

Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою

УДК 615.214.32:543

## ВИВЧЕННЯ УМОВ ЕКСТРАКЦІЇ МІРТАЗАПІНУ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

© Н. М. Дармограй, І. Й. Галькевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** вивчено ефективність екстракції міртазапіну хлороформом, 1,2-дихлоретаном, гексаном та сумішшю розчинників хлороформ-бутанол (1:1) із водних розчинів при різних значеннях рН середовища. Результати досліджень можуть бути використані при хіміко-токсикологічному аналізі міртазапіну.

**Ключові слова:** міртазапін, антидепресанти, УФ-спектрофотометрія, кількісне визначення, екстракція, хіміко-токсикологічний аналіз.

**Вступ.** Останнім часом у медичній практиці при проведенні антидепресивної терапії найчастіше застосовують препарати нового покоління, які характеризуються пролонгованим ефектом, призначаються короткими курсами, викликають менше побічних ефектів порівняно з іншими антидепресантами [2]. Одним із представників таких антидепресантів є міртазапін, який у хімічному відношенні являє собою (±)-1,2,3,4,10,14b-гексагідро-2-[11С] метилпіразино(2,1-а)піридо(2,3-с)(2)бензазепін (рис. 1).

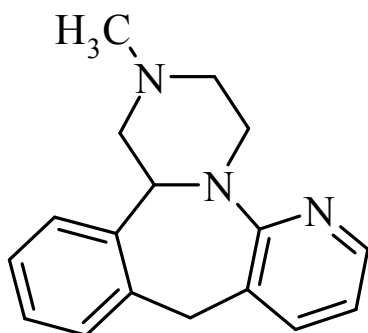


Рис. 1. Структурна формула міртазапіну.

Міртазапін належить до групи пресинаптичних  $\alpha_2$ -антагоністів, що збільшує норадренергічну і серотонінергічну нейротрансмісію у центральній нервовій системі. Серотонінергічний ефект – це результат специфічної дії рецепторів 5-HT<sub>1</sub>, оскільки міртазапін блокує обидва рецептори 5-HT<sub>2</sub> і 5-HT<sub>3</sub>. Обидва енантіомери міртазапіну є активними речовинами. Енантіомер (S+) блокує рецептори  $\alpha_2$ - і 5-HT<sub>2</sub>, тоді як енантіомер (R-) блокує рецептори 5-HT<sub>3</sub>. Вважається, що Н<sub>1</sub>-антагоністична активність зумовлює заспокійливу дію, що є характерною для міртазапіну [1].

Окрім безперечного терапевтичного ефекту, міртазапін може викликати ряд побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, центральної

та вегетативної нервової системи, серцево-судинної системи, органів чуття, статевої сфери та сечовидільної системи, здатний викликати порушення електролітного балансу, дерматологічні реакції та реакції гіперчутливості, а передозування препарату призводить до летальних наслідків [4–8].

Оскільки міртазапін у хіміко-токсикологічному відношенні вивчений недостатньо, мета нашої роботи полягала у вивченні умов екстракції міртазапіну з водних розчинів залежно від природи органічного розчинника та рН середовища і використання отриманих даних для розробки оптимальних умов виділення даної сполуки з біологічних об'єктів аналізу.

**Методи дослідження.** Для кількісного визначення міртазапіну в сухих залишках, отриманих після екстракції досліджуваної сполуки з водних розчинів, застосовували метод УФ-спектрофотометрії. Як розчинник вибрано 96 % етанол. Вимірювання проводили за допомогою спектрофотометра СФ-56 в кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см в діапазоні довжин хвиль 210–350 нм.

Експериментальними дослідженнями було встановлено, що в етанольних розчинах УФ спектр міртазапіну характеризується двома смугами поглинання з максимумами при 252 нм

( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 158,3$ ;  $\epsilon = 4200,49$ ) та 292 нм ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 220,8$ ;  $\epsilon = 5859,72$ ). Для кількісного визначення вибрано довжину хвилі 292 нм. Встановлено, що відносна похибка кількісного визначення міртазапіну в етанольних розчинах при цій довжині хвилі становить 0,94 %.

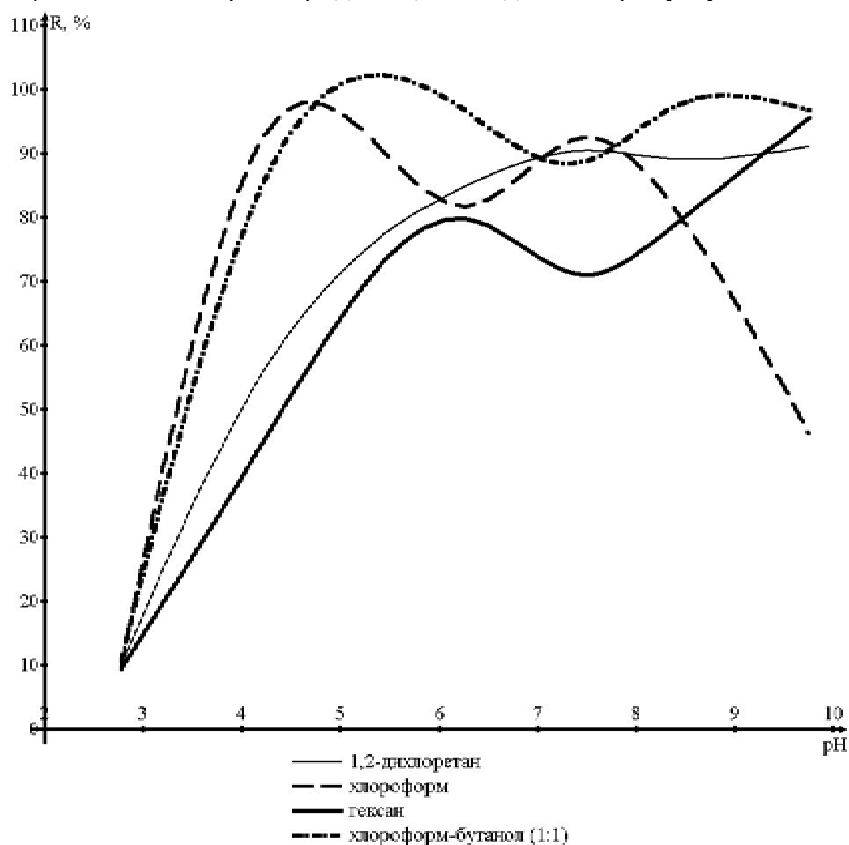
При вивченні умов екстракції використовували водний розчин міртазапіну із вмістом 120 мкг препарату (в перерахунок на основу) в 1 мл розчину. Необхідне значення рН створювали, використовуючи універсальну буферну суміш

Бріттона-Робінсона, склад якої описано в довідковій літературі [3]. Значення рН буферних розчинів контролювали потенціометрично за допомогою рН-метра ОР-110 фірми Radelkis (Угорщина). Використовували буферні розчини зі значеннями рН від 2,77 до 9,75. Як органічні розчинники використовували свіжоперегнані хлороформ, гексан, 1,2-дихлоретан та суміш бутанолу з хлороформом (1:1).

Екстракцію міртазапіну проводили за такою методикою: в ділительні лійки вносили по 9 мл універсальної буферної суміші з відповідним значенням рН (від 2,77 до 9,75), по 1 мл водного розчину міртазапіну (120 мкг/мл) і по 10 мл

одного із вказаних вище органічних розчинників. Вміст ділительних лійок ретельно збовтували 5 хв і залишали на 10 хв для розділення фаз. Від водних фаз відділяли фази органічних розчинників, які випаровували в потоці азоту. Сухі залишки розчиняли в 5 мл 96 % етанолу. Оптичну густину отриманих розчинів виміряли за допомогою спектрофотометра СФ-56 при довжині хвилі 292 нм ( $l = 1$  см). За отриманими даними визначали кількість міртазапіну в пробах і ступінь однократної екстракції (R, %).

Залежність значень ступеня екстракції міртазапіну від природи органічного розчинника та рН середовища наведено на рисунку 2.



**Рис. 2.** Залежність ступеня екстракції міртазапіну (R, %) від рН середовища та природи органічного розчинника.

**Результати й обговорення.** Характер кривих екстракції свідчить про те, що міртазапін екстрагується хлороформом, гексаном та сумішшю хлороформу з бутанолом (1:1) як із слабких розчинників, так і з лужних розчинників. Два максимуми на цих кривих екстракції можна пояснити двома константами іонізації міртазапіну, які зумовлені як кислотними властивостями, так і основними властивостями препарату (наявність двох третинних атомів нітрогену в циклі та третинного атома нітрогену в ароматичному циклі).

Найвищий ступінь екстракції міртазапіну досягається при використанні суміші хлороформ-бутанол (1:1). Цією сумішшю при рН 5,5-6,5 екстрагується до 96,2 % міртазапіну, і при рН 8,0-10,0 –

до 96,8 % міртазапіну. Максимальний ступінь екстракції хлороформом має місце при рН 4,0-5,0 (до 92,5 %) і при рН 7,2-8,0 (до 91,6 %). Гексаном екстрагується дещо нижчі кількості міртазапіну. Максимально цим розчинником при рН 5,9-6,5 вдається виєкстрагувати 79,9 %, а при рН 9,5-10,5 – 95,6 % міртазапіну. 1,2-дихлоретаном ділянка максимуму екстракції міртазапіну має місце при значеннях рН 7,2-7,8 (90,5 %) та 9,0-10,0 (91,2 %).

**Висновки.** 1. Вивчено залежність ступеня однократної екстракції міртазапіну з водних розчинів від рН середовища та природи органічного розчинника.

2. Встановлено, що оптимальним розчинником для екстракції міртазапіну є суміш хлоро-

форму з бутанолом (1:1). При цьому максимальні кількості мirtазапіну екстрагуються як із слабокислих розчинів (рН 5,5–6,5, R до 96,2 %), так і з лужних розчинів (рН 8,0–10,0, R до 96,8 %).

3. Для кількісного визначення мirtазапіну запропоновано метод УФ-спектрофотометрії. В

96 % етанолі при  $\lambda=292$  нм питомий показник поглинання становить 220,8, а відносна похибка кількісного визначення в розчині – 0,94 %.

4. Результати даних досліджень можуть бути використані для розробки оптимальних умов ізолювання мirtазапіну з біологічного матеріалу при хіміко-токсикологічному дослідженні.

### Література

1. Амон М. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина / М. Амон, П.-А. Буае, Е. Моке // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 11. – С. 77–84.
2. Давыдов А. Т. Современные антидепрессанты, их роль и место в психиатрической и общемедицинской практике / А. Т. Давыдов, Н. Н. Петрова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 49–62.
3. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье – М.: Химия, 1989. – 447 с.
4. Arnone D. Early effects of mirtazapine on emotional processing / D. Arnone, J. Horder, P. J. Cowen // Psychopharmacology. – 2008. – Vol. 203, № 4. – P. 685–691.
5. Alvarez E. Mirtazapine in combination / E. Alvarez, F. Vinas // Actas Esp Psiquiatr. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 121–128.
6. Influence of mirtazapine on the sexual behavior of male rats / A. Benelli, C. Frigeri, A. Bertolini [et al.] // Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 171, № 3. – P. 250–258.
7. Mirtazapine (Remeron™) as Treatment for Non-Mechanical Vomiting after Gastric Bypass / F. Teixeira, T. Novaretti, B. Pilon [et al.] // Obesity Surgery. – 2007. – Vol. 15, №5. – P. 707–709.
8. White N. Suicidal antidepressant overdoses: A comparative analysis by antidepressant type / N. White, T. Litovitz, C. Clancy // Journal of medical toxicology. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 238–250

## ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ МИРТАЗАПИНА ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

**Н. Н. Дармограй, И. И. Галькевич**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** изучена эффективность экстракции мirtазапіна хлороформом, 1,2-дихлорэтаном, гексаном и смесью растворителей хлороформ-бутанол (1:1) из водных растворов при различных значениях рН среды. Оптимальным растворителем для экстракции рекомендуется использовать хлороформ-бутанол (1:1). Область максимума экстракции этой смесью имеет место при значениях рН 5,5-6,5 (до 96,2 %) и 8,0-10,0 (до 96,8 %). Результаты исследований могут быть использованы при химико-токсикологическом анализе мirtазапіна.

**Ключевые слова:** мirtазапін, антидепрессанты, УФ-спектрофотометрия, количественное определение, экстракция, химико-токсикологический анализ.

## INVESTIGATION OF CONDITIONS OF EXTRACTION OF MIRTAZAPINE BY ORGANIC SOLVENTS FROM AQUEOUS SOLUTIONS

**N. M. Darmohrai, I. Y. Halkevych**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

**Summary:** the efficiency of mirtazapine extraction by chloroform, 1,2-dichlorethane, hexane and mixture of solvents chloroform-butanol (1:1) from aqueous solutions at different meanings of medium pH has been investigated. Chloroform-butanol (1:1) is recommended for the extraction of mirtazapine like the optimal solvent. The area of maximum extraction of the mixture takes place at pH 5,5-6,5 (up 96,2 %) and 8,0-10,0 (up 96,8 %). The results of researches can be used for chemical and toxicological analysis of mirtazapine.

**Key words:** mirtazapine, antidepressants, UV-spectrophotometry, quantitative detection, extraction, chemical and toxicological analysis.