DOI: 10.17117/na.2016.07.02.018

<http://ucom.ru/doc/na.2016.07.02.018.pdf>

Поступила (Received): 02.07.2016

Романова Э.В., Санаева Э.В., Коновалова Е.П. Фармацевтический анализ лекарственных препаратов фенотиазина методами спектроскопии

Romanova E.V., Sanaeva E.V., Konovalova E.P.
Pharmaceutical analysis of drugs of phenothiazine
by spectroscopic methods

Показано использование методов ИК-, УФ- и ЭПР-спектроскопии в фармацевтическом анализе ЛП фенотиазина. Методом ЭПР изучены процессы окисления ЛП N-замещенных фенотиазина. Установлено образование парамагнитных катион-радикалов как интермедиатов в процессе одноэлектронного окисления. Картина СТС спектров ЭПР позволяет осуществить идентификацию промежуточных катион-радикалов и, следовательно, установить природу исходных субстратов окисления и их метаболитов. Метод ЭПР может быть рекомендован для фармацевтического анализа ЛП фенотиазина

Ключевые слова: ЛП N-замещенных фенотиазина, ЭПР-, ИК-, УФ-спектроскопия

Oxidation of drugs derivatives of the N-replaced phenothiazine were studied by the ESR method. The hyperfine structure of the received ranges of ESR allows to carry out identification of the intermediate cation-radical and, therefore, to establish the nature of initial substrates of oxidation and metabolites. The ESR method can be recommended for pharmaceutical analysis of drugs derivatives of phenothiazine

Key words: drugs of phenothiazine, ESR-, IK -, UF-spectroscopy

Романова Элла Викторовна

Кандидат химических наук, доцент
Национальный исследовательский университет
им. Н.П. Огарева
г. Саранск, ул. Ульянова, 26 А

Romanova Ella Viktorovna

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
National research Mordovia state university named
N.P. Ogarev
Saransk, Ulyanov st., 26 A

Санаева Элла Павловна

Кандидат химических наук, доцент
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Sanaeva Ella Pavlovna

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
Military medical academy named S.M. Kirov
St. Petersburg, Academician Lebedev st., 6

Коновалова Евгения Петровна

Кандидат химических наук, доцент
Национальный исследовательский университет
им. Н.П. Огарева
г. Саранск, ул. Ульянова, 26 А

Konovalova Evgenia Petrovna

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
National research Mordovia state university named
N.P. Ogarev
Saransk, Ulyanov st., 26 A

Лекарственные препараты (ЛП) группы фенотиазина успешно применяются в медицинской практике. По фармакологическому действию среди ЛП

этой группы выделяют антипсихотические (нейролептики) и антиаритмические. Антипсихотической активностью обладают 10-алкил-производные фенотиазина, антиаритмической – 10-ацилпроизводные (рис. 1).

Рис. 1. Общая формула препаратов фенотиазина (R_2 – алкил или ацил)

Для производных фенотиазина характерны и другие виды активности, в частности, антигистаминное и холинолитическое действие. Фармакологический эффект в значительной степени зависит от природы радикала в положении N_{10} фенотиазинового кольца. Заместитель R_1 при C_2 потенцирует фармакологическую активность (рис. 1).

Нейролептики (аминазин, пропазин) содержат в алкильном радикале при N_{10} три углеродных атома (рис. 2), антигистаминные препараты (дипразин) – два углеродных атома, антиаритмические препараты (этмозин, этализин) имеют при N_{10} ацильную группу.

Рис. 2. ЛП N-замещенных фенотиазина

Нейролептики оказывают различное действие на центральную и вегетативную нервную систему. Антипсихотический эффект, обусловленный в основном блокированием дофаминовых рецепторов, дополняется успокаивающим действием, связанным с блокадой рецепторов норадреналина и серотонина. На этом фоне усиливается действие принимаемых совместно с нейролептиками лекарственных веществ – снотворных, препаратов для наркоза, наркотических веществ.

Некоторые вещества из этой группы используются, в частности, наркоманами в комбинации с наркотиками, что часто является причиной отравлений. В связи с этим препараты фенотиазина встречаются в практике судебно-химического анализа.

Фенотиазины локализуются в тканях органов (печень, почки, мозг), выделяются в виде метаболитов преимущественно с мочой и частично с калом.

Биотрансформация производных фенотиазина включает такие пути, как:

- трансформация в радикалах R_1 и R_2 (окисление, деметилирование);
- окисление атома серы с образованием сульфоксидов или сульфонов;
- ароматическое гидроксирование и последующая конъюгация с глюкуроновой кислотой.

В случае аминазина, например, выделено свыше десяти метаболитов в сыворотке крови и моче.

Фармацевтический анализ ЛП фенотиазина и биофармацевтический анализ их метаболитов в биологических жидкостях и тканях включает современные физические и физико-химические методы установления подлинности, чистоты, количественного определения, идентификации метаболитов, изучения фармакодинамики и фармакокинетики. В соответствии с нормативной документацией (Государственная фармакопея, национальные фармакопеи, фармакопейные статьи) для этих целей используются такие методы, как ВЭЖХ, ТСХ, ГЖХ, спектроскопические методы (УФ-, ИК-, ЯМР – спектроскопия, масс – спектроскопия).

Так, например, метод ИК-спектроскопии позволяет осуществить надежную идентификацию препаратов фенотиазина. В ИК-спектрах производных фенотиазина имеются полосы поглощения, обусловленные колебаниями фенотиазинового кольца: 1462 см^{-1} и 760 см^{-1} в случае 10-(2-фенилвинил)-фенотиазина (рис. 3); 1473 см^{-1} и 736 см^{-1} – в случае фенотиазина (рис. 4); 1460 см^{-1} и 755 см^{-1} – для тиоридазина (рис. 5) [1]. В ИК-спектре фенотиазина имеется полоса 3340 см^{-1} , обусловленная колебаниями группы N-H (рис. 4).

Рис. 3. ИК-спектр 10-(2-фенилвинил)-фенотиазина

УФ-спектроскопия используется для определения подлинности и количественного определения препаратов фенотиазина. Так, УФ-спектр промазина гидрохлорида в 0,01 М растворе HCl имеет в области 230-380 нм два максимума поглощения: 252 нм и 302 нм. Аминазин в 0,1 н растворе H₂SO₄ имеет максимумы поглощения 255 нм и 307 нм.

Рис. 4. ИК-спектр фенотиазина

Рис. 5. ИК-спектр тиоридазина

Характерным свойством кольца фенотиазина является легкость процессов его окисления, включающих, как предполагается, стадии одноэлектронного переноса с образованием промежуточных катион-радикалов (рис. 6).

Рис. 6. Схема окисления N-производных фенотиазина

Эти процессы сопровождаются образованием промежуточных окрашенных продуктов окисления (цветные реакции).

Цветные реакции в соответствии с НД лежат в основе методов установления подлинности и фотокolorиметрического метода количественного определения препаратов фенотиазина, а также их метаболитов в биологических жидкостях. В качестве окислителей используются различные реактивы: бромная вода (ГФ), раствор калия бромата в кислой среде (ГФ), серная кислота конц. (Британская фармакопея), железа (III) хлорид в кислой среде и церия (IV) сульфат (Японская фармакопея).

Для экспресс диагностики фенотиозинов в моче в судебно-медицинской практике используют групповую цветную реакцию со смесью железа (III) хлорида, хлорной и азотной кислот (FNP- реактив).

Следует отметить, что во всех указанных реакциях окисления природа промежуточных катион-радикалов не была детально исследована и доказана. В связи с этим нами было изучено взаимодействие фенотиазина, его N-замещенных производных и ЛП фенотиазина с рядом окислителей (HNO_3 конц. в среде HClO_4), о-хлоранил, о-броманил, AlCl_3 , CHCl_3 , иод), и методом ЭПР доказано, что во всех случаях образуются катион-радикалы, достаточно стабильные как в растворе, так и в твердом состоянии [2, 3]. Так, в случае окисления N-метилфенотиазина HNO_3 конц. в среде HClO_4 был зарегистрирован спектр ЭПР катион-радикала N-метилфенотиазина перхлората, представленный на рис. 7.

Рис. 7. Спектр ЭПР катион-радикала N-метилфенотиазина

СТС спектра ЭПР катион-радикала N-метилфенотиазина перхлората представляет собой азотный триплет с дополнительным расщеплением каждой компоненты триплета за счет взаимодействия н.э. с тремя эквивалентными протонами метильной группы с соотношением интенсивностей линий 1:4:7:7:4:1 ($a_N \approx a_H$).

При окислении фенотиазина наблюдается четырехкомпонентный спектр ЭПР с соотношением интенсивностей линий 1:2:2:1, принадлежащий катион-радикалу фенотиазина и обусловленный взаимодействием н.э. с атомом азота и протоном группы N-H ($a_N \approx a_H$). СТС спектров ЭПР аминазина и пропазина представляют собой азотный триплет с дополнительным расщеплением каждой компоненты триплета, обусловленным взаимодействием н.э. с протонами метиленовой группы заместителя $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ в положении N₁₀ кольца. Картина СТС спектров ЭПР позволяет осуществить четкую идентификацию образующихся при окислении промежуточных парамагнитных катион-радикалов и, следовательно, установить природу исходных субстратов окисления и пути их метаболизма.

Таким образом, метод ЭПР, до сих пор не использующийся в анализе ЛП фенотиазина, может быть рекомендован для фармацевтического и биофармацевтического анализов с целью установления подлинности препаратов фенотиазина, природы их метаболитов в биологических жидкостях, исследования фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств – производных фенотиазина.

Спектры ЭПР регистрировали на приборе Bruker 200D-SRC; концентрация растворов $2 \cdot 10^{-3}$ – $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л (ацетонитрил, о-ксилол). ИК-спектры снимались на Фурье спектрофотометре IRAFFINITY-1. Таблетки KBr с толщиной слоя 0.1 мм.

Список используемых источников:

1. AIST Database for Organic Compounds. SDBS: sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/ENTRANCE.cgi.
2. Томилин О.Б., Щеголихин А.Н., Санаева Э.П., Клякин А.Н., Рябкина Л.В., Коновалова Е.П. Синтез и свойства производных фенотиазина // Химия гетероциклических соединений. 2000. №9. С. 1259–1265.
3. Tomilin O.B., Sanaeva E.P., Kononova E.P., Zhivechkova L.A., Klyakin A.N., Romanova E.V. One-electron transfer in reactions of nitrogen-containing heterocycles with iodine // International conference «From molecules toward materials», September 3-11, 2005, Nizhny Novgorod, Russia, P. 96.