

УДК 616.895.8:616.6
ББК 56.14
К-27

Карташов Владимир Антонович, доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета, зав. кафедрой фармации ФБГОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет», тел.:8(8772)521979, e-mail: kartashov_v@mail.ru;

Чернова Лариса Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФБГОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет», тел.:8(8772)521994, e-mail: larisa.chernova.19@mail.ru.

ИССЛЕДОВАНИЕ КВЕТИАПИНА В МОЧЕ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ (рецензирована)

В работе представлены результаты, полученные при исследовании мочи больных шизофренией, принимавших кветиапин. Показано, что кветиапин в организме подвергается интенсивной биотрансформации и что нативное вещество в моче может быть не обнаружено. Факт употребления кветиапина может быть доказан при исследовании метаболита кветиапина методами ТСХ-скрининга, производной УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ.

Ключевые слова: кветиапин, метаболиты, экстракция, ТСХ-скрининг, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ.

Kartashov Vladimir Antonovich, Doctor of Pharmacy, professor, dean of the Faculty of Pharmacy, head of the Department of Pharmacy of Maikop State Technological University, tel.: 8 (8772) 521979, e-mail: kartashov_v@mail.ru;

Chernova Larisa Vladimirovna, Candidate of Pharmacy, associate professor of the Department of Pharmacy of Maikop State Technological University, tel.: 8 (8772) 521994, e-mail: larisa.chernova.19@mail.ru.

INVESTIGATION OF QUETIAPINE IN THE URINE OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA (reviewed)

The results obtained in the study of urine of patients with schizophrenia treated with quetiapine have been presented. Quetiapine inside the body undergoes intensive biotransformation and native substance in urine can not be detected. The fact that the use of quetiapine may be proved in the study of quetiapine metabolite by TLC screening, derivative UV spectrophotometry and HPLC.

Keywords: quetiapine, metabolites, extraction, TLC screening, UV spectro-photometry, HPLC.

Кветиапин – лекарственное средство группы атипичных антипсихотических средств, широко применяется для лечения острых психозов, в том числе – шизофрении. В специальной литературе приведены данные по анализу кветиапина в моче различными методами, включая применение тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрии [1-4].

В работе [5] при исследовании кветиапина, выделенного из мочи, нами показано, что метод прямой УФ-спектрофотометрии не может быть рекомендован для определения малых концентраций кветиапина в моче, в том числе для целей химико-токсикологического анализа. Поэтому нами применён метод производной УФ- спектрофотометрии, который в отличие от прямой, более информативен. Производные УФ-спектры, полученные при исследовании мочи, не содержащей кветиапин, имели другие параметры и не влияли на характер спектров опытных проб.

С целью определения кветиапина в моче больных шизофренией нами

исследовалась моча пяти пациентов, которые принимали только кветиапина фумарат по 400 мг в сутки.

Методика. 10 мл мочи (средняя проба из 100-150 мл) подкисляли раствором соляной кислоты до pH₂ и экстрагировали 10 мл диэтилового эфира, водную фазу отделяли, подщелачивали 25% раствором гидроксида аммония и проводили экстракцию хлороформом. После отделения и выпаривания хлороформа на водяной бане при 40°C, остаток количественно наносили в виде полосы на стартовую линию пластины Сорбфил и исследовали методом ТСХ-скрининга, описанном нами в [6]. При этом смесь метчиков наносили с одной стороны от полосы, а стандартный раствор кветиапина – с другой. После обработки хроматограмм реактивом Драгендорфа во всех случаях наблюдали по несколько полос, окрашенных в жёлто-оранжевый цвет, более интенсивные из которых отмечены в первой, третьей, четвёртой и шестой хроматографических группах (наиболее интенсивно окрашенной была полоса в первой хроматографической группе). Только в одном случае из пяти наблюдали слабоокрашенную полосу на уровне метчика – кветиапина (рис. 1).

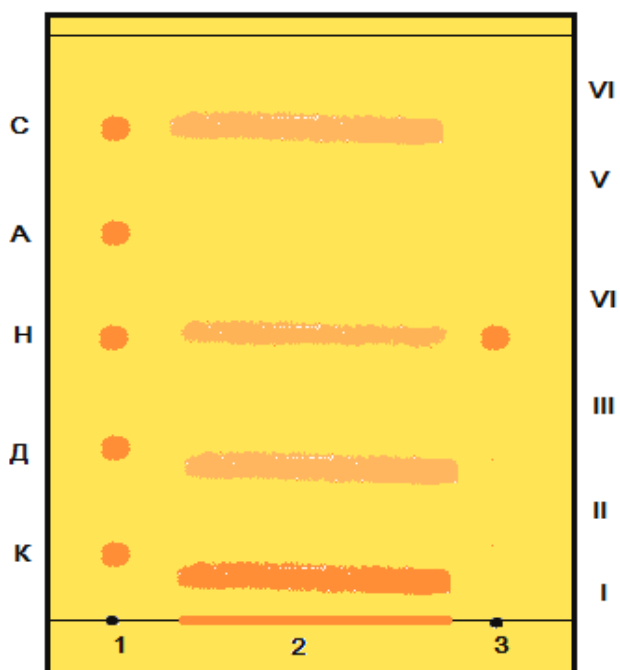


Рис. 1. Хроматограмма экстракта мочи больного шизофренией:
1 – смесь метчиков; 2 – линия нанесения экстракта из мочи; 3 – РСО кветиапина

Полученные результаты показали, что кветиапин в организме подвергается интенсивному метаболизму, что согласуется с данными литературы [7, 8, 9]. Наибольшее количество метаболита, судя по интенсивности окрашивания с реактивом Драгендорфа, обнаружено в первой хроматографической группе. Участок силикагеля, содержащий окрашенную полосу, переносили во флакон, добавляли 5 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия и проводили экстракцию хлороформом. Органическую фазу отделяли, растворитель выпаривали, сухой остаток растворяли 5,0 мл этанола и полученный раствор спектрофотометрировали в диапазоне 200-400 нм. Прямой УФ-спектр исследуемого вещества незначительно отличался от спектральной кривой раствора рабочего стандартного образца кветиапина. Далее получили вторую производную от спектра по методике, описанной нами в [5], которая представлена на рис. 2.

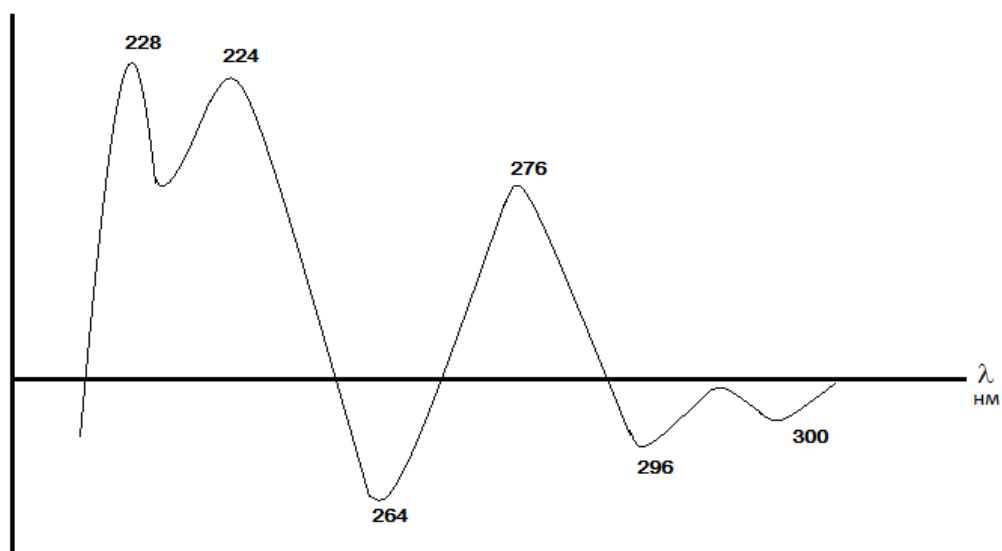


Рис. 2. Производный спектр метаболита кветиапина

Как следует из рис.2, полученный спектр метаболита, как и производный спектр кветиапина, имеет несколько максимумов абсорбции в положительной (228, 244 и 276 нм) и отрицательной (264 и 296 нм) области спектра, а также точки пересечения с осью абсцисс (254, 269 и 289 нм). Полученный спектр отличается от производного спектра кветиапина (совпадает только один максимум поглощения при длине волны 264 нм).

Рабочий стандартный образец кветиапина и экстракты мочи больных шизофренией были проанализированы методом ВЭЖХ в следующих условиях: хроматограф – Agilent 1100, скорость потока – 0,9 мл/мин., детектор – диодная матрица, объем вводимой пробы – 5 мкл, температура термостата колонки – 35⁰С, подвижная фаза А – вода+трифторуксусный ангидрид, подвижная фаза Б – ацетонитрил.

Градиент: 0 мин.: 95% фазы А, 5% фазы Б; 30 мин.: 10% фазы А, 90% фазы Б; 30,5-37 мин.: 95% фазы А, 5% фазы Б.

Хроматограммы кветиапина и одного из исследуемых экстрактов представлены на рис. 2 и 3 (хроматограммы других образцов мочи не отличались от приведённой по параметрам удерживания веществ).

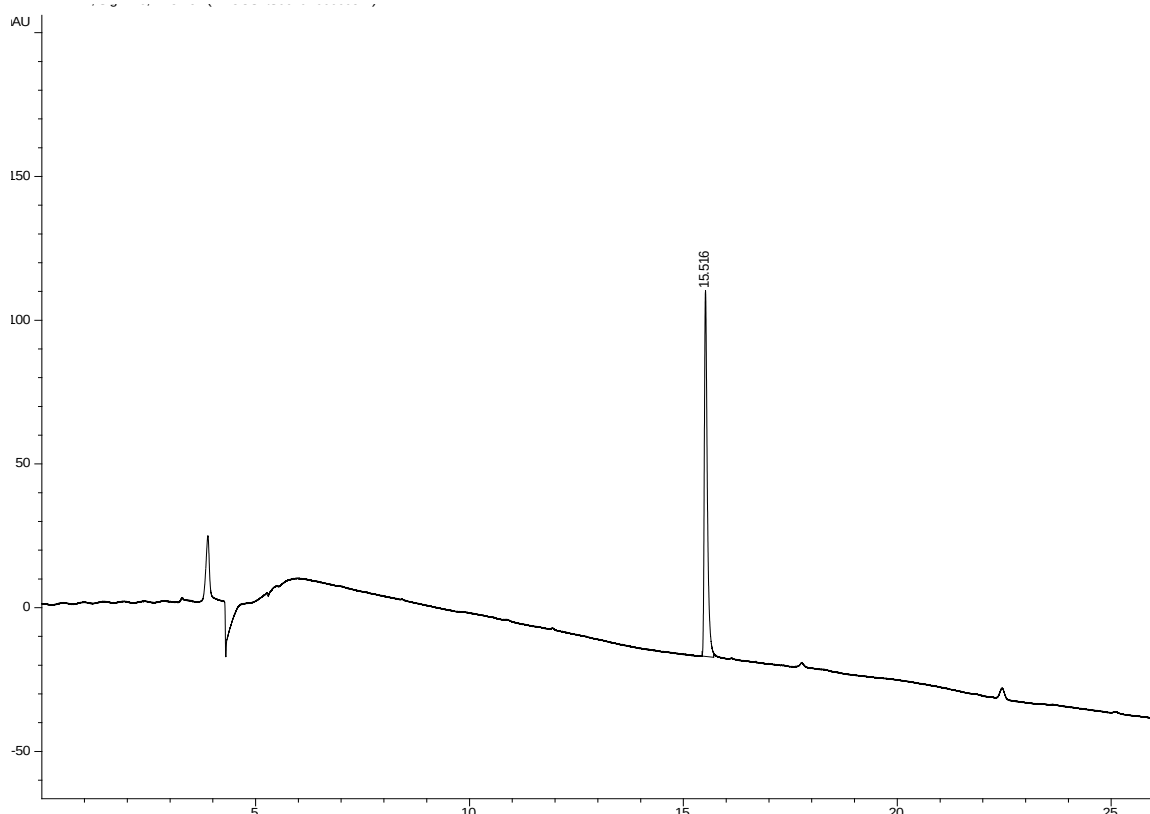


Рис. 3. Хроматограмма РСО кветиапина, полученная методом ВЭЖХ

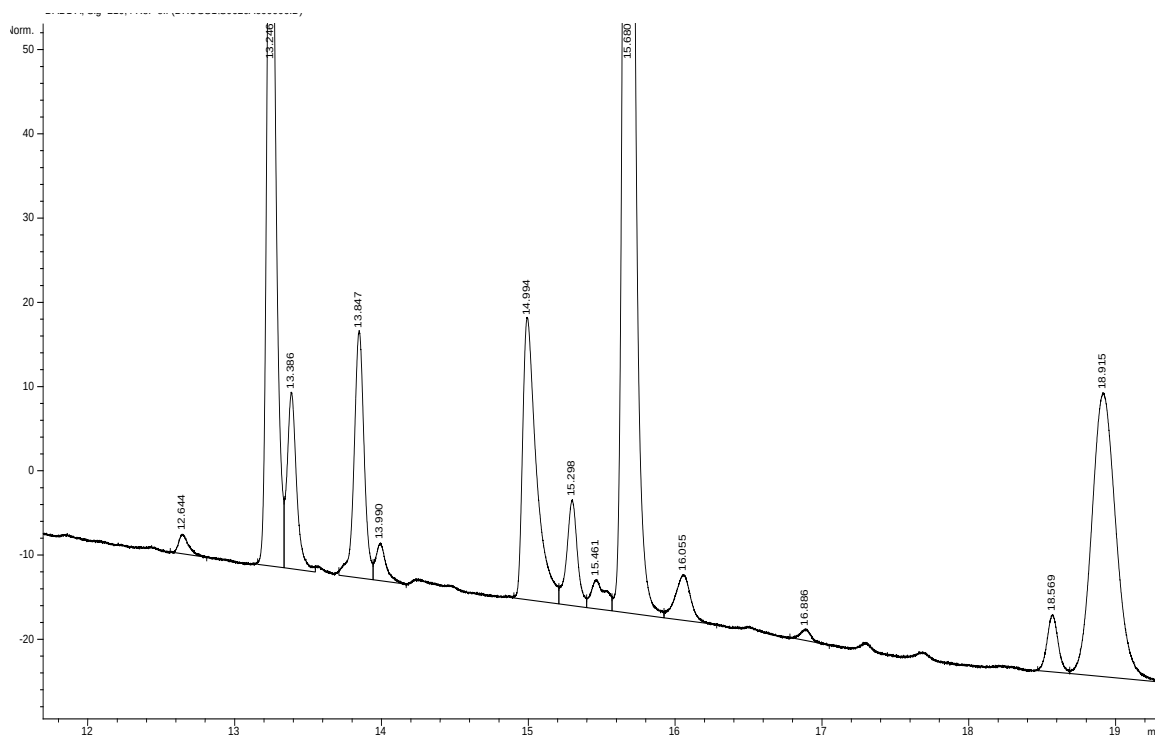


Рис. 4. Хроматограмма экстракта мочи больного шизофренией (метод ВЭЖХ)

Полученные результаты методом ВЭЖХ согласуются с данными ТСХ-скрининга: обнаружено несколько метаболитов кветиапина с разными параметрами удерживания и очень небольшой пик с параметром удерживания 15,46 мин., близким к параметру удерживания кветиапина 15,51 мин. Наиболее интенсивный пик вещества с параметром удерживания 15,65 мин. может быть предположительно отнесён к метаболиту кветиапина, обнаруженному методом ТСХ-скрининга в первой хроматографической группе.

Таким образом, полученные экспериментальные данные показали, что нативное

вещество в моче может быть не обнаружено. Факт употребления кветиапина может быть доказан при исследовании одного из метаболитов кветиапина методами ТСХ-скрининга, производной УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в химико-токсикологическом анализе при подозрении на отравление кветиапином.

Литература:

1. Использование хроматографических методов для обнаружения и количественного определения кветиапина фумарата в моче / Д.С. Лазарян [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск, 2008. Вып. 63. С. 287-289.
2. Preliminary evaluation of monolithic column high-performance liquid chromatography with tris(2,2'-bipyridil) ruthenium (II) chemiluminescence detection for the determination of quetiapine in human body fluids / S.A. Bellomario [etc.] // Talanta. 2009. Vol. 77, №5. P. 1873-1876.
3. Vinay K.B., Revanasiddappa H.D. Spectrophotometric determination of quetiapine fumarate through ion-pair complexation reaction with tropaeolin 000 // Indian Journal of Chemical Toxicology. 2012. Vol. 19. P. 205-212.
4. Kanakapura N.R., Vinay K.B. Extractive spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals and human urine using calmagite as an ion-pair reagent // Chem. Ind. Chem. Eng. 2011. Vol. 17, №3. P. 259-267.
5. Карташов В.А., Чернова Л.В. Применение метода производной УФ-спектрофотометрии для анализа кветиапина, выделенного из мочи // Новые технологии. 2012. Вып. 2. С. 236-240.
6. Карташов В.А., Чернова Л.В. Химико-токсикологический анализ. В 2 ч. Ч. 2. Методы исследования. Тонкослойная хроматография. Майкоп: Качество, 2011. 93 с.
7. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in Presence or Absence of Cytochrome B5 / Bakken Gry Vibeke [etc.] // Published online DMD February . 2009. Vol. 37, №2. P. 254-258.
8. Li k.-Y., Cheng Z.-N., Li H.-D. Metabolic mechanism of quetiapine in vivo with clinical therapeutic dose // Exp. Clin.Pharmacol. 2005. Vol. 27, №2. P. 83-86.
9. [Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-esalkylquetiapine, in vitro](http://www.biomedsearch.com/searchlist.html) / Bakken Gry Vibeke [etc.]. URL: <http://www.biomedsearch.com/searchlist.html>

References:

1. Use of chromatographic methods for the detection and quantification of quetiapine fumarate in urine / D.S. Lazaryan [and oth.] // Development, research and marketing of new pharmaceuticals: coll. of scient. works. Pyatigorsk, 2008. Iss. 63. P. 287-289.
2. Preliminary evaluation of monolithic column high-performance liquid chromatography with tris (2,2'-bipyridil) ruthenium (II) chemiluminescence detection for the determination of quetiapine in human body fluids / S.A. Bellomario [etc.] // Talanta. 2009. Vol. 77, №5. P. 1873-1876.
3. Vinay K.B., Revanasiddappa H.D. Spectrophotometric determination of quetiapine fumarate through ion-pair complexation reaction with tropaeolin 000 // Indian Journal of Chemical Toxicology. 2012. Vol. 19. P. 205-212.
4. Kanakapura N.R., Vinay K.B. Extractive spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals and human urine using calmagite as an ion-pair reagent // Chem. Ind. Chem. Eng. 2011. Vol.17, №3. P. 259-267.
5. Kartashov V.A., Chernova L.V. Application of the UV spectrophotometric derivative for the analysis of quetiapine isolated from urine // New technologies. 2012. Iss. 2. P. 236 - 240.
6. Kartashov V.A., Chernova L.V. Chemical and toxicological analysis. In 2 p. P. 1. Research methods. Thin-layer chromatography. Maikop: Quality, 2011. 93 p.

7. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in Presence or Absence of Cytochrome B5 / Bakken Gry Vibeke [etc.] // Published online DMD February . 2009. Vol. 37, №2. P. 254-258.

8. Li k.-Y., Cheng Z.-N., Li H.-D. Metabolic mechanism of quetiapine in vivo with clinical therapeutic dose // Exp. Clin.Pharmacol. 2005. Vol. 27, №2. P. 83-86.

9. Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-esalkylquetiapine, in vitro / Bakken Gry Vibeke [etc.]. URL : <http://www.biomedsearch.com/searchlist.html>