1. — 295 с.
6. Шаршунова А., Шварц Э., Михалец Ч. *Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии.* — М.: Мир, 1980. — Т. 1 — 295 с.
7. *Clarke's isolation and identification of drugs* // London: The Pharm Press, 1986. — 1223 p.
8. *Granados Soto Vinicio, Flores Murrieta Francisco J.* // *Meth. And Find. Exp. And Clin. Pharmacol.* — 1995. — №8974. — P. 521-522.
9. *Logan Barry K., Friel Patrick N., Peterson Kristina L., Predmore David B.* // *J. Anal. Toxicol.* — 1995. — Vol. 19, №2. — P. 61-64.
10. *Quan D.J., Kayzer S.R.* // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1994. — Vol. 32, №3. — P. 305-309.
11. *USP 23. The United States Pharmacopoeia. Official from 1.01.95 — The United States Pharmacopoeia Convention* // NC. — 1994. — 2391 p.

УДК 615.07:54.061/062:543.544

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЕТОРОЛАКА С ПОМОЩЬЮ ХИМИЧЕСКИХ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

В.С.Бондарь, О.В.Болотова

Изучены условия обнаружения кеторолака с помощью осадительных реакций и реакций окрашивания хроматографии в тонких слоях сорбента (ТШХ), ИК- и УФ-спектроскопии. Установлено, что разработанные условия идентификации могут быть использованы для обнаружения кеторолака в присутствии ряда препаратов, которые могут использоваться вместе с ним.

UDC 615.07:54.061/062:543.544

IDENTIFICATION OF CETOROLAC WITH THE HELP OF CHEMICAL AND PHYSICAL-CHEMICAL METHODS

V.S.Bondar, O.V.Bolotova

The conditions of ceterolac determination by reactions of precipitation and coloration, chromatography in thin layers of sorbent (TLC), UV- and IR-spectrophotometry have been studied. Experimental results demonstrated that the called conditions allow to find ceterolac in presence of another preparations which can be used together with it.