

---

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИАНЕПТИНА В МОЧЕ

Е.Н. Люст

Кафедра токсикологической химии  
ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия  
ул. Ленина, 48, Пермь, Россия, 614090  
тел. +79114636467, e-mail: kaftox@mail.ru

Статья посвящена анализу трициклического антидепрессанта Коаксил (тианептин) с применением качественного химического анализа (хромогенные и МКС-реакции) в сочетании с тонкослойной хроматографией в нормально- и обращеннофазном варианте, а также методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией.

**Ключевые слова:** коаксил, тианептин, антидепрессант, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Вопрос использования лекарственных средств в немедицинских целях последнее время стал очень актуален. Неважно используются ли лекарственные препараты в качестве промежуточного этапа приготовления наркотика или употребляются индивидуально, они наносят огромный урон здоровью человека, приводят в ряде случаев к тяжелым и опасным для жизни осложнениям.

Одним из эффективных и обладающих благоприятным профилем переносимости в терапевтических дозировках даже при длительном применении препаратом является коаксил, действующее вещество — тианептин. Тианептин — трициклический антидепрессант, занимающий промежуточное положение между препаратами седативного и стимулирующего действия, он обладает антидепрессивными и анксиолитическими свойствами. Применяется для лечения больных с различными формами депрессий, алкоголизмом, для снижения патологического влечения к наркотикам опийной группы [3, 4]. Не вызывает седации и сонливости. Механизм действия тианептина до конца не ясен — в отличие от других антидепрессантов препарат усиливает обратный захват серотонина в головном мозге и тромбоцитах как после однократного, так и после повторного приема [1, 3].

Спектр побочных явлений, сопровождающий терапию данным средством, оценивается как незначительный [1]. Отмечается возможное снижение скорости реакции и концентрации внимания, что следует учитывать при работе, требующей быстрой психической и физической реакции.

На территории РФ коаксил (тианептин) внесли в перечень лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях (январь 2006 г.). Это связано с неоднократными сообщениями о применении тианептина с немедицинскими целями и в качестве замены наркотического средства. Регулярный прием препарата без учета рекомендованных терапевтических дозировок может привести к побочным эффектам и осложнениям, а злоупотребление в больших количествах — к токсическим проявлениям и лекарственной зависимости [5].

Несмотря на включение препарата в список ПКУ, отмечены факты незаконной реализации его через аптеки без рецептов. Так, на сегодняшний день тианептин остается одним из наиболее популярных и доступных средств для людей, злоупотребляющих лекарственными препаратами [2].

Таким образом, существует необходимость в создании чувствительных методик анализа тианептина при химико-токсикологических исследованиях.

**Целью аналитического исследования** явилась разработка методик обнаружения тианептина с использованием микрокристаллоскопических (МКС) и хромогенных реакций в сочетании с методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в двух вариантах, а также идентификации и количественного определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В качестве объекта для анализа была использована биологическая жидкость (моча) с концентрацией тианептина 1 мг/мл (модельная смесь).

В начале исследования проводилось изучение полноты экстракции тианептина в зависимости от рН буферного раствора и природы органического растворителя. Для извлечения исследуемого вещества из мочи применялась дробная жидкость — жидкостная экстракция. В результате проведенного эксперимента установлено, что тианептин извлекается в интервале рН от 3 до 7. Максимальный процент извлечения из мочи наблюдается при рН 3 (88,4%), при последующей экстракции из нейтрального раствора при рН 7 процент извлечения составил 8,9%. Оптимальным органическим растворителем для изолирования тианептина является хлороформ.

Для контроля выхода вещества при экстракции из модельных смесей выбран метод ВЭЖХ. Исследования проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милюхром А-02» со спектрофотометрическим детектором в условиях: колонка «Силасорб С18», подвижная фаза — ацетонитрил : фосфатный буфер (рН 3) : октилсульфонат натрия (60 : 40 : 100 мг), длина волны детектирования — 210 нм. В данных условиях абсолютное время удерживания составило для тианептина — 3,30 мин. Помимо времени удерживания для идентификации вещества предлагается снятие УФ-спектра непосредственно в режиме хроматографирования.

Для количественного определения тианептина нами предложен метод абсолютной калибровки. В качестве параметра, характеризующего количество вещества в пробе, использовали площадь хроматографического пика. Установлено, что зависимость площади хроматографического пика от концентрации описывается уравнением  $S = k(c)$ , где  $k$  (калибровочный коэффициент) составил — 0,4228. Предел обнаружения для тианептина методом ВЭЖХ составил 18 нг.

Для идентификации анализируемого вещества выполнялись реакции окрашивания и МКС-реакции. В качестве хромогенных реактивов выбраны концентрированные кислоты — серная и азотная, реактивы ФПН, Фреде, Эрдмана, Манделина, Марки, Драгендорфа (по Молдаверу). Наиболее чувствительными реактивами для обнаружения тианептина после экстракции из мочи являются реактив Манделина (коричневое, 50 мкг) и Марки (желтое, 100 мкг). При выборе оптимального реагента при микрокристаллоскопических реакциях принимали во вни-

мание форму и размеры кристаллов, чувствительность и воспроизводимость реакции. Было изучено отношение тианептина к общеалкалойдным осадительным реактивам, солям металлов, комплексным роданидам и йодидам. Анализируемое вещество образовало кристаллы характерной формы с раствором кадмия хлорида (70 мкг/мл), хлорцинкйодом (50 мкг/мл) и железойодидной комплексной солью (20 мкг/мл).

Исследована возможность доказательства тианептина в извлечениях из мочи методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ 254, Сорбфил УФ. Первоначально в нормальнофазном (НФ) варианте применяли комбинированные хроматографические системы, использующиеся при общем и частном скрининге различных по структуре веществ. Установлено, что в этих системах тианептин не обладает достаточной хроматографической подвижностью. Экспериментально подобрана система состава этанол : хлористый метилен : раствор аммиака 25% (67,5 : 30 : 2,5 и 57,5 : 40 : 2,5), значение  $R_f$  тианептина находилось в пределах 0,45—0,50 на пластинках Силуфол и 0,53—0,57 для Сорбфила. Для детектирования зон локализации тианептина на хроматограммах использовали визуальное наблюдение в УФ-свете при 254 нм (фиолетовое, 50 мкг) и обработку реактивом Манделина (светло-коричневое, 50 мкг).

В обращенно-фазном (ОФ) варианте с применением пластинок Merck 254 с привитой фазой С18 для анализа тианептина нами выбраны следующие системы растворителей: этанол: вода: раствор аммиака 25% (6 : 5,5 : 0,5) с  $R_f$  тианептина 0,53 и 0,01 М вод. р-р дигидрофосфата калия : ацетонитрил : диэтиламин (10 : 90 : 0,2) с  $R_f$  0,60. Детектирование вещества проводили аналогично НФ-варианту.

При анализе модельных смесей после хроматографирования методом ТСХ и детекции в УФ-свете слой сорбента в области локализации пятна тианептина снимали с пластины, элюировали смесью растворителей состава ацетонитрил : фосфатный буфер (рН 3) : натрия октилсульфонат (60 : 40 : 100 мг) и исследовали методом ВЭЖХ в предложенных условиях.

Таким образом, предложены методики определения тианептина в моче с использованием хромогенных и МКС-реакций, тонкослойной (НФ и ОФ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии для целей химико-токсикологического анализа.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Винникова М.А., Басманова Т.Б. Коаксил в терапии пожилых больных с алкогольной зависимостью // Вопросы наркологии. — 2004. — № 5. — С. 3—13.
- [2] Иванова Т. А у вас есть рецепт? // Новая аптека. Эффективное управление. — 2009. — № 3. — С. 32—33.
- [3] Кинкулькина М.А. Коаксил (тианептин) в поддерживающей терапии больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. — 2003. — № 5. — С. 10—20.
- [4] Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд. — М.: Новая волна, 2005. — С. 108.

- [5] *Пашовкина Р.Н., Краснова Р.Р., Крупина Н.А.* Определение тианептина (коаксила) методом ВЭЖХ в биологических жидкостях и тканях. Случаи из практики // *Мат. Всерос. сов. суд.-мед. экспертов по прим. правил и мед. критериев опре-я тяжести вреда, прич. здоровью человека, и итог. науч.-практ. конф.* — М.: РИО ФГУ РЦСМЭ Минздравсоцразвития России, 2008. — С. 250—254.
- [6] *Alaa Khedr.* High-Performance Liquid Chromatographic Stability Indicating Assay Method of Tianeptine Sodium with Simultaneous Fluorescence and UV Detection // *Journal of Chromatographic Science.* — 2007. — № 6. — С. 305—310.
- [7] *Gaulier J.-M., Marquet P., Lacassie E. et al.* High-performance liquid chromatographic determination of tianeptine in plasma applied to pharmacokinetic studies // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications.* — 2000. — № 2. — С. 407—414.

## DETERMINATION OF TIANEPTINE IN URINE

E.N. Lyust

Chair of toxicological chemistry  
Perm State Pharmaceutical Academy  
*Lenin str., 48, Perm, Russia, 614090*  
тел. +79114636467, e-mail: [kaftox@mail.ru](mailto:kaftox@mail.ru)

The article deals with the forensic analysis of tricyclic antidepressant Coaxil (tianeptine). Various colored and microcrystal reactions and thin layer chromatography (both normal and reversed phase variants) are presented to identify Coaxil. Also HPLC-UV technique is developed for qualification and quantification of Coaxil in biologic samples.

**Key words:** coaxil, tianeptine, antidepressant, thin layer chromatography, high performance liquid chromatography.