

УДК 54.06:615.418:615.7

Н.В.ГОНЧАРУК, здобувач, І.Й.ГАЛЬКЕВИЧ, канд. фармац. наук

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

РОЗРОБКА МЕТОДІВ АНАЛІЗУ МІАНСЕРИНУ

Ключові слова: міансерин, психотропні речовини, спектрофотометрія, хроматографія

Поширення отруєнь психоактивними речовинами як в Україні, так і в цілому світі набуває катастрофічних масштабів. Асортимент нових психотропних препаратів постійно зростає, дані сполуки дедалі частіше стають об'єктами немедичного застосування, частішають випадки смертельних отруєнь, зумовлені їх вживанням.

© Н.В.Гончарук, І.Й.Галькевич, 2008

Тому розробка достовірних методик ідентифікації препаратів, що відносяться до групи психоактивних засобів, є актуальним завданням.

Одним із препаратів, що виявляє психоактивну дію, є міансерин, сполука з групи тетрацикліческих антидепресантів другого покоління, який у хімічному відношенні являє собою 1, 2, 3, 4, 10, 14, в-гексагідро-2-метилдibenzo-[c, f]-піразино-[1, 2-а]азепіну гідрохлорид [6].

Даний препарат є селективним блокатором зворотного захоплення норадреналіну, який широко застосовується в сучасній психіатричній практиці при лікуванні депресивних станів [1–3]. Використання таких препаратів потребує постійного виконання режиму дозування та нагляду лікаря. Саме внаслідок передозувань відомі численні випадки отруєнь міансерином [4, 5].

Методи експрес-аналізу даного препарату, придатного для хіміко-токсикологічних досліджень, розроблені недостатньо. Метою нашої роботи була розробка найбільш чутливих та доступних методів аналізу міансерину, які можна застосовувати у практиці судово-хімічних лабораторій.

Експериментальна частина

Для ідентифікації міансерину хімічними методами використовували реакції осадження та кольорові реакції. Для цього застосовували велику кількість реактивів, які при взаємодії з даним лікарським засобом давали позитивні реакції [7].

При проведенні осадових реакцій використовували такі реактиви: реактив Бушарда (розвчин йоду в йодиді калію), реактив Драгендорфа (тетрайодобісмутат калію), розчин пікринової кислоти, реактив Зонненштейна (фосфорномолібденова кислота).

Для виконання осадових реакцій використовували хлороформний розчин міансерину. Кілька крапель цього розчину наносили на предметне скло і при кімнатній температурі випаровували досуха. Сухий залишок на предметному склі розчиняли в 1–2 краплях 0,01 н. розчину соляної кислоти. До одержаних розчинів на предметне скло наносили реактиви, ці краплі з'єднували за допомогою скляної палички. Поява осаду або каламуті свідчила про реакційну здатність міансерину з тим або іншим реактивом. Паралельно проводили контрольний дослід.

Нами було запропоновано і досліджено ряд кольорових реакцій міансерину. Хімізм більшості цих реакцій не вивчений. Реактиви, які застосовуються для ідентифікації досліджуваного препарату, належать до сполук різних хімічних груп. Реакції проводили на білих керамічних пластинках. Частину хлороформової витяжки міансерину вносили на пластинки і випаровували досуха. На сухі залишки наносили відповідні реактиви. При позитивних реакціях проводили контрольні досліди. Отримані результати наведені в таблиці 1.

Метод хроматографії у тонкому шарі сорбенту застосовується в судово-хімічному аналізі як один із способів експрес-діагностики гострих отруєнь. Ми поставили собі за мету вивчити умови визначення сучасного антидепресantu міансерину за допомогою методу хроматографії у тонких шарах сорбенту. Для цього використовували три типи хроматографічних пластинок: «Silufol» (виробництва Чехії, силікагель Silpearl, широкопористий, розмір пластинки 5 × 15 см), пластинки для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ виробництва Естонії, силікагель КСКГ, фракції 5–20 мкм, товщина шару (130 ± 25) мкм, розмір пластинки 20 × 20 см), а також пластинки «Sorbfil» силікагель СТХ-1А, фракція 5–17 мкм, товщина шару – 110 мкм, тип основи – ПЕТФ, розмір – 10 × 10 см).

Для хроматографування було використано водний розчин міансерину з концентрацією 24 мг/л. Як рухомі фази обрано системи розчинників для кислого, нейтрального та лужного характеру, які запропоновані у фармакопейних статтях та Міжнародним комітетом по систематичному токсикологічному аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів [8]. На лінію старту на відстані 2 см від

Таблиця 1

Результати осадових та кольорових реакцій міансерину

Реактив	Спостереження	Межа визначення, мкг	Граничне розведення
Реактив Драгендорфа (розвчин калію тетрайодобісмутату(ІІІ))	Оранжевий аморфний осад	2	1:25 000
Розвчин йоду в йодиді калію (розвчин Бушарда)	Бурій аморфний осад	5	1:10 000
Реактив Зонненштейна (фосфорно-молібденова кислота)	Білий осад	5	1:10 000
0,5 % розвчин пікринової кислоти	Жовто-оранжевий осад	10	1:5000
Розвчин амонію діамінотетратіоціанохромату (ІІІ) (1 % розвчин солі Рейнеке)	Білий аморфний осад	10	1:5000
Реактив Манделіна	Фіолетове забарвлення, яке переходить у зелене	2	1:25 000
Реактив Фреде	Коричнево-бурує забарвлення	5	1:10 000
Реактив Ердмана	Брудно-червоне забарвлення, яке переходить у фіолетове	5	1:10 000
Концентрована сульфатна кислота	Червоно-оранжеве забарвлення	10	1:5000
Концентрована азотна кислота	Червоне забарвлення	5	1:1000

краю пластинки наносили по 10 мкл водного розвчину міансерину, висушували при кімнатній температурі і хроматографували її у камері об'ємом 1000 см³, в яку вносили по 100 мл кожної системи розчинників. Після досягнення розчинником лінії фронту пластинки виймали з камери і висушували при кімнатній температурі [9]. Як проявники використовували реактив Драгендорфа, модифікований за Мунье, та реактив Манделіна. Значення R_f досліджуваного препарату та склад використаних нами системи розчинників наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Значення R_f міансерину в різних системах розчинників

Система розчинників	Силуфол	ВЕТШХ	Сорбфіл
Метанол – 25 % NH ₃ (40:5)	0,82	0,81	0,78
Етанол – 25 % NH ₃ (40:5)	0,78	0,75	0,74
Хлороформ–ацетон – 25 % розвчин аміаку (30:20:5)	0,63	0,58	0,56
Хлороформ – етилацетат (20:20)	0,78	0,68	0,76
Метанол – хлороформ (10:20)	0,55	0,68	0,54

Крім реакцій виявлення, нами вивчалися УФ-спектри міансерину.

УФ-спектри препарату були зняті в ряді розчинників: хлороформі, бензолі, етанолі, 10 % розчині соляної кислоти та 0,1 н. розчині гідроксиду натрію. Для цього готували розчин міансерину з концентрацією 20 мг/л у відповідних розчинниках. Спектри світлопоглинання розчинів вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-46 у кюветі поглинаючим шаром завтовшки 10 мм (рисунок).

У молекулі міансерину є декілька угруповань, які зумовлюють наявність максимумів поглинання в УФ-спектрах. У 96 % розчині етанолу та 0,1 н. розчині гідроксиду натрію спекtri подібні між собою як за інтенсивністю поглинання, так і за положенням максимумів світловбирання. Так, спектр в етанолі має дві смуги поглинання: при 260–262 нм і 291 нм, а в 0,1 н. розчині гідроксиду натрію – при 261 нм і 295 нм. У хлороформі інтенсивність світловбирання значно зростає. При цьому спостерігаються дві смуги поглинання з максимумами при 257–259 нм

і 295–296 нм. У бензолі міансерин має одну смугу поглинання — при 272 нм. У 10 % розчині хлоридної кислоти препарат має дві смуги поглинання — при 255 нм і 290–291 нм.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні досліджень з ідентифікації міансерину (табл. 1) нами було встановлено, що найбільш чутливим осадовим реактивом є реактив Драгендорфа (межа визначення 2 мкг препарату у пробі). При проведенні кольорових реакцій найчутливішим виявився реактив Менделіна (концентрована сірчана кислота та ванадієва кислота), межа визначення становить 2 мкг препарату у пробі.

За результатами хроматографічних досліджень (табл. 2), оптимальними системами розчинників, які приводять до точних та надійних значень величини R_f (0,57–63), є метанол—хлороформ і хлороформ—ацетон—25 % розчин амоніаку (30:20:5).

Висновки

1. Проведені хімічні методи ідентифікації міансерину (осадові та кольорові реакції) і встановлена їх чутливість.

2. Розроблені умови виявлення міансерину за допомогою методу тонкошарової хроматографії при використанні різних хроматографічних пластинок та різних рухомих систем розчинників, визначено значення R_f для досліджуваного нами препарату.

3. Вивчені спектральні характеристики міансерину у хлороформі, бензолі, етанолі, 10 % розчині соляної кислоти та 0,1 н. розчині гідроксиду натрію.

1. Актуальные проблемы фармации. Биологическая доступность лекарственных препаратов: Сб. науч. трудов. — М., 1998. — 243 с.
2. Белова М.В., Лисовик Ж.А. Лабораторная диагностика острых химических отравлений. — М.: Новая волна, 2003. — 207с.
3. Біловицький О.В. // Укр. судово-мед. вісник: — 2005. — № 4. — С. 123–125.
4. Ерёмин Б.Н., Изотов Н.В. Анализ наркотических средств. Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств. — М.: Мысль, 1993. — 377 с.
5. Крамаренко В.П. Токсикологична хімія. — К.: Вища шк., 1995. — 187 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Новая волна, 2002. — Т.1. — 68 с.
7. Хефман Э., Кастер Т. Хроматография. Практические предложения метода: В 2-х ч. — М.: Мир, 1986. — Ч. 1. — 336 с.
8. Appleby L., Warner R., Whittion A. // BMJ-1999. — Vol. 314, № 6. — P. 920–924.
9. Repetto M.R. // Clin Toxicol. — 2002. — Vol. 35, № 2. — P. 2–5.

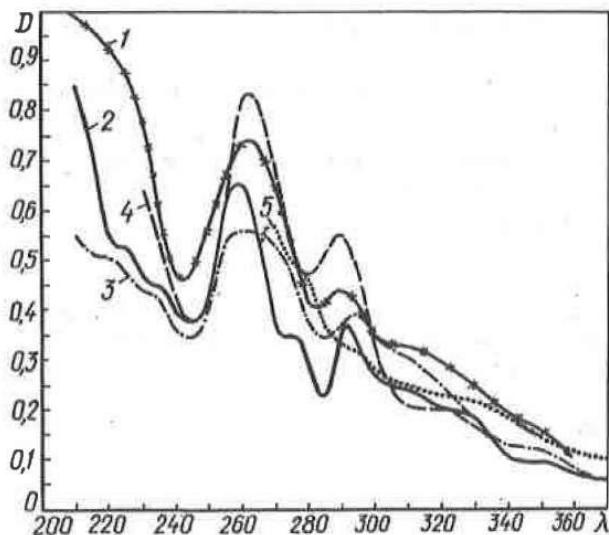
Надійшла до редакції 12.03.2008.

Н.В.Гончарук, И.Й.Галькевич

РОЗРАБОТКА МЕТОДОВ АНАЛИЗА МИАНСЕРИНА

Ключевые слова: міансерин, психотропные вещества, спектрофотометрия, хроматография

Разработаны методы идентификации миансерина с помощью осадочных и цветных реакций, а также установлена их чувствительность. Проведено спектрофотометрическое исследование миансерина в УФ-области спектра в разных растворителях. Определены условия идентификации миансерина с помощью хроматографии в тонких слоях сорбента.



УФ-спектри міансерину в різних розчинниках:
1 – 10 % розчині кислоти хлористоводневої, 2 – етанолі,
3 – 0,1 н. розчині гідроксиду натрію, 4 – хлороформі, 5 – бензолі

N.Goncharuk, I.Galkevich

THE ELABORATION OF METHODS FOR MEANSERINE IDENTIFICATION

Key words: meanserine, psychotropic substances, spectrophotometrical, TLC

S U M M A R Y

The methods for meanserine identification with the help of sedimentary, colour reactions and their sensitivity also have been established. The spectrophotometrical research of meanserine in UV-field of spectrum in different solvents has been conducted. The conditions of meanserine identification with the help of TLC.