

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

УДК 615.07:54.061/062:543.544

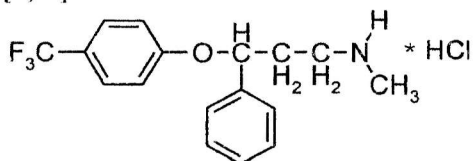
ХІМІЧНІ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ФЛУОКСЕТИНУ

Г.О.Бур'ян, В.С.Бондар, О.Г.Погосян

Національна фармацевтична академія України

Вивчені умови виявлення флуоксетину за допомогою реакцій забарвлення та осадження з різними реактивами і встановлена їх чутливість. Також вивчені умови виявлення флуоксетину методом хроматографування в тонких шарах сорбенту та досліджена поведінка препарату в УФ-області спектра. Встановлено, що знайдені умови ідентифікації можуть бути використані для виявлення флуоксетину.

Флуоксетин (портал, прозак, продеп) — (\pm) -N-метил-3 феніл-(пара-три-фторметил) феноксипропіламіну гідрохлорид — один з основних антидепресивних засобів, який вибірково (та зворотно) гальмує зворотнє нейрональне захоплення серотоніну [1, 4].



Загальна формула $C_{17}H_{19}ClF_3NO$, молекулярна маса — 345,8; оптично активний, важко розчинний у воді, хлористому метиліні, більш вільно розчинний у метанолі.

В сучасній медичній практиці останнім часом дуже широке застосування знаходять препарати антидепресивної дії. Асортимент препаратів цієї групи кожен рік збільшується, синтезуються нові сучасні препарати, які мають більшу ефективність, меншу токсичність та побічну дію. На особливу увагу заслуговує досить новий синтетичний препарат антидепресивної дії “Флуоксетин”. Для лікування депресивних станів використовуються капсули флуоксетину по 0,02 г. Відомі випадки смертельного отруєння цим препаратом; крім того, флуоксетин може викликати отруєння внаслідок сумісного застосування з іншими лікарськими засобами [7, 9, 10].

У хіміко-токсикологічному відношенні флуоксетин вивчений недостатньо, в літературі не знайдено опису простих та ефективних методів виявлення цього препарату, придатних для хіміко-токсикологічних досліджень.

Метою даної роботи є розробка методик ідентифікації флуоксетину за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів [2, 8].

Експериментальна частина

Хімічну ідентифікацію флуоксетину проводили з використанням реакцій осадження та забарвлення. Для проведення “кольорових” реакцій були використані такі реактиви: концентрована сірчана кислота, концентрована азотна кислота, реактиви Маркі, Ердмана, Фреде, Манделіна та Лібермана.

Для виконання “кольорових” реакцій на порцелянові пластини наносили розчини флуоксетину-солі та флуоксетину-основи в хлороформі. Розчинник випаровували і додавали по одній краплі відповідних реактивів, які готували за методикою [3]. Паралельно ставили контрольний дослід (замість розчину препарату вносили розчинник — хлороформ). Спостереження проводили одразу ж і на протязі 10-20 хв. Отримані результати наведені в табл. 1.

Для виконання осадових реакцій готували хлороформні розчини флуоксетину-солі та флуоксетину-основи. Краплю досліджуваного розчину наносили на предметне скло, випаровували. До сухого залишку додавали відповідний реактив. Якщо одразу зміни не спостерігались, то предметне скло вміщували у вологу камеру і проводили спостереження через 10-30 хв. Паралельно проводили контрольний дослід [3]. Результати дослідження наведені в табл. 2.

При дослідженні флуоксетину методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) були використані системи розчинників кислого, нейтрального та лужного характеру: бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:1), метанол — хлороформ (1:9), метанол — аміак (9:1), метанол — хлороформ (9:1), хлороформ — ацетон — аміак (15:15:1), ацетон — хлороформ (1:9), хлороформ — діоксан — ацетон — 25% розчин аміаку (45:47,5:5:2,5). Для тонкошарової хроматографії використовували пластини “Сорбфіл” (сілікагель СТХ-1А, фракція 5-17 мкм, тип підкладки ПЕТФ, розмір пластини 10x10), пластини для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ, виробництво Естонії, сілікагель КСКГ, фракція 5-20 мкм, товщина ша-

Таблиця 1

Реакції забарвлення та чутливість флуоксетину з різними реактивами

| Реактив | Флуоксетин-сіль | | Флуоксетин-основа | |
|--|-----------------|------------|--------------------|------------|
| | забарвлення | чутливість | забарвлення | чутливість |
| H ₂ SO ₄ (конц.) | жовте | 80 мкг | оранжеве→коричневе | 50 мкг |
| HNO ₃ (конц.) | - | - | - | - |
| Маркі | - | - | - | - |
| Ердмана | жовте | 1000 мкг | жовте | 1000 кг |
| Фреде | синє зникаюче | 100 мкг | синє→оранжеве | 100 мкг |
| Манделіна | синє→чорне | 5 мкг | коричневе | 1 мкг |
| Лібермана | коричневе | 5 мкг | коричневе | 5 мкг |

ру 130±25 мкм, розмір пластини 20х20), пластини "Армсорб" (виробництво Вірменії, силікагель КСКГ, фракція 5-20 мкм, товщина шару 100±10 мкм, розмір пластини 5х15), пластини "Силуфол" (виробництво Чехії, силікагель Сільпеарл широкопористий, розмір пластини 5х15). Хроматографування проводили в камері об'ємом 1000 см³, в яку вносили по 50 мл суміші розчинників. Камеру насичували протягом 30 хв. Зразки флуоксетину наносили за допомогою скляного капіляра на лінію старту на відстані 2 см від краю пластини [6].

Крім того, за допомогою методу хроматографії в тонких шарах сорбенту досліджена поведінка флуоксетину при сумісному застосуванні з амітриптиліном, мапротиліном та аміназином у системі розчинників метанол — аміак (9:1). Результати досліджень наведені в табл. 3.

Досліджена поведінка флуоксетину в УФ-області спектра у різних розчинниках: метанолі, хлороформі, воді та 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти [5]. Концентрація досліджених розчинів становила 150 мкг в 1 мл.

Результати та їх обговорення

Як видно з результатів, наведених в табл.1, з концентрованою сірчаною кислотою та реакти-

вом Маркі забарвлення не спостерігалось. Найбільш чутливими реактивами виявились реактиви Манделіна (чутливість для флуоксетину-солі — 5 мкг в пробі, для флуоксетину-основи — 1 мкг в пробі) та Лібермана (5 мкг в пробі).

Як видно з результатів, наведених в табл. 2, найбільш чутливими реактивами при проведенні осадкових реакцій виявились сіль Рейнеке (чутливість 5 мкг в пробі) та калію перманганат (чутливість для флуоксетину-солі — 5 мкг в пробі, для флуоксетину-основи — 8 мкг в пробі).

При проведенні досліджень за допомогою методу хроматографії у тонких шарах сорбенту (ТШХ) найбільш придатною для ідентифікації флуоксетину виявилась система бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:1). Середнє значення R_f100 на різних пластинках становить 58-66. Для розділення флуоксетину при сумісній присутності з амітриптиліном, мапротиліном та аміназином найбільш придатною виявилась система метанол — аміак (9:1). Як проявники для ідентифікації флуоксетину на хроматограмах використовували реактив Драгендорфа (чутливість 0,5-0,7 мкг в пробі), пари йоду (чутливість 1-1,5 мкг в пробі) та УФ-світло (чутливість 7-10 мкг в пробі).

Таблиця 2

Результати осадкових реакцій та чутливість флуоксетину з різними розчинниками

| Реактив | Флуоксетин-сіль | | | Флуоксетин-основа | | |
|----------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| | вигляд осаду | чутливість, мкг | граничне розведення | вигляд осаду | чутливість, мкг | граничне розведення |
| Пікринова кислота | білий аморфн. | 10 | 1:5000 | білий аморфн. | 10 | 1:5000 |
| Драгендорфа | коричн. аморфн. | 30 | 1:1700 | коричн. аморфн. | 30 | 1:1700 |
| Вагнера | коричн. аморфн. | 30 | 1:1700 | коричн. аморфн. | 30 | 1:1700 |
| Сіль Рейнеке | білий аморфн. | 5 | 1:10000 | білий аморфн. | 5 | 1:10000 |
| Амонію дихромат | білий аморфн. | 10 | 1:5000 | білий аморфн. | 10 | 1:5000 |
| Калію перманганат | коричн. аморфн. | 5 | 1:10000 | коричн. аморфн. | 8 | 1:6250 |
| Драгендорфа (за Мунье) | коричн. аморфн. | 30 | 1:1700 | коричн. аморфн. | 30 | 1:1700 |
| Розчин йоду в йодиді калію | коричн. аморфн. | 20 | 1:2500 | коричн. аморфн. | 20 | 1:2500 |

Таблиця 3

Значення R_fx100 для різних тонких шарів і систем розчинників флуоксетину та інших препаратів

| Система розчинників/ Препарат* | ВЕТШХ | | | | Сорбфіл | | | | Армсорб | | | | Силуфол | | | |
|---|-------|----|----|----|---------|----|----|----|---------|----|----|----|---------|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:1) | 50 | 63 | 51 | 60 | 54 | 61 | 52 | 65 | 55 | 66 | 41 | 66 | 33 | 55 | 30 | 58 |
| Метанол — хлороформ (1:9) | 63 | 50 | 57 | 24 | 48 | 50 | 47 | 21 | 61 | 54 | 53 | 22 | 27 | 18 | 25 | 20 |
| Метанол — аміак (9:1) | 67 | 35 | 64 | 47 | 64 | 34 | 61 | 50 | 68 | 36 | 66 | 55 | 44 | 18 | 50 | 57 |
| Метанол — хлороформ (9:1) | 31 | 17 | 33 | 24 | 34 | 29 | 29 | 21 | 32 | 35 | 31 | 36 | 10 | 21 | 10 | 27 |
| Хлороформ — ацетон — аміак (15:15:1) | 0 | 53 | 0 | 64 | 84 | 36 | 80 | 51 | 0 | 45 | 0 | 47 | 0 | 36 | 0 | 55 |
| Ацетон — хлороформ (1:9) | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Хлороформ — діоксан — аце- тон — аміак (45:47:5,5:2,5) | 28 | 11 | 30 | 9 | 23 | 9 | 20 | 9 | 22 | 8 | 30 | 10 | 8 | 5 | 18 | 7 |

*Препарати: 1 — “Амітриптилін”; 2 — “Мапротилін”; 3 — “Аміназин”; 4 — “Флуоксетин”.

**Межа виявлення флуоксетину в пробі становить: парами йоду 1-1,5 мкг; реактивом Драгендорфа 0,5-0,7 мкг; УФ-світлом 7-10 мкг.

Також нами було встановлено, що максимум поглинання флуоксетину в хлороформі, метанолі та 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в УФ-області спектра спостерігається при довжині хвилі 265 нм. Максимум поглинання водного розчину флуоксетину спостерігається при довжині хвилі 263 нм (рис.).

ВИСНОВКИ

1. Розроблений ряд осадкових та “кольорових” реакцій для ідентифікації флуоксетину, встановлена їх чутливість.

2. Методом хроматографії у тонких шарах сорбенту досліджена хроматографічна поведінка флуоксетину на різних шарах-носіях, рухомих фазах нейтрального, кислого та лужного характеру; визначене значення R_f, встановлена чутливість ряду проявників; розроблені умови виявлення флуоксетину в присутності ряду препаратів, які можуть застосовуватись разом з ним.

3. Розроблений метод ідентифікації флуоксетину за допомогою УФ-спектрофотометрії в різних розчинниках.



Рис. УФ-спектр флуоксетину в різних розчинниках: 1 — хлороформ; 2 — метанол; 3 — вода; 4 — 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бертрам Г. Катцунг. *Базисная и клиническая фармакология*. — М.: Бином, 1998. — Т. 1. — С. 545-557.
2. Болотов В.В., Стадниченко Е.І., Бондар В.С. *Посібник до практичних занять з токсикологічної хімії*. — Х.: Основа, 1997. — 165 с.
3. Крамаренко В.П. *Хіміко-токсикологічний аналіз*. — К.: Вища школа, 1995. — 423 с.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С. 108.
5. Сильверстейн Р., Бесслер Т., Моррил Т. *Спектроскопическая идентификация органических соединений*. — М.: Мир, 1977. — 586 с.
6. Шаршунова А., Шварц Э., Михалец Ч. *Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии*. — М.: Мир, 1980. — Т. 1. — 295 с.
7. Appleby L., Warner R., Whitton A. // *BMJ*, 1997. — Mar. 29. — Vol. 314. — P. 932-936.
8. *Clarke's isolation and identification of drugs*. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1223 p.
9. Eap C., Baumann P. // *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.* — 1996. — Nov. 8. — Vol. 686(1). — P. 51-63.
10. Taddio A., Ito S., Koren G. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1996. — Jan. — Vol. 36(1). — P. 42-47.

УДК 615.07:54.061/062:543.544

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ФЛУОКСЕТИНА

А.А.Бурьян, В.С.Бондар, Е.Г.Погосян

Изучены условия обнаружения флуоксетина с помощью реакций окрашивания и осаждения с различными реактивами и установлена их чувствительность. Также изучены условия обнаружения флуоксетина с помощью хроматографии в тонких слоях сорбента и исследовано поведение препарата в УФ-области спектра в разных растворителях. Установлено, что данные условия идентификации могут использоваться для обнаружения флуоксетина.

UDC 615.07:54.061/062:543.544

CHEMICAL AND PHYSICAL METHODS OF FLUOXETINE IDENTIFICATION

A.A.Buryan, V.S.Bondar, E.G.Pogosyan

The conditions of fluoxetine determination by the reactions of colouration and precipitation with various reagents have been studied and their sensitivity has been established. The conditions for fluoxetine determination by chromatography in thin layers of sorbent have been studied and the drug's behaviour in UV spectrum range in different solvents has been investigated. It has been found that the identified conditions can be used for fluoxetine determination.

Довідник "ВФ"

30 березня 2001 року на базі Національної фармацевтичної академії України відбувся **Всеукраїнський науково-практичний семінар "Технологія гомеопатичних лікарських препаратів"**.

Із програмною промовою виступив ректор НФАУ член-кореспондент НАН України, професор **В.П.Черних**. Семінар зібрав зацікавлену аудиторію науковців та практиків з різноманітною тематикою виступів:

1. "Спрямованість гомеопатичних лікарських препаратів" (доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології з курсом гомеопатії медичного університету УАНМ, віце-президент Національної ліги гомеопатів України **Н.Є.Костинська**, м. Київ);

2. "Фармакологія та гомеопатія — минуле, сучасне, перспективи розвитку" (доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Київського національного медичного університету **І.С.Чекман**);

3. "Питання виробництва, підготовки кадрів і законодавчих актів виробництва та стандартизації гомеопатичних препаратів" (кандидат мед. наук, головний науковий співробітник Державного фармацевтичного центру МОЗ України, керівник курсу гомеопатії, доцент КМАПО **А.П.Мошчич**);

4. "Експериментальне обґрунтування потенціювання дії ліків" (доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Київського національного медичного університету **І.С.Чекман**);

5. "Інформаційні препарати в гомеопатичній медицині" (кандидат мед. наук, доцент кафедри гістології Харківського державного медичного університету, голова відділення гомеопатії Харківської медичної спілки **В.Д.Карамішев**);

6. "Сучасні уявлення про механізм та рівні дії гомеопатичних лікарських засобів" (генеральний директор ТОВ "Арніка" **О.Ю.Сергеева**; кандидат фарм. наук, доцент кафедри ММФ НФАУ **С.В.Хименко**, м. Харків);

7. "Вимоги GMP у гомеопатичній фармації" (генеральний директор ТОВ "Арніка" **О.Ю.Сергеева**, м. Харків);

8. "Номенклатура гомеопатичних лікарських препаратів" (кандидат мед. наук, голова гомеопатичної спілки м. Одеси, віце-президент Асоціації гомеопатів України **А.П.Іванів**);

9. "До питання створення номенклатури і розробки тимчасових фармакопейних статей на гомеопатичні препарати" (завідувачка гомеопатичної аптеки №8 м. Харкова, провізор вищої категорії **Р.Г.Литовченко**);

Продовження див. на стор. 22.