

რაზმაძე ნ.<sup>1</sup>, იმნაძე ნ.<sup>1</sup>, გურგენიძე ი.<sup>2</sup>,  
ნიჟარაძე ნ.<sup>1</sup>

## დულოქსეტინის პოლაროგრაფიული ანალიზი

თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური  
ქიმიის დეპარტამენტი<sup>1</sup>, რ. აგლაძის სახელობის  
ელექტროქიმიის ინსტიტუტი<sup>2</sup>

დღეს ფსიქოტროპული საშუალებების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური კვლევისადმი ინტერესი საკმაოდ გაზრდილია, რაც გამოიწვია არასამედიცინო მიზნით მათმა გამოყენებამ, დოზის გადაჭარბების შემთხვევების მატებამ და ლეტალობამ. გახშირდა თვითმკვლელობის მცდელობები ფსიქოტროპული ნივთიერებების გამოყენებით. ამდენად, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სუიციდისადმი მიდრეკილების გამომწვევი ნივთიერების (დულოქსეტინის) ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის სწრაფი, საიმედო და მაღალმგრძობიარე მეთოდის შერჩევა და ოპტიმიზაცია.

კვლევის ობიექტი: დულოქსეტინი არის სეროტონინისა და ნორადრენალინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორი, ის აღმოაჩინეს 1993 წელს და 2004 წლის აგვისტოში FDA-ს მიერ დამტკიცდა, როგორც დეპრესიული აშლილობის სამკურნალო საშუალება [6]. ასევე გამოიყენება შფოთვითი აშლილობის, ფიზრომიოლიგის, ქრონიკული კუნთოვანი ტკივილისა და სტრესული შარდის შეუკავებლობის დროს [1]. რეკომენდებულია ქიმიოთერაპიით გამონეული ნეიროპათიის სამკურნალოდ. გვერდითი მოვლენებია: გულისრევა, თავბრუსხვევა, სექსუალური დისფუნქცია, ოფლიანობის მომატება. მწვავე გვერდითი მოვლენებია: ღვიძლის პრობლემები, სეროტონინული სინდრომი და სუიციდის მცდელობის მომატებული რისკი ბავშვებსა და მოზრდილებში, რაც დამტკიცებულია კვლევებით [4].

კვლევის მეთოდად შერჩეული იქნა პოლაროგრაფია, ანალიზის ელექტროქიმიური მეთოდი, რაც ეფუძნება ელექტროდებზე ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების დროს წარმოქმნილი დენის სიდიდის გაზომვას. ანალიზის პოლაროგრაფიული მეთოდი შექმნა ჩეხმა მეცნიერმა იაროსლავ ჰეიროვსკიმ 1922 წელს, რამაც საფუძველი ჩაუყარა ელექტროქიმიური მეთოდების გამოყენების ახალ ერას, სადაც პოლაროგრაფი გახდა მთავარი ინსტრუმენტი [3]. თავდაპირველად პოლაროგრაფიულად ისაზღვრებოდა მხოლოდ არაორგანული ნაერთები, მაგრამ როდესაც გამოქვეყნდა პუბლიკაცია ნიტრობენზოლის შესახებ, აღიძრა გარკვეული ინტერესი ორგანული ნაერთების ანალიზისადმიც [2]. ჰეიროვსკის და მასურო შიკატას თანამშრომლობით შექმნილი პოლაროგრაფი იყო პირველი ავტომატიზებული ანალიტიკური მონაცემილობა. ელექტროანალიზის შემდგომი განვითარება კი დაკავშირებული იყო ახალი მასალებისგან ელექტროდების შექმნასთან. მაგალითად, ვერცხლისწყლის სტაციონალური ელექტროდი, ნახშირბადის პას-ტაელექტროდი, ქიმიურად მოდიფიცირებული ელექტროდები, ელექტროქიმიური სენსორების გაზრდილი გამოყენება და სხვა. იაროსლავ

ჰეიროვსკიმ ილკოვიჩთან თანამშრომლობით საფუძველი ჩაუყარა პოლაროგრაფიულ მრუდს - იგივე პოლაროგრამას. ეს მრუდი ასახავს დენის ძალის დამოკიდებულებას პოტენციალის სიდიდესთან [5].

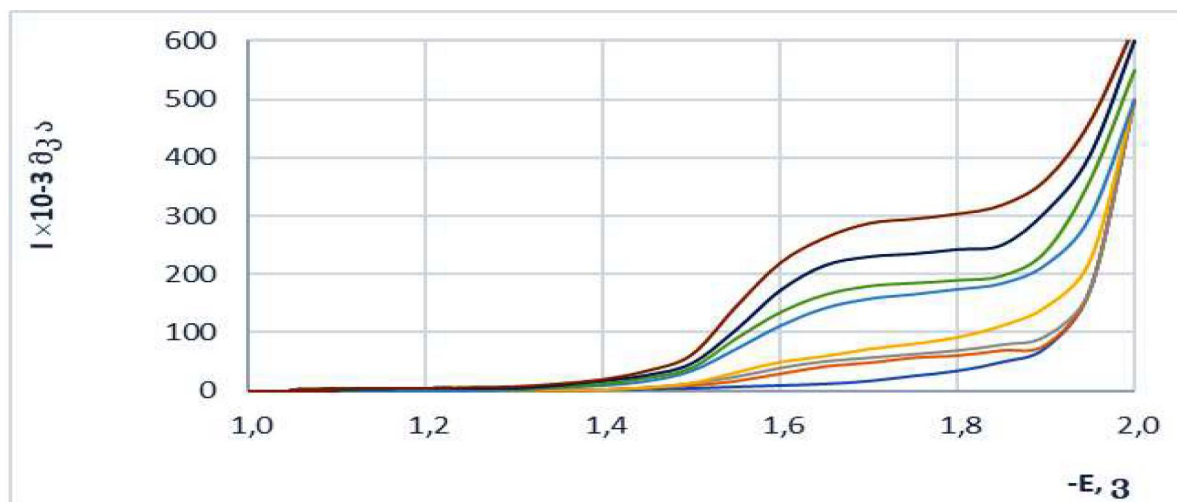
პოლაროგრაფიას, როგორც ელექტროქიმიური ანალიზის მეთოდს, საფუძველად უდევს ხსნარში არსებული ნივთიერების კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციული ზღვრული დიფუზიური დენის განსაზღვრა. დულოქსეტინის თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის პოლაროგრაფიას მიენიჭა უპირატესობა, რადგან მასში გამოყენებული ვერცხლისწყლის ელექტროდი იდეალურად პოლარიზებადია პოტენციალების ფართო უბანში, ხოლო წვეთის მუდმივი განახლება იძლევა კარგი კვლავნარმადობის საშუალებას. არსებულ კვლევაში ელექტროქიმიური ცდები ჩატარებული იქნა „IIY-1“ ტიპის უნივერსალურ პოლაროგრაფზე, კლასიკურ რეჟიმში.

ელექტროქიმიურ უჯრედში მუდმივი ტემპერატურის შესანარჩუნებლად, უჯრედი დაკავშირებული იყო „MLW“ მარკის სითხურ თერმოსტატთან. უჯრედიდან ჟანგბადის გამოსაძევებლად, რომელიც ხელს უშლის პოლაროგრაფიული მრუდების ჩანერას, ვიყენებდით ინერტულ აირს - არგონს.

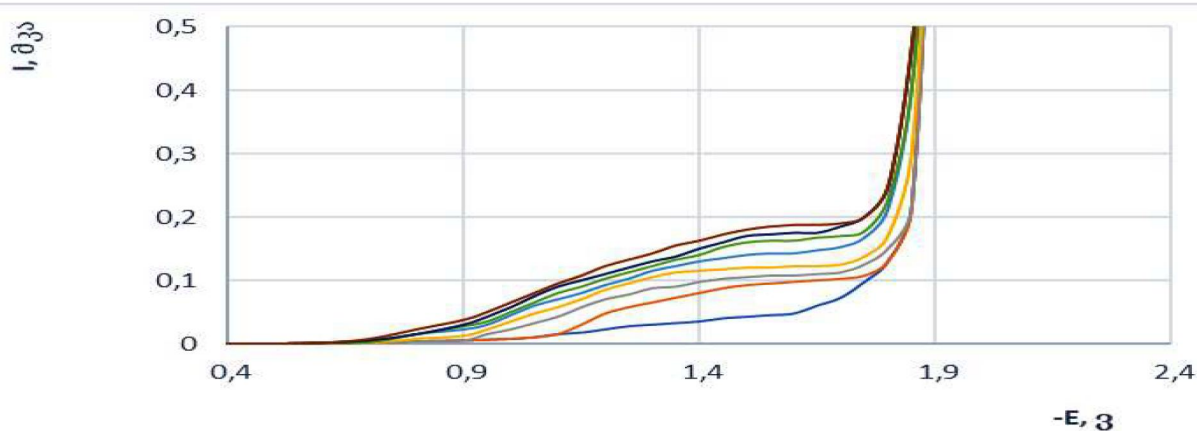
პოლაროგრაფიული ანალიზის მეთოდი გამოირჩევა მაღალი მგრძობელობით, აქედან გამომდინარე, ძალიან დიდი მნიშვნელობა ენიჭება როგორც რეაქტივების, ასევე, გამოყენებული ჭურჭლისა და საკუთრივ ელექტროქიმიური უჯრედის სისუფთავეს.

### შედეგების განხილვა

დულოქსეტინის ელექტროქიმიური ანალიზი პოლაროგრაფზე ჩატარდა სამელექტროდიან, ინერტული აირით განბერვად უჯრედში  $T=20^{\circ}\text{C}$  პირობებში,  $0.5\text{ M NaClO}_4$ -ის ფონზე წყალხსნარებსა და ეთილის სპირტის ხსნარებში. დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდი ორივე გამხსნელში იძლევა ერთტალღიან, დიფუზიური ხასიათის მრუდებს (სურათი №№ 1,2). მაღალი სიზუსტისთვის ნახევარტალღის პოტენციალები ორივე გამხსნელში გაანგარიშებული იქნა ჰეიროვსკი-ილკოვიჩის ფორმულის გამოყენებით.



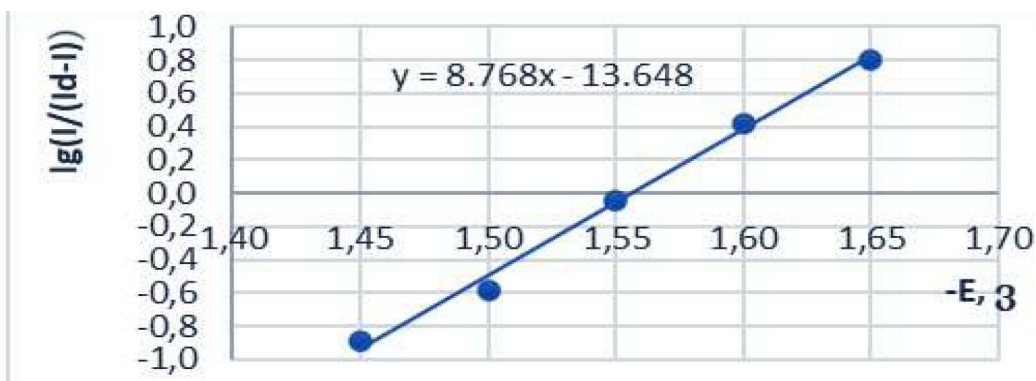
სურ. №1. 0.5 M NaClO<sub>4</sub>-ის წყალხსნარების პოლაროგრაფიული მრუდები დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის სხვადასხვა კონცენტრაციების (მოლი/ლ) დროს



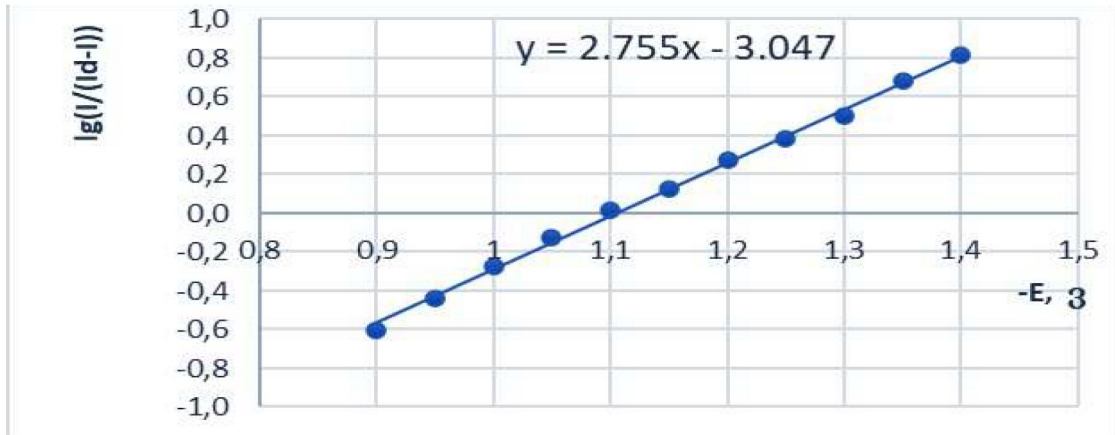
სურ. №2. 0.5 M NaClO<sub>4</sub>-ის სპირტხსნარის პოლაროგრაფიული მრუდები დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის სხვადასხვა კონცენტრაციების (მოლი/ლ) დროს

მე-3 და მე-4 სურათებზე გრაფიკულად გამოსახულია  $\lg(I/(I_d-I))$ -ს დამოკიდებულება პოტენციალზე (E). დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის ნახევარტალის პოტენციალი წყალხსნარში არის  $E_{1/2} = -1.56$  ვ და ეთილის სპირტში  $E_{1/2} = -1.11$  ვ. წყალხსნარებსა და ეთილის სპირტის ხსნარებში დიფუზური ტალღის სიმაღ-

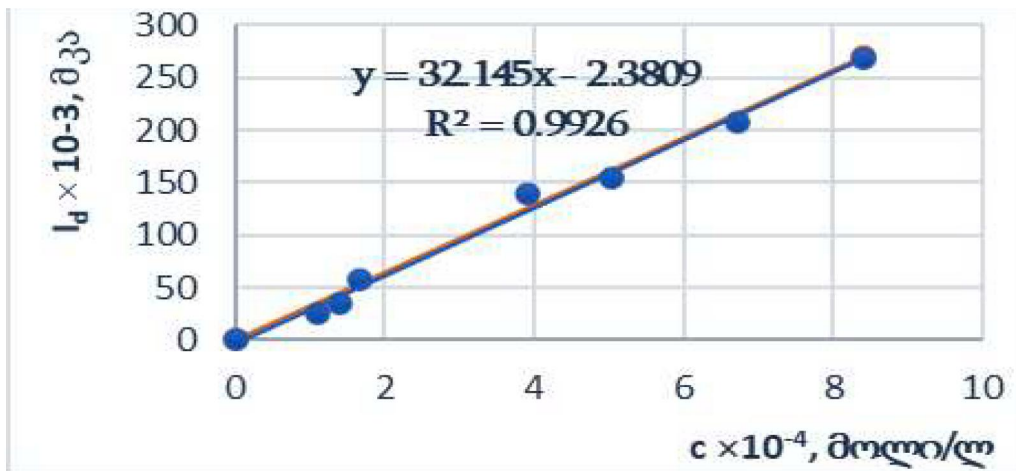
ლე კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია (სურათი №№ 5,6), რაც იძლევა მათი განსაზღვრის საშუალებას კონცენტრაციის ზღვრებში:  $c = 1.12 \cdot 10^{-4} \div 8.4 \cdot 10^{-4}$  მოლი/ლ (წყალში) და  $c = 6.54 \cdot 10^{-4} \div 7.19 \cdot 10^{-3}$  მოლი/ლ (ეთილის სპირტში).



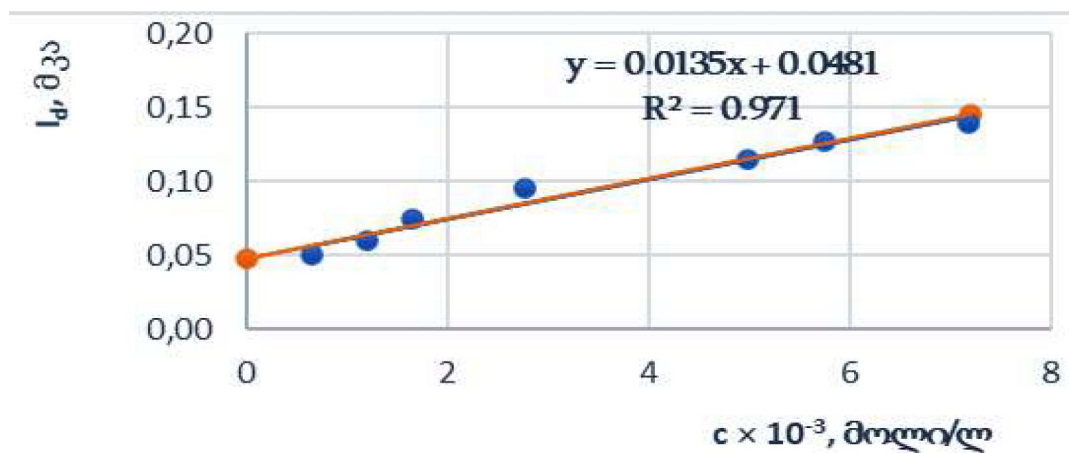
სურ. №3. დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის 0.5 M NaClO<sub>4</sub>-ის წყალხსნარებში ნახევარტალის პოტენციალის  $E_{1/2}$ -ის განსაზღვრა



სურ. №4. დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის 0.5 M NaClO<sub>4</sub>-ის ეთილის სპირტის ხსნარებში ნახევარტალის პოტენციალის  $E_{1/2}$ -ის განსაზღვრა



სურ. №5. დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის საკალიბრო გრაფიკი 0.5 M NaClO<sub>4</sub>-ის წყალხსნარებში



სურ. №6. დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის საკალიბრო გრაფიკი 0.5 M NaClO<sub>4</sub>-ის სპირტხსნარებში

ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ დულოქსეტინის რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია როგორც წყლიან, ისე ეთილის სპირტის ხსნარებში, თუმცა, ვინაიდან  $\text{NaClO}_4$ -ის ეთილის სპირტიანი ხსნარის სწორხაზოვნების მაჩვენებელი ( $R^2=0.971$ ) შედარებით ნაკლებია დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის  $0.5 \text{ M NaClO}_4$ -ის წყალხსნართან ( $R^2=0.9926$ ) შედარებით, ამ უკანასკნელის გამოყენება არის უფრო მიზანშეწონილი აღნიშნული ნივთიერების რაოდენობრივი ანალიზის ჩასატარებლად.

ამრიგად, დადგენილია, რომ:

1. დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდი პოლაროგრაფიულად აქტიური ნივთიერებაა  $0.5 \text{ M NaClO}_4$ -ის ფონზე წყალხსნარებსა და ეთილის სპირტის ხსნარებში. ის ორივე გამხსნელში იძლევა ერთტალღიან, დიფუზური ხასიათის მრუდებს.

2. დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის რაოდენობრივი განსაზღვრის მიზნით შესაძლებელია როგორც წყლიანი, ისე სპირტიანი ხსნარების გამოყენება, ვინაიდან პროცესი ორივე არეში სწორხაზოვნაია, თუმცა დულოქსეტინის ჰიდროქლორიდის  $\text{NaClO}_4$ -ის წყალთან არეში საკალიბრო მრუდის სწორხაზოვნება აღემატება  $\text{NaClO}_4$ -ის სპირტიანი ხსნარების სწორხაზოვნებას.

ლიტერატურა:

1. Ali K Attia, Noha S Rashed and Omneya A Mohamed - Voltammetric assay of duloxetine hydrochloride at carbon-based electrode modified by titanium dioxide nanoparticles enriched with multi-walled carbon nanotubes *Interdisciplinary Journal of Chemistry* Volume 03, Issue 01 2018

2. S. Atkins, J. M. Sevilla, M. Blazquez, T. Pineda, J. Gonzalez-Rodriguez - Electrochemical Behaviour of Carbamazepine in Acetonitrile and Dimethylformamide Using Glassy Carbon Electrodes and Microelectrodes *Electroanal.* 22 (2010) 2961

3. V.CERDA POLAROGRAPHY; *ENCYCLOPEDIA OF ANALYTICAL SCIENCE (SECOND EDITION)* 2005 <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/polarography>

4. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10th Edition by Sadock, Benjamin James; Sadock, Virginia Alcott p 1081-1083

5. José M. Pingarrón, Ján Labuda, Jiři Barek, Christopher M. A. Brett - Terminology of electrochemical methods of analysis (IUPAC Recommendations 2019) *Pure and Applied Chemistry* 92(4):641-694

6. Emma Tay, Andreas Sotiriou, Garry G.Graham, Kay Wilhelm, Leone Snowden, Richard o day. restarting antidepressant and antipsychotic medication after international overdoses: need for evidence - based guidance *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019; 9: 2045125319836889

## SUMMARY

Razmadze N.<sup>1</sup>, Imnadze N.<sup>1</sup>, Gurgenidze I.<sup>2</sup>, Nizharadze N.<sup>1</sup>, Kikvadze Z.

## THE STUDY OF ELECTROCHEMICAL PROPERTIES OF SOME PSYCHOACTIVE DRUGS

TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY<sup>1</sup>; R. AGLADZE INSTITUTE OF ELECTROCHEMISTRY, TBILISI, GEORGIA<sup>2</sup>

Mental health is one of the most important factors for integrating a person into society, although along with this statement exists an opposite concept to this term - "mental disorder". Because of a mental disorder, a person is unable to cope with problems and be adapted to given living conditions. The current approach to the treatment of mental disorders involves the use of psychotropic drugs, and at the same time, social and psychological intervention is important.

The aim of our research was to study the electrochemical properties and select the optimal conditions for analysis of the psychoactive duloxetine, which is very interesting agent from toxicological point of view. In the patient information leaflet, you can directly find that the drug should be given to a patient under supervision of family member. The reason for such supervision is suicide ideas - the adverse reaction, provoked by this drug.

Based on the conducted research, it was determined that duloxetine hydrochloride is the polarographically active substance, in aquatic and ethanoic solutions, under the conditions when background solution is  $0.5 \text{ M NaClO}_4$ .

Duloxetine gives single-wave diffuse curves in both solvents. Unlike duloxetine, diphenhydramine is not electrochemically active in aqueous and/or ethanoic solution of sodium perchlorate; however, it gives a polarographic wave in the following ratio of a  $0.5 \text{ M NaClO}_4$  aquatic solution and Brighton-Robinson buffer volume (1: 1 (v/v)).

Determined the frames of concentration ranges, in which the process is linear, for duloxetine ( $c = 1.12 \cdot 10^{-4} - 8.4 \cdot 10^{-4} \text{ mol / L}$  (in water) and  $c = 6.54 \cdot 10^{-4} - 7.19 \cdot 10^{-3} \text{ mol / L}$  (in ethanol))

In addition, was detected that, it is possible to use aquatic and alcoholic solutions for the quantitative determination of duloxetine hydrochloride, whereas the process is linear in both areas. The linearity of the calibration curve in the aquatic area of  $0.5 \text{ M NaClO}_4$  solution is  $R^2 = 0.9926$ , and in the alcoholic area -  $R^2 = 0.971$ . The water solutions have high linearity and can be effectively used in quantitative determination of Duloxetine.