

Карташов Владимир Антонович, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации Майкопского государственного технологического университета, т.: 8(8772)521979, e-mail: kartashov_v@mail.ru;

Чернова Лариса Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации Майкопского государственного технологического университета, т.: 8(8772)521994, e-mail: farmmgtu@mail.ru.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПРОИЗВОДНОЙ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ АНАЛИЗА КВЕТИАПИНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ МОЧИ (рецензирована)

В статье представлены результаты исследования лекарственного вещества кветиапина методами прямой и производной УФ-спектрофотометрии. Приведены производные спектры стандартных растворов кветиапина и кветиапина, экстрагированного из мочи.

Ключевые слова: кветиапин, экстракция, производная УФ-спектрофотометрия.

Kartashov Vladimir Antonovich, Doctor of Pharmacy, professor of the Department of Pharmacy, Maikop State Technological University, tel: 88772521979, e-mail: kartashov_v@mail.ru;

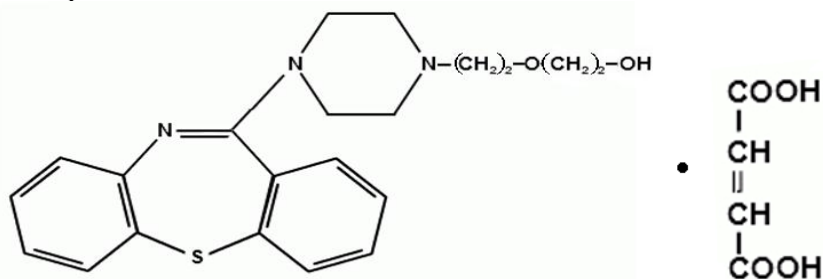
Chernova Larisa Vladimirovna, Candidate of Pharmacy, associate professor of the department of Pharmacy, Maikop State Technological University, tel: 88772521994, e-mail: farmmgtu@mail.ru.

APPLICATION OF DERIVATIVE UV SPECTROPHOTOMETER METHOD FOR TESTING QUETIAPIN ISOLATED FROM URINE (reviewed)

The article presents the results of the study of quetiapine by methods of direct and derivative UV spectrophotometer. Derivative spectra of standard solutions of quetiapine and quetiapine extracted from urine have been given.

Keywords: quetiapine, extraction, derivative UV spectrophotometer.

Лекарственный препарат кветиапин (сероквель) относится к группе атипичных нейролептиков, применяется для лечения острых психозов, в том числе – шизофрении. По химической структуре является производным дибензотиазепина, применяется в виде соли:



При приёме внутрь кветиапин вызывает ряд побочных эффектов, а при передозировке препарат обладает токсичностью. Описаны случаи отравления кветиапином, в том числе с летальным исходом [1, 2]. Для диагностики отравлений определяющее значение имеют результаты химико-токсикологического анализа. В настоящее время разрабатываются методики выделения, идентификации и количественного определения кветиапина при исследовании биологических объектов, например [3, 4].

УФ-спектрофотометрический метод (метод УФ-СФМ) и его варианты успешно применяются в химико-токсикологическом анализе для определения не летучих и малолетучих органических токсических веществ, используя их спектральные характеристики. Проведённые нами предварительные опыты методом УФ-СФМ показали, что в спектре абсорбции кветиапина наблюдается интенсивное поглощение в области 204-206 нм (причём только при значительных концентрациях), не чёткое поглощение (плато) на участке спектра 245-260 нм и ещё менее выраженное – при 285-300 нм (рис. 1). Нужно отметить, что спектры поглощения растворов основания кветиапина (18,25 мг/мл) в нейтральном, подкисленном и подщелоченном этаноле, в 0,1 н. растворе соляной кислоты практически не отличались друг от друга. Далее, при исследовании экстрактов, полученных из биологических объектов, содержащих кветиапин и контрольных образцов, отмечено, что в области максимума абсорбции кветиапина (204-206 нм) примеси (соэкстрактивные вещества) также обладали значительным поглощением и, кроме того, при этом наблюдалось смещение максимума абсорбции кветиапина, который находился в интервале 204-212 нм. Поэтому при исследовании биологического материала поглощение кветиапина в указанном диапазоне длин волн не может быть использовано для его идентификации и количественного определения.

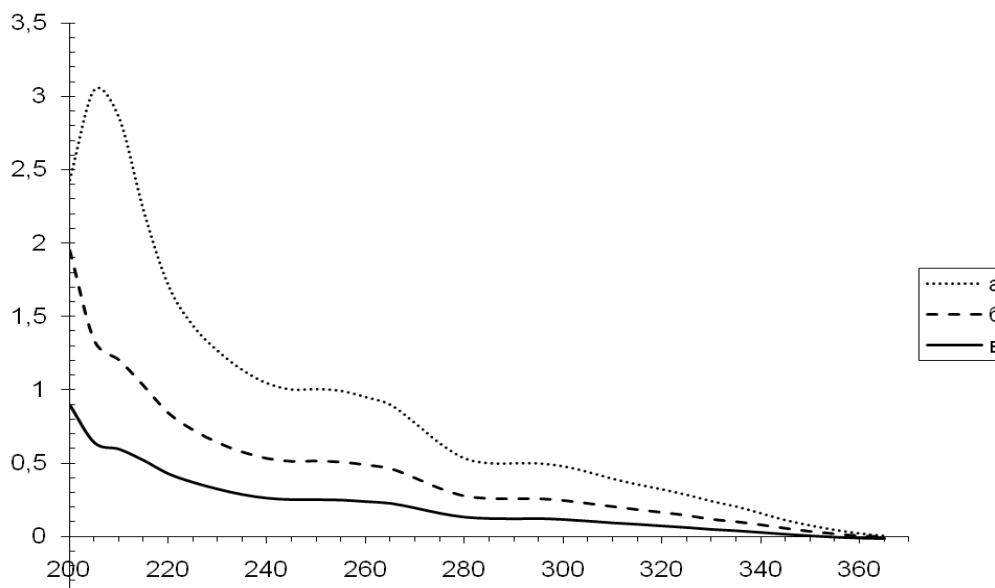


Рис. 1. Спектры абсорбции растворов кветиапина, содержащих 36,5(а), 18,25(б) и 9,125(в) мкг/мл

Небольшой максимум абсорбции кветиапина или плато (в зависимости от концентрации) в области 245-260 нм также не может быть рекомендован для целей химико-токсикологического анализа, т.к. при концентрациях кветиапина менее 18,25 мкг/мл плато на кривой абсорбции имеет ещё более слабовыраженный характер (рис. 1в). Таким образом, метод прямой УФ-СФМ может быть использован в химико-токсикологическом анализе только при достаточно высоких концентрациях кветиапина в объектах исследования, что не часто встречается в практике.

В случаях, когда спектры абсорбции веществ не имеют ярко выраженных экстремумов, может быть применён метод производной УФ-СФМ. В химико-токсикологических исследованиях данный метод был использован для определения в трупном материале некоторых гербицидов [5], карбамазепина [6], амитриптилина [7], дифенина [8]. В методе производной спектрофотометрии используют математическую производную от спектра поглощения вещества, которая равна отношению разности в величинах оптических плотностей (ΔD) для двух длин волн к величине интервала между ними ($\Delta \lambda$) в пределе: $dD/d\lambda = f(\lambda)$

Метод производной УФ-СФМ даёт возможность определять ряд скрытых максимумов, которые на исходных спектрах могут быть в виде перегибов. Так, авторы [4] для выяснения положения максимума абсорбции кветиапина рассчитывали вторую производную от его спектра.

Учитывая характер прямых спектров поглощения кветиапина (рис. 1), которые в области 220-400 нм не имеют ярко выраженного максимума, нами применён метод производной УФ-СФМ. Для построения второй производной от спектра абсорбции кветиапина была использована техника «подвижной полосы». С этой целью измеряли величины оптических плотностей спиртовых растворов основания кветиапина (36,5, 18,25 и 9,125 мкг/мл) в диапазоне 212-350 нм через 4 нм. Полученные значения оптических плотностей умножали на табличные коэффициенты полиномов Чебышева для пяти точек: +2, -1, -2, -1, +2.

Алгебраическая сумма произведений давала значения второй производной для всех длин волн, начиная с 220 нм. Производные спектры поглощения кветиапина приведены на рис. 2.

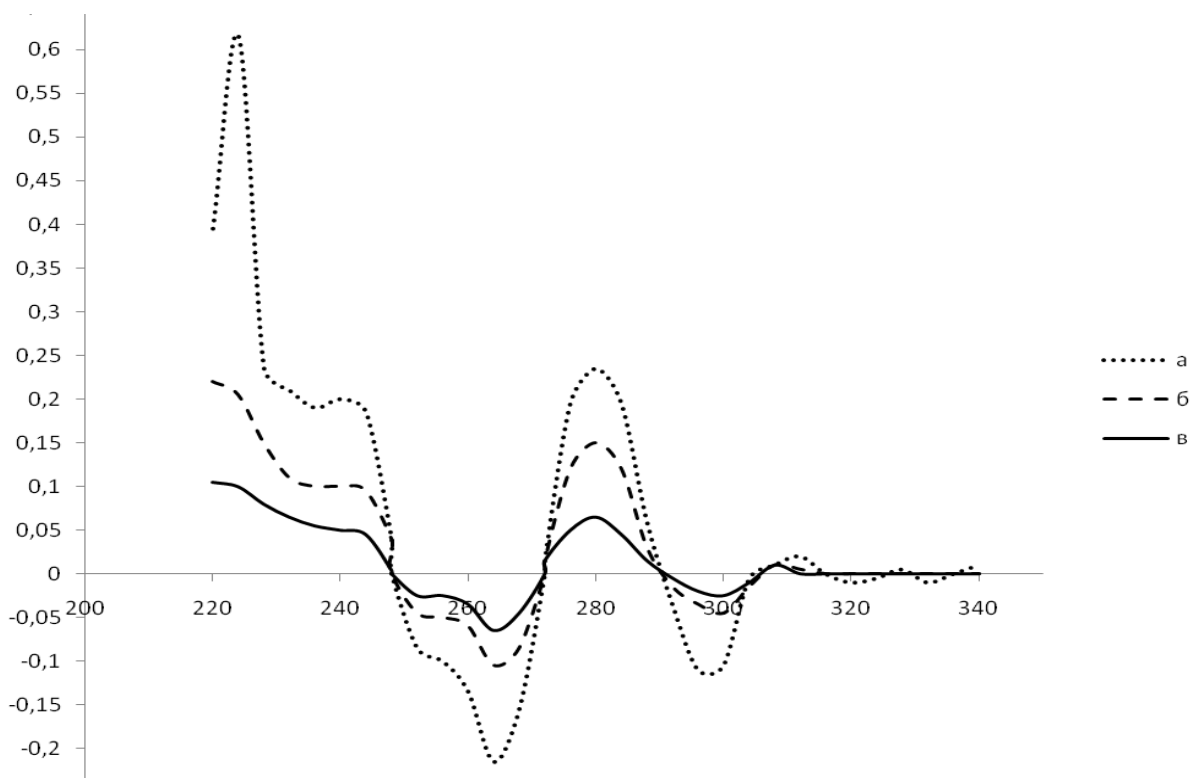


Рис. 2. Производные спектры абсорбции кветиапина (обозначения см. рис. 1)

Из рис.2 следует, что производные спектры кветиапина, в отличие от прямых, более информативны, т.к. имеют отчётливые максимумы поглощения в положительной области при 280 нм, в отрицательной – при 264 и 298 нм, а также четыре точки пересечения с осью абсцисс (249, 272, 291 и 308 нм).

С целью установления возможности применения производной УФ-СФМ для анализа кветиапина, выделенного из биологического объекта, были проведены следующие эксперименты.

К 5 мл. мочи добавляли 182,5 мкг кветиапина-основания, перемешивали и оставляли на сутки при комнатной температуре. Затем мочу подкисляли соляной кислотой до pH 2 и проводили экстракцию равной порцией диэтилового эфира. После отделения эфира водную фазу подщелачивали гидроксидом аммония до pH 9 и экстрагировали равным объёмом хлороформа. Хлороформный экстракт фильтровали через бумажный фильтр и выпаривали досуха на водяной бане при температуре 40°C. Остаток растворяли в небольшом объёме хлороформа, количественно в виде полосы наносили на стартовую линию пластины «Сорбфил» (10x15 см) и хроматографировали в системе ацетон в камере, ненасыщенной парами растворителя. После детектирования на хроматограмме кветиапин элюировали с помощью 5,0 мл этанола. Параллельно анализировали три опытные пробы мочи и одну холостую.

Этанольные растворы, полученные при исследовании опытных образцов мочи, спектрофотометрировали в диапазоне 212-350 нм по сравнению с раствором холостой пробы. Спектральная кривая абсорбции кветиапина, выделенного из мочи, представлена на рис. 2 (для построения спектра использовали средние значения из трёх параллельных определений). Используя величины оптических плотностей, измеренные через каждые 4 нм, и вышеприведённые расчёты, получали значения вторых производных, которые служили для построения спектра (рис. 3, а, б).

Как видно из рис. 3, производный спектр кветиапина, выделенного из мочи, не отличается от спектров рабочих стандартных образцов и может быть использован для идентификации кветиапина. Кроме того, величины оптических плотностей, измеренные при 264 или 280 нм, пропорциональны количеству кветиапина и, следовательно, могут служить для расчёта его количественного содержания в пробе. Производный спектр, полученный при исследовании мочи, не содержащей кветиапин (холостая проба), имел другие параметры и не влиял на характер спектров опытных проб (рис. 3, в). Например, при длине волны 264 нм величина абсорбции раствора холостой пробы равна нулю, а опытных проб – максимальна.

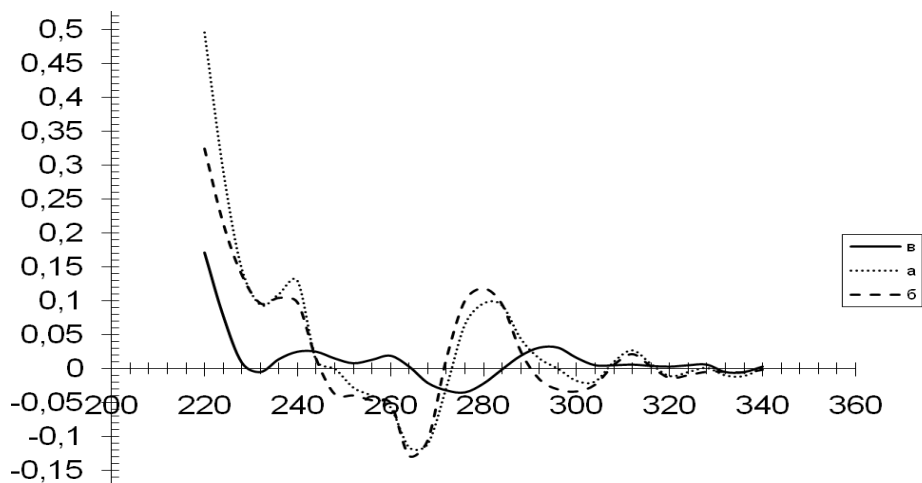


Рис. 3. Производные спектры кветиапина, выделенного из мочи: а – по сравнению с растворителем; б – по сравнению с раствором холостной пробы; в – спектр раствора холостной пробы

Таким образом, описанный способ производной УФ-СФМ может быть применён в химико-токсикологическом анализе для дополнительной идентификации и количественного определения кветиапина в моче.

Литература:

1. Quetiapin poisoning / Balit C.R. [and others] // *Annals Emerg. Med.* 2003. V.42, №6. P. 751-758.
2. Мингазов А.А. Случай смерти от отравления кветиапином // *Проблемы экспертизы в медицине*: сб. 2007. Т. 7, №3. С. 62-63.
3. Мельник А.А., Григорьев А.М., Азарова Л.В. Определение кветиапина, его производных и метаболитов газожидкостной хромато-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии в биологических образцах // *Сорбционные и хроматографические процессы*: сб. 2010. Т. 10, вып. 1. С. 35-46.
4. Обнаружение и определение кветиапина в извлечениях из почек при химико-токсикологическом анализе / Вергейчик Т.Х. [и др.] // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*: сб. Пятигорск, 2011. Вып. 66. С. 369-371.
5. Применение метода ортогональных функций при судебно-химическом определении некоторых гербицидов в биологическом материале / Вергейчик Т.Х. [и др.] // *Судебно-мед. экспертиза*. 1984. №3. С. 47-49.
6. Вергейчик Т.Х., Шабалин С.В. Определение карбамазепина в трупном материале с использованием производной спектрофотометрии // Там же. 1993. №1. С. 32-34.
7. Чернова Л.В., Карташов В.А. Применение производной спектрофотометрии при химико-токсикологическом исследовании амитриптилина // *Актуальные проблемы фармации*: сб. Барнаул, 1995. С. 111-116.
8. Информационное письмо об определении дифенина и 5-(п-оксифенил)-5-фенилгидан-тоина при судебно-химическом исследовании биологического материала. М., 1987.

References:

1. Quetiapin poisoning / Balit C.R. [and others] // *Annals Emerg. Med.* 2003. V.42, №6. P. 751-758.
2. Mingazov A.A. Death from poisoning by quetiapin // *Problems of expertise in medicine*. - 2007. V. 7. № 3. - P. 62-63.
3. Melnik A.A., Grigoriev A.M., Azarova L.V. Determination of quetiapin, its derivatives and metabolites of the gas-liquid chromatography-spectrometry and high performance liquid chromatography in biological samples // *Sorption and Chromatographic Processes*. 2010. V.10. № 1. P. 35-46.
4. Detection and identification of quetiapin in the extracts from the kidneys in chemical-toxicological test / Vergeichik T.H. // *Design, research and marketing of new pharmaceuticals*. Pyatigorsk, 2011. No. 66. P.369-371.
5. Application of orthogonal function method in the forensic chemical determination of some herbicides in biological material / Vergeichik T.H. // *Forensic expertise*. 1984. № 3. P.47-49.
6. Vergeichik T.H., Shabolin S.V. Determination of carbamazepine in human cadaver using spectrophotometry derivative // *Forensic expertise*. 1993. № 1. P. 32-34.
7. Chernova L.V., Kartashov V.A. Application of spectrophotometry derivative for chemical and toxicological study of amitriptyline // *Actual problems of Pharmacy*. – Barnaul, 1995. – P. 111-116.
8. Information letter on defining difenin 5 - (p-hydroxyphenyl) -5 – fenilgidantoin definition in forensic chemical study of biological material. – M., 1987.