

Materials and methods. The research of mineral composition in herbs of *Portulaca oleracea* and *Portulaca grandiflora* was carried out by x-ray and fluorescent spectrometry.

Results. 13 mineral elements in herb of *Portulaca oleracea* and 12 mineral elements in herb of *Portulaca grandiflora* were identified and quantitatively determined.

Conclusion. The obtained data can be used for the development of new phytotherapies on the basis of *Portulaca oleracea* and *Portulaca grandiflora*.

Key words: mineral composition, *Portulaca oleracea*, *Portulaca grandiflora*.

Відомості про авторів:

Кініченко Анна Олександрівна – аспірант кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, тел.: (0612) 34-23-31.

Тржецинський Сергій Дмитрович – доктор біологічних наук, доцент, завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, тел.: (0612) 34-23-31.

Мозуль Валентина Іванівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, тел.: (0612) 34-23-31.

УДК: 615.014.2:615.074:615.243

©КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

**Є.Ю. Литвиненко, Є.В.Коноваленко, А.В. Мигаль,
О.С. Головченко, В.А.Георгіянци**

ХІМІЧНІ РЕАКЦІЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ФАМОТИДИНУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. У світовій практиці ліків, що виготовляються в аптеках, лікарські форми, що містять фамотидин, препарат групи H₂-блокаторів гістамінових рецепторів, є одними із найбільш часто вживаних. Провідні фармакопеї пропонують для його ідентифікації фізичні методи аналізу, однак аптеки України, які виготовляють ЕЛЗ (екстемпоральні лікарські засоби), не можуть собі дозволити закупку та обслуговування коштовного обладнання.

Мета. Виходячи із хімічної структури та фізичних властивостей фамотидину розглянути можливі методи ідентифікації фамотидину шляхом хімічної взаємодії, підібрати оптимальні умови їх проведення та зазначити найбільш характерні з них.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – субстанція фамотидину. Реактиви відповідають вимогам ДФУ.

Результати. Встановлено, що оптимальними умовами проведення кольорових реакцій із солями важких металів, є попереднє розчинення АФІ у 0,1 М НСІ, додавання по краплям розчину солі металу з наступним додаванням невеликої кількості 0,1 М NaOH. Випробуванням отримання плаву підтвердили наявність органічно зв'язаних S та N. Реакцією із α-нафтолом після окиснення підтвердили наявність гуанідинового залишку.

Висновки. Запропоновані реакції є специфічними та можуть бути використані для ідентифікації фамотидину. У порівнянні із іншими сульфаніламидами, специфічними за утворюваними аналітичними ефектами для даної речовини є взаємодія CuSO₄, CoCl₂ в умовах 0,1 М НСІ з наступним додаванням 0,1 М NaOH та характерні продукти розкладу фамотидину в результаті піролізу.

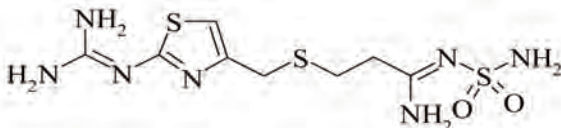
Ключові слова: фамотидин, екстемпоральні лікарські засоби, ідентифікація, контроль якості.

Вступ. Екстемпоральна рецептура займає чим надалі все більший сегмент фармацевтичного ринку, головною перевагою якої перед лікарськими засобами (ЛЗ) промислового виробництва є виготовлення ліків відповідно до індивідуальних потреб хворого. Загальноприйнятим у світовій практиці для приготування екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) є використання готових ЛЗ. Однак важливою умовою для можливості виготовлення ЕЛЗ є наявність доступних та легко відтворюваних методів ідентифікації та кількісного визначення кожного із введених до пропису компонентів. Провідні фармакопейні світу [6, 7], останнім часом все частіше для контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) пропонують фізичні методи аналізу, які можна використовувати одночасно як для ідентифікації, так і для визначення кількісного вмісту. Проте ці методи вимагають належного апаратного забезпечення, дорогих стандартних зразків та належної кваліфікації персоналу з їх обслуговування. Дані методи є доступними для заводів-виробників, проте аптеки України, які займаються виготовленням ЕЛЗ, не можуть собі цього дозволити. Тому для можливості підтвердження належної якості ЕЛЗ, поряд із фізичними методами аналізу, повинні бути запропоновані також і доступні хімічні методи, які можуть бути застосовані провізором-аналітиком в умовах аптечного закладу з правом виготовлення ЕЛЗ.

Мета. Оскільки у світовій практиці ліків, виготовлених в аптеках, одними із найбільш часто призначуваних є лікарські форми, що містять фамотидин, препарат III покоління блокаторів H₂-гістамінових рецепторів для лікування гастритів, виразок та інших гіперацидних станів [2, 4], то метою нашого дослідження було виходячи із хімічної структури та властивостей фамотидину розглянути можливі ідентифікації фамотидину методом хімічної взаємодії, підібрати оптимальні умови їх проведення та зазначити найбільш характерні з них.

Матеріали та методи. Як об'єкт дослідження використовували субстанцію фамотидину (с. FM-1507002U, виробник: Nakoda Chemicals LTD., Telangana, India). Усі реактиви, використані у дослідженні, були приготовані відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) [1], гармонізованої із Європейською [6]. Для проведення реакцій із солями важких металів використовували робочі розчини міді сульфату, кобальту хлориду, заліза (III) хлориду та аргентуму нітрату. Дослідження проводили за наступною методикою: близько 0,1 г субстанції фамотидину поміщали у пробірку, до наважки препарату додавали 3,0 мл відповідного розчинника, потім додавали по краплям розчини солей важких металів. Як розчинники використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду, 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти з наступним додаванням 2,0 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. З метою підтвердження того, що аналітичні ефекти, які спостерігаються, не викликані утворенням відповідних гідроксидів, паралельно проводили контрольні досліди без додавання наважки фамотидину. Випробування утворення плаву проводили за методикою: близько 0,1 г субстанції поміщали у суху пробірку, нагрівали на полум'ї пальника [1]. На гуанідинову групу, що міститься у складі фамотидину, проводили реакцію Сакагучі: до близько 0,1 г фамотидину додають 2 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, 1 мл розчину α -нафтолу та 2 мл суміші у співвідношенні 1:1 води та концентрованого розчину натрію гіпохлориту [1].

Результати та їх обговорення.



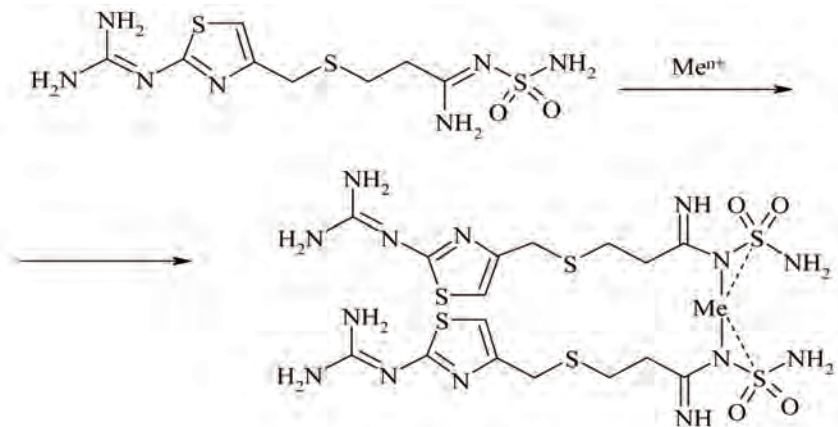
ФАМОТИДИН (Famotidinum, 3-[[[2-[(діамінометилєн) аміно]тіазол-4-їл] метил]сульфанїл]-N'-сульфамінопропанамїдамїд, C₈H₁₅N₇O₂S₃, Мол. м. 337,4) – білі або жовтувато-білі кристали, малорозчинні у воді, легко розчинні в ДМФА та оцтовій кислоті, розчиняється у розведених мінеральних кислотах, дуже мало розчинні в метанолі, етанолі, ацетоні, практично не розчинні в ефірі та етилацетаті. T_{пл} — 163–164 °С, T_{розклад} — 169 °С [3-5].

Аналізуючи хімічну структуру фамотидину можна зробити припущення, що АФІ буде вступати у реакції взаємодії із солями важких металів з утворенням комплексних сполук із характерним забарвленням за рахунок наявності амідованої сульфогрупи. Імовірно, що фамотидин вступає у реакції із розчинами солей металів за принципом, схожим на взаємодію препаратів, похідних амідів сульфанілової кислоти. У фармакопейному аналізі та аптечному контролі якості сульфаніламідів найбільш часто використовуються «кольорові» реакції, тому вирішено було використовувати фармакопейну методику контролю якості сульфаніламідних препаратів і для фамотидину [1].

З огляду на це для проведення дослідів наважку фамотидину розчиняють у 0,1 М розчині натрію гідроксиду – з метою отримання натрієвої солі фамотидину за амідною групою, зв'язаною із залишком сульфокислоти. Далі катіон натрію заміщується на один із катіонів важких металів з утворенням продуктів реакції зі специфічними аналітичними ефектами. Також, зважаючи на кращу розчинність АФІ у розведених мінеральних кислотах, ми спробували спочатку розчинити наважку субстанції у 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти, додавали по краплям розчини солей важких металів, потім додавали 0,1 М розчин NaOH. Одержані результати наведено у таблиці.

Виходячи із отриманих результатів дослідження взаємодії фамотидину із солями важких металів як у середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду, так і у випадку, коли до розчин фамотидину у 0,1 М HCl підлучують після додавання розчину солей важких металів можна зробити висновок, що фамотидин вступає у реакції хімічної взаємодії із катіонами Cu²⁺, Co²⁺, Fe²⁺ та Fe³⁺ з утворенням характерних забарвлених продуктів реакцій. Однак, зважаючи на кращу розчинність у мінеральних кислотах, оптимальними умовами є розчинення фамотидину у кислоті з наступним підлученням.

Серед реакцій ідентифікації, проведених в обох умовах, найбільш характерні забарвлення, відмінні від інших сульфаніламідних препаратів, фамотидин дає із розчинами кобальту хлориду та міді сульфату. Контрольні досліді, проведені в тих же умовах, підтверджують, що утворюються саме продукти взаємодії фамотидину із розчинами солей металів, а не відповідні гідроксиди. Один із можливих варіантів перебігу реакцій взаємодії фамотидину із солями важких металів:



де Me^{n+} – Co^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} .

Таблиця

Аналітичні ефекти, отримані в результаті проведення хімічних реакцій ідентифікації фамотидину із солями важких металів

Реактив		$CuSO_4$	$CoCl_2$	$FeSO_4$	$FeCl_3$
Середовище		0,1 М розчин натрію гідроксиду			
Аналітичний ефект	Досліджуваний розчин	Синьо-зелене забарвлення	Бузковий осад, фіолетовий розчин	Світло-зелений об'ємний осад	Світло-оранжевий осад
	Холостий розчин	Блакитний осад	Синій осад	Темно-зелений осад	Темно-бурий осад
Середовище		0,1 М розчин хлористоводневої кислоти з наступним підлуженням			
Аналітичний ефект	Досліджуваний розчин	Синьо-зелене забарвлення	Бузковий осад, фіолетовий розчин	Зелене забарвлення, переходить у світло-буре, світло-бурий осад	Темно-буре забарвлення
	Холостий розчин	Блакитне забарвлення	Синій осад	Зеленувате забарвлення	Світло-жовте забарвлення

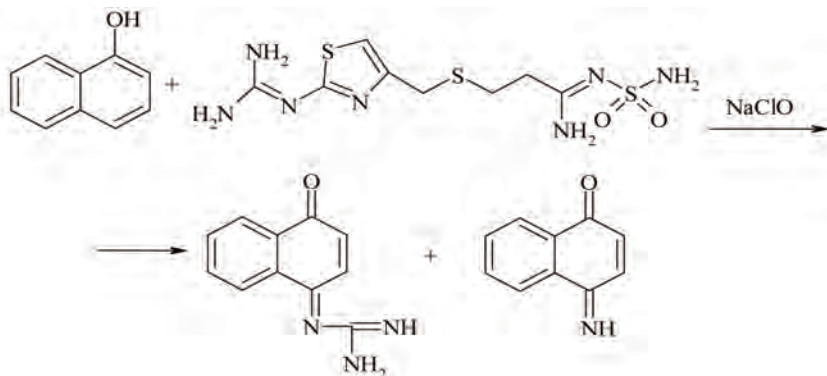
Також, зважаючи на схожість хімічної структури із сульфаніламідними препаратами, для ідентифікації субстанції фамотидину нами була запропонована реакція піролізу. Спостерігали утворення плаву темно-бурого кольору та виділення сірководню, аміаку та сірки (II) оксиду. Сірководень

ФАРМХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

підтверджує наявність гетероциклічної сірки, аміак – аміно- та амідних груп, діоксид сірки – атома сульфуру, що не входить до складу гетероциклу. Виділені газоподібні продукти розкладу фамотидину визначали за характерним запахом. H_2S додатково підтверджували по почорнінню фільтрувального паперу, просякненого $Pb(CH_3COO)_2$, NH_3 – по посинінню червоного лакмусу.

Наявність гуанідинової групи у структурі фамотидину підтверджували реакцією Сакагучі – з α -нафтолом після окиснення розчином натрію гіпохлориту спостерігали утворення червоного забарвлення.

Одна із можливих схем перебігу та продуктів реакції Сакагучі на гуанідиновий залишок у структурі фамотидину:



Висновки. Виходячи із хімічної структури фамотидину нами було запропоновано та вивчено можливість застосування хімічних методів ідентифікації для визначення фамотидину: реакції взаємодії із солями важких металів, піролізу та Сакагучі. Візуальні зміни, які спостерігаються у ході взаємодії фамотидину із розчинами солей важких металів, таких як: $CuSO_4$, $CoCl_2$ – у порівнянні із аналітичними ефектами аналогічних реакцій сульфаніламідних препаратів, є специфічними та можуть бути використані для визначення фамотидину серед інших препаратів, що містять у своєму складі амідовану сульфогрупу. Оптимальними умовами взаємодії АФІ із $CuSO_4$, $CoCl_2$, $FeSO_4$ та $FeCl_3$ є розчинення фамотидину у 3 мл 0,1 М НСІ з наступним додаванням 2 мл 0,1 М NaOH.

Органічно зв'язані сірку та азот можна визначити використовуючи випробування одержання плаву з виділенням характерних газоподібних продуктів, суміш яких, у порівнянні з сульфаніламидами, є характерною тільки для фамотидину. Наявність структурного фрагменту гуанідину у молекулі фамотидину підтверджували реакцією Сакагучі.

Література

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП УНФЦЯЛЗ. – 2-е вид. – Харків: ДП УНФЦЯЛЗ, 2014. — Т. 2. — 724 с.

2. Клінічна фармація: підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, І.Г. Купновицької.-Х.:НФаУ: Золоті сторінки, 2013.-912 с.

3. Панченко В.В. Амперометричне визначення фамотидину з 12-молі-бдофосфатною гетерополікислотою / В.В. Панченко., В.І. Ткач // Вопросы химии и химической технологии. – 2012. – №2, с. 136-139.

4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих [електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://www.dec.gov.ua/mtd/_peptychvyrazka.html.

5. Фамотидин | Фармацевтична енциклопедія [електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/279/famotidin>

6. European Pharmacopoeia. Seventh edition. Volume 2. – Council of Europe: Strasbourg. – 2010. – P. 1995-1996.

7. United States Pharmacopoeia 26. – USP Convention Inc. – Rockville, 2007.

***Е.Ю.Литвиненко, Е.В.Коноваленко, А.В.Мигаль,
О.С.Головченко, В.А.Георгиянц***

Химические реакции идентификации фамотидина

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Введение. В мировой практике лекарств, изготавливаемые в аптеках, одним из наиболее часто используемых являются лекарственные формы, содержащие фамотидин, препарат группы H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов, есть одними из наиболее часто используемых. Ведущие фармакопеи предлагают для его идентификации физические методы анализа АФИ, но аптеки Украины, изготавливающие ЭЛС, не могут позволить закупку и обслуживание дорогостоящего оборудования.

Цель. Исходя из химического строения и физических свойств фамотидина рассмотреть возможные методы идентификации путем химического взаимодействия, подобрать оптимальные условия их проведения и обозначить наиболее характерные из них.

Материалы и методы. Объект исследования – субстанция фамотидина. Реактивы соответствуют требованиям ГФУ.

Результаты. Наиболее оптимальными условиями проведения цветных реакций с солями тяжелых металлов есть предварительное растворение АФИ в 0,1 М HCl, прибавление по каплям раствора соли металла с последующим прибавлением небольшого количества 0,1М NaOH. Испытанием получения плава подтвердили наличие органически связанных S и N. Реакцией с α-нафтолом после окисления подтвердили наличие гуанидинового остатка.

Выводы. Предложенные реакции есть специфическими и могут быть использованы для идентификации фамотидина. В сравнении с другими сульфаниламидами, специфическими по образующимся аналитическим эффектам для данной субстанции есть взаимодействие с CuSO₄, CoCl₂ в условиях 0,1 М HCl с последующим прибавлением 0,1 М NaOH и характерные продукты разложения фамотидина в результате пирролиза.

Ключевые слова: фамотидин, экстемпоральные лекарственные средства, идентификация, контроль качества.

*Ye. Yu. Lytvynenko, Ye. V. Konovalenko, A. V. Myhal,
O. S. Golovchenko, V. A. Georgiyants*

Chemical reactions of famotidine identification

National University of Pharmacy, Kharkiv

Introduction. Famotidine is preparation of histamine H₂-Antagonist. The dosage forms containing famotidine are one of the most commonly used in world practice of drugs prepared in the pharmacies. Leading pharmacopoeias offer physical methods of analysis for the identification of the API. But the pharmacies of Ukraine, which are producing extemporaneous preparations, cannot afford buying of the expensive equipment.

Therefore, **the aim** of our research was to suggest the possible chemical methods of famotidine identification based on its chemical structure.

Materials and methods. The object of study is the substance of famotidine. Reagents comply with the requirements of the SPhU.

Results. The optimal conditions of the colour reactions with the heavy metal salts were the following: the API was dissolved in 0.1 M HCl, the metal salt solution was added to the result solution in drops, and then 0.1 M NaOH was added in a small amount. The test of obtaining of melt confirms the presence of organically bound S and N. The presence of guanidine residue was confirmed by the reaction with α -naphthol following oxidation.

Conclusions. The proposed reactions are specific and may be used for identification of the famotidine. In comparison with other sulfonamides, analytical effects specific for this substance formed by due to interaction with CuSO_4 , CoCl_2 in the conditions of 0.1 M HCl with following addition of 0.1 M NaOH and the characteristic decomposition products of famotidine as a result of pyrolysis.

Key words: famotidine, extemporaneous drugs, identification, quality control.

Відомості про авторів:

Литвиненко Євгеній Юрійович – студент 3 курсу, Фармація, Національного фармацевтичного університету.

Коноваленко Євгеній Вадимович – студент 3 курсу, Фармація, НФаУ.

Мигаль Артем Володимирович – аспірант кафедри фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса для листування: м. Харків, вул. Валентинівська (Блюхера), 4.

Головченко Ольга Сергіївна – к.фарм.н., доц. каф. фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса: м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Георгіянець Вікторія Акіпівна – д.фарм.н., професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Валентинівська, 4.