



УДК 547.551:615.917:615.277.3:340.67

ЭКСТРАКЦИЯ ФЛУТАМИДА ИЗ ВОДНО-АЦЕТОНИТРИЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

В.К. ШОРМАНОВ
Ю.В. АНДРЕЕВА

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: r-wladimir@yandex.ru

Изучены особенности экстрагирования флутамида из водно-ацетонитрильных растворов различными органическими растворителями в зависимости от природы экстрагента и значения рН. Показано влияние эффекта высаливания на степень экстракции анализируемого вещества. Изучена зависимость экстракции флутамида этилацетатом от соотношения воды и ацетонитрила. Установлена необходимая кратность экстрагирования для извлечения заданных количеств флутамида из раствора вода – ацетонитрил (4:1).

Ключевые слова: флутамид, экстракция.

Флутамид (4'-Нитро-3'-трифторметил-изобутиранилид) – это светло-желтый кристаллический порошок без запаха с температурой плавления 112 °С. Его растворимость в воде составляет 9,45 мг/л, в этаноле – 50 г/л. Флутамид растворим также в ацетоне, хлороформе, диметилсульфоксиде и малорастворим в углеводородах [1, 2].

Данное вещество относится к группе антиандрогенов нестероидной природы и широко применяется в медицине в качестве противоопухолевого средства для лечения рака предстательной железы с метастазами (в том числе больных без адекватного ответа на гормонотерапию) [2, 3].

Флутамид, как и многие другие производные 4-нитроанилина, обладает значительной токсичностью по отношению к теплокровным организмам. LD₅₀ флутамида для крыс составляет при пероральном введении 787 мг/кг, при внутривенном – 289 мг/кг. LC₅₀ у крыс, отравленных ингаляционно, превышает 0,25 мг/л. В литературе описаны случаи отравления флутамидом и другими производными 4-нитроанилина, в том числе с летальным исходом [4, 5, 6].

В химико-токсикологическом отношении данное соединение изучено недостаточно. В частности, малоизученными остаются вопросы очистки и концентрирования флутамида экстракционными методами.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей экстрагирования флутамида из водно-ацетонитрильных растворов.

Материалы и методы исследования. Объект исследования: флутамид (4'-нитро-3'-трифторметил-изобутиранилид) с содержанием действующего вещества не менее 99 % (ООО «Фармакон», ФСП 42-0008574004).

В качестве экстрагентов рассмотрен ряд органических растворителей: гидрофобных (гексан, метилхлорид, бензол, этилацетат, бутанол, диэтиловый эфир), гидрофобных, насыщенных водой (этилацетат, насыщенный водой, диэтиловый эфир, насыщенный водой) и гидрофильных (ацетонитрил).

Извлечение исследуемого вещества осуществляли данными растворителями из водно-ацетонитрильных растворов в интервале рН 1-12.

Соотношение воды и ацетонитрила в этих растворах составляло 4:1 (по объёму).

При извлечении каждым из растворителей в ряд делительных воронок вносили по 40 мл буферного раствора с определённым значением рН, 5 мл ацетонитрила, 5 мл 0,002% раствора флутамида в ацетонитриле и 10 мл органического растворителя. Воронки встряхивали в течение 4 минут. Контактующие фазы разделяли и измеряли их объёмы. Экстракты помещали в выпарительные чашки и испаряли растворитель в токе воздуха при комнатной температуре. Каждый остаток растворяли в 10 мл 0,25 н. спиртового раствора гидроксида калия. Оптическую плотность полученных растворов измеряли на спектрофотометре СФ-2000 при длине волны 393 нм в кюветах с длиной оптического пути 10 мм на фоне растворов, полученных в контрольных опытах.

По величине оптической плотности определяли количество флутамида, перешедшее в слой органического растворителя. При этом использовали уравнение градуировочного графика, который в данном случае имело вид:

$$D=0,02903 \cdot C+0,06704,$$

где D – значение оптической плотности фотометрируемого раствора, C – концентрация анализируемого вещества в фотометрируемом растворе, мкг/мл [3].



На основании полученных данных рассчитывали значения степени однократной экстракции для условий, когда отношение водной и органической фаз составляет 1:1 ($r=1$).

Для выбора оптимального высаливающего агента были изучены электролиты: хлорид калия, хлорид натрия, хлорид аммония, фторид натрия, фторид калия, фторид аммония, бромид натрия, бромид калия, бромид аммония, сульфат натрия, сульфат калия и сульфат аммония. Каждый электролит добавляли в водно-ацетонитрильную фазу до состояния насыщения. Анализируемое вещество при этом экстрагировали и количественно определяли в получаемых экстрактах по описанной выше схеме.

Далее была изучена зависимость степени извлечения флутамида рассматриваемыми органическими растворителями от насыщения водно-ацетонитрильного слоя оптимальным электролитом.

Исследовано влияние соотношения ацетонитрила и воды на степень экстракции исследуемого соединения растворителем, позволяющим извлекать наибольшие количества рассматриваемого соединения из водно-ацетонитрильных растворов. При этом в ряд делительных воронок вносили по 1 мл 0,002% раствора анализируемого вещества в ацетонитриле, 4,0, 2,3, 1,5, 1,0 и 0,3 мл ацетонитрила и соответственно 5,0, 6,7, 7,5, 8,0 и 8,7 мл воды. При этом в полученных растворах соотношение воды и ацетонитрила составляло 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1. Затем в каждую воронку вносили по 10 мл экстрагента и далее поступали по вышеописанной схеме.

По величине оптической плотности определяли количество флутамида, перешедшее в слой органического растворителя, используя уравнение градуировочного графика. Рассчитывали степень однократной экстракции при $r=1$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты однократной экстракции флутамида рассмотренным рядом органических экстрагентов из водно-ацетонитрильных растворов при соотношении вода-ацетонитрил (4:1) в зависимости от pH среды представлены на рис. 1.

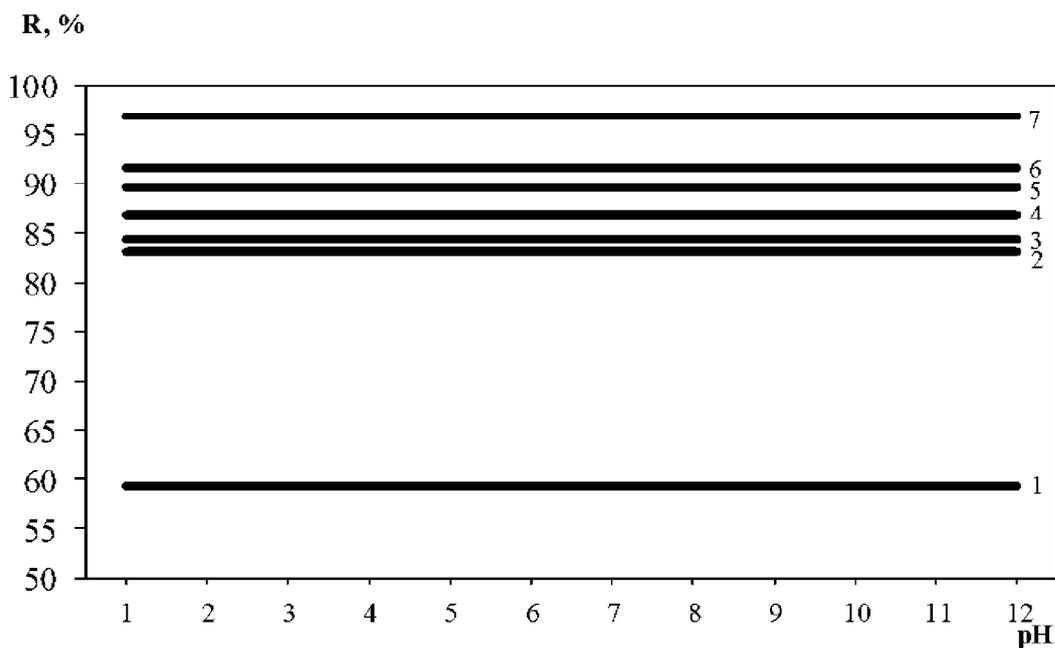


Рис. 1. Результаты экстрагирования флутамида из водно-ацетонитрильных растворов органическими растворителями: 1 – гексаном, 2 – бензолом; 3 – эфиром насыщенным водой; 4 – эфиром; 5 – метиленхлоридом; 6 – этилацетатом насыщенным водой; 7 – этилацетатом

Как свидетельствуют полученные данные, значения степени извлечения каждым из рассмотренных растворителей не зависят от pH водно-ацетонитрильного слоя в интервале от 1 до 12 и составляют при экстракции гексаном – 59,5-61,4%, бутанолом – 83,2-85,5%, бензолом – 83,2-85,5%, метиленхлоридом – 89,0-91,9%, этилацетатом – 94,6-96,9%, этилацетатом, насыщенным водой – 91,0-93,0%, диэтиловым эфиром – 85,3-87,1%, диэтиловым эфиром, насыщенным водой – 83,0-85,1%.

При выборе оптимального электролита, в качестве экстрагента использовали этилацетат, так как данный растворитель позволял достичь наиболее высокие значения степени извле-



чения анализируемого соединения без использования эффекта высаливания. В условиях однократной экстракции данным экстрагентом значения степени извлечения флутамида при использовании в качестве высаливающего агента хлорида натрия составило 96,3-97,9 % , хлорида калия – 97,2-98,9%, сульфата натрия – 89,2-91,2%, фторида натрия – 95,9-97,6%, фторида калия – 95,1-96,8%, бромида калия – 93,9-95,2%, бромида натрия – 93,2-94,9%, сульфата калия – 87,3-89,8%, бромида аммония – 79,6-81,1%, сульфата аммония – 84,4-85,1%, фторида аммония – 80,3-82,9%, хлорида аммония – 73,1-74,4%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что оптимальным электролитом для извлечения анализируемых веществ является хлорид калия.

Изучение особенностей экстрагирования флутамида при различных значениях pH из водно-ацетонитрильных растворов как без применения электролита, так и с использованием эффекта высаливания, показало, что наибольшие значения степени извлечения (94,8-96,7%) достигаются при экстракции анализируемого вещества из водно-ацетонитрильных растворов этилацетатом вне зависимости от pH.

Результаты однократной экстракции флутамида этилацетатом, из растворов с различным соотношением воды и ацетонитрила при pH 8-9 представлены на рис. 2.

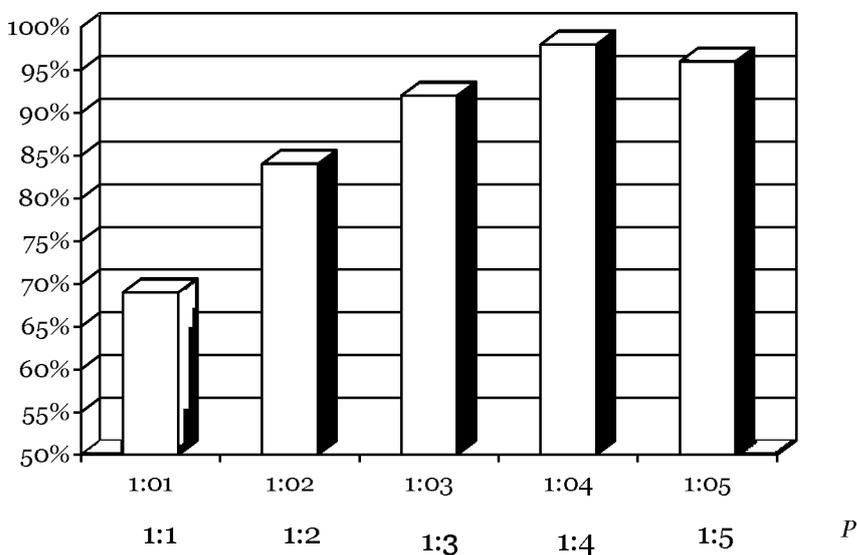


Рис. 2. Объемное соотношение ацетонитрил – вода

Как свидетельствуют полученные данные, увеличение соотношения воды и ацетонитрила в экстрагируемых растворах до 4:1 сопровождается заметным ростом степени извлечения. Дальнейшее увеличение содержания воды не приводит к заметному увеличению значенй степени экстракции.

Таким образом, оптимальные условия экстрагирования флутамида из водно-ацетонитрильных растворов могут быть достигнуты в широком диапазоне pH при соотношении воды и ацетонитрила 4:1 (по объёму) и использовании в качестве экстрагента этилацетата.

Исходя из результатов однократной экстракции, рассчитана кратность экстрагирования, необходимая для извлечения заданных количеств анализируемого вещества рассмотренным рядом органических растворителей при pH 8-10 без насыщения водно-ацетонитрильного слоя электролитом и в условиях использования эффекта высаливания хлоридом калия. Результаты представлены в таблице.

Как свидетельствуют полученные данные, для извлечения 90-99,9 % флутамида в оптимальных условиях (экстракция этилацетатом, без насыщения водно-ацетонитрильного слоя электролитом) необходима 1-4 кратная экстракция.



Таблица

**Результаты изучения кратности экстрагирования флутамида
из раствора вода-ацетонитрил (4:1) с pH 8-9**

Заданный процент извлечения	Гексан	Бутанол-1	Бензол	Метилхлорид	Этилацетат	Этилацетат, насыщенный водой	Диэтиловый эфир	Диэтиловый эфир, насыщенный водой
90	3	2	2	2	1	1	2	2
95	4	3	2	2	1	2	2	2
97	4	3	2	2	2	2	2	2
99	5	4	3	2	2	2	3	3
99,5	6	4	3	3	2	3	3	3
99,99	10	7	5	4	4	4	5	5

Выводы:

1. Изучены особенности экстрагирования флутамида из водно-ацетонитрильных растворов различными органическими растворителями в зависимости от природы экстрагента и значения pH.
2. Показано влияние эффекта высаливания на степень экстракции анализируемого вещества.
3. Изучена зависимость экстракции флутамида этилацетатом, от соотношения воды и ацетонитрила. При соотношении воды и ацетонитрила 4:1 и более степень извлечения флутамида достигает максимальных значений.
4. Установлена необходимая кратность экстрагирования для извлечения заданных количеств флутамида из раствора вода – ацетонитрил (4:1).

Литература

1. Химический энциклопедический словарь / под ред. И.Л. Кнунянц. М.: Сов. Энциклопедия 1983; 792.
2. Ярушок Т.А., Шохин И.Е., Савченко А.Ю., Картиева Ю.С. Определение равновесной биофармацевтической растворимости субстанции флутамида. Разработка и регистрация лекарственных средств 2012; 1: 30-35.
3. Шорманов В.К., Андреева Ю.В. Количественное определение 4'-нитро-3'-трифторметил-изобутиранилида на основе поглощения в среде этанола. Курский сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: Биомедицинская инженерия и биотехнология 2013; 39-42.
4. Lazaros G., Angelopoulou P., Chryssou S., Bourlis A., Anagnostopoulos G., Tassopoulos N.C. Flutamide induced hepatotoxicity *Annals of gastroenterology* 2001; 14: 2: 125-127.
5. Hung H.C., Lin I.H., Shiue K.F., Huang B.C. Fulminant hepatic failure developing as a result of flutamide treatment a case report. *Journal Intern. Med. Taiwan* 2007; 18: 35-39.
6. Bakdash A., Ganswindt M., Herre S. Lethal Poisoning with p-Nitroaniline. *Toxicchem+Krimtech* 2006; 73: 2: 61-65.
7. Коренман И.М. Экстракция в анализе органических веществ. М.: Химия 1977; 200.

THE EXTRACTION FLUTAMIDE FROM AQUEOUS ACETONITRILE SOLUTIONS

V.K. SHORMANOV
Y.V. ANDREEVA

Kursk State Medical University

e-mail: r-wladimir@yandex.ru

The features of flutamide extraction from aqueous acetonitrile solutions with different organic solvents depending on the origin of the extractant and the pH have been studied. The salting-out effect to the analyte extraction has been shown. The dependence of the flutamide extraction with ethyl acetate on the ratio of water and acetonitrile has been studied. The necessary multiplicity of extraction to extract predetermined amounts of flutamide from a water-acetonitrile solution (4:1) has been established.

Key words: flutamide, extraction.