

Нами здійснено огляд зарубіжних інформаційних джерел щодо мети дослідження. Так, на веб-сайтах [www.fda.com; www.patientsville.com] про побічні ефекти ламотриджину висвітлено більш детально. Дерматологічні реакції: часто — шкірний висип, рідко — синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла. З боку системи кровотворення: рідко — нейтропенія, лейкопенія, анемія, апластична анемія, агранулоцитоз. З боку ЦНС: часто — дратівливість, тривожність, головний біль, втома, сонливість, безсоння, запаморочення, порушення рівноваги, тремор, ністагм, збудження, порушення рівноваги, почастишання судомних нападів. З боку органу зору: диплопія, нечіткість зору, кон'юнктивіт. З боку травної системи: часто — нудота, блювання, діарея, рідко — порушення функції печінки, печінкова недостатність. З боку кістково-м'язової системи: артралгії, болі в попереку. Алергічні реакції: синдром гіперчутливості з такими проявами, як лихоманка, лімфаденопатія, набряк обличчя, гематологічні порушення, ураження печінки, поліорганна недостатність. На веб-сайті FDA та у зарубіжних наукових джерелах виявлено 639 випадків отруєнь ламотриджином, з них 33 — летальних у період з 2007 по 2010 року. Випадки було зареєстровано в країнах Європи, Північної Америки, Південної Америки, США, Азії, Нової Зеландії, Африки. Найбільша кількість зареєстрованих отруєнь у США пояснюється, перш за все, доступністю до бази даних FDA та поширенням, особливо в останні роки, застосуванням ламотриджину. Високий показник отруєнь у країнах Європи пов'язаний зі "старінням нації", яке обумовлене збільшенням кількості хворих на ламотриджин серед пацієнтів похилого віку.

Серед причин отруєння ламотриджином в основному визначені такі: отруєння під час лікування (терапевтичні дози), навмисне (суїциди) та ненавмисне передозування препарату. Причинами здійснення суїциду у хворих на епілепсію найчастіше є депресивні стани, які виникають внаслідок ускладнення захворювання, тривале застосування та залежності (алкогольна, наркотична). Симптоми передозування: зниження рівня свідомості, кома, затримка серцебиття. Специфічного антидоту при отруєнні не існує.

Проведений також огляд літератури стосовно методик виявлення та кількісного визначення ламотриджину в об'єктах біологічного походження при отруєнні. Висвітлені методики в основному стосуються фармацевтичного аналізу та відсутні дані щодо методик систематичного хіміко-токсикологічного аналізу на ламотриджин. Проведеним дослідженням показано доцільність розробки методик аналітичної діагностики отруєнь ламотриджином.

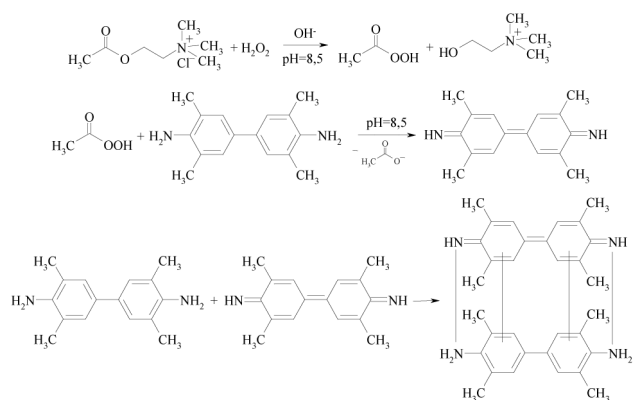
КІНЕТИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АЦЕТИЛХОЛІНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ПЕРГІДРОЛІЗУ

Блажеєвський М. Є., Криській Л. С.
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Ацетилхоліну хлорид (АХ) 2-(ацетилокси)-N,N,N-триметилетанаміну хлорид — естер ацетатної кислоти і алкоголю холіну є нейромедіатором і відіграє важливу роль у живому організмі. Його застосовують для фармакологічних досліджень та в медичній практиці як парасимпатоміметичний засіб при спазмах артерій сітківки, при атонії кишківника і сечового міхура та деяких видах тахікардії. Уводять підшкірно та внутрішньом'язово по 0,05-0,1 г.

ЕPh. та ВPh. рекомендує здійснювати кількісне визначення АХ ацидиметрично (зворотне титрування) в присутності індикатора фенолфталеїну. Також вміст АХ може бути визначений аргентометрично.

Нами запропоновано кількісне визначення АХ виконувати кінетико-спектрофотометричним методом за продуктом спряжених реакцій — пергідролізу та пероксикислотного окиснення 3,3',5,5' тетраметилбензидину (ТМБ): утворена в результаті реакції пергідролізу АХ (реакція з H₂O₂) пероксіяцетатна кислота (ПАК) реагує з індикаторною речовиною ТМБ з утворенням забарвленого продукту мерихіноїдної структури ($\lambda_{\max} = 420$ нм, $\epsilon = 39000$), за світлобिरанням якого і здійснюють визначення.



Встановлено, що в інтервалі рН 8,2-8,5 швидкість утворення мерихінону прямо пропорційна концентрації АХ, а початкова стадія реакції — пергідроліз АХ — є лімітуючою стадією всього процесу.

Виявлені кінетичні особливості перебігу реакцій у поєднанні з достатньо високою селективністю індикаторної реакції на ПАК з ТМБ дозволили опрацювати нову методику визначення мікрограмових кількостей АХ у водних розчинах кінетичним методом тангенсів. Рівняння градуального графіку має вигляд $\text{tg}\alpha (\text{хв}^{-1}) = (9,75 \pm 0,66) \cdot 10^2 \text{ с}$, де с — молярна концентрація.

Нижня межа визначуваних концентрацій АХ становить $4,2 \cdot 10^{-6}$ моль/л. При визначенні $4 \cdot 10^{-5}$ АХ RSD=5,27% (n=5, P=0,95). Перевагами опрацьованої методики, які вигідно відрізняють її від відомих є вища чутливість, простота у виконанні та експресність. Розроблена методика може бути використана під час здійснення хіміко-токсикологічного аналізу біологічного матеріалу на вміст АХ.

РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄННЯ МЕТФОРМІНОМ

Москаленко В. Ю., Мерзлікін С. І.,
Журавель І.О.

Кафедра токсикологічної хімії, національний фармацевтичний університет, м. Харків

Метформіну гідрохлорид (Сіофор) — антидіабетичний засіб групи бігуаніду має найпоширенішого застосування серед інших препаратів для лікування цукрового діабету. Разом із тим, відомі випадки отруєння метформіном, обумовлені його побічними діями (лактоацидоз) та навмисним передозуванням (суїциди). Таким чином, у період з 2002 по 2010 роки зареєстровано 778 випадків отруєнь метформіном, серед яких 79 мають летальний наслідок. Субстанція метформіну є сіллю кислоти хлористоводневої, яка дуже легко розчинає у воді, помірно розчинна у спирті та практично не розчинна в органічних розчинниках (хлороформ, діетиловий етер тощо). Тому її виділення із біологічного матеріалу класичними методами (Стаса-Отто, Васильєвої та ін.) є неможливим.

Для вирішення цього питання нами було розроблено умови концентрування методом рідино-рідинної екстракції метформіну у вигляді основи. Для цього 10,0 г метформіну гідрохлориду розчиняли безпосередньо у 40 мл 5 М розчину NaOH та одержану суміш перемішували. Екстрагування основи метформіну проводили н-бутанолом, н-гексаном, хлороформом, сумішами хлороформ/н-бутанол (50:50), н-бутанол/н-гексан (50:50), н-бутанол /спирт ізоаміловий (50:50). Органічну фазу видаляли та випаровували до сухого залишку. Встановлено, що найкраще основа метформіну екстрагується сумішами н-бутанол/спирт ізоаміловий (60,3%), н-бутанол/н-гексан (11,5%), хлороформ/н-бутанол (55%). Іншими розчинниками екстрагується по 2,5% основи. Основа метформіну, яку було виділено, є білим з кремовим відтінком аморфним маслянистим на дотик порошком з характерним запахом амінів, який плавиться при температурі 120-121°C, що співпадає з температурою плавлення основи метформіну за даними джерел

літератури.

З метою пошуку найприйнятніших умов виділення основи метформіну детально досліджено її розчинність. Встановлено, що дана речовина дуже легко розчинна у воді, розчинна у спирті ізоаміловому, помірно розчинна у метанолі, етанолі, пропанолі та бутанолі, мало розчинна у хлороформі та практично не розчинна в ацетоні, ацетонітрилі, діетиловому етері та гексані. Одержана основа метформіну у лужному середовищі у присутності 12,5% розчину CuSO_4 утворює осад фіолетового забарвлення, який з часом змінює забарвлення на рожеве (біуретова реакція). Для ідентифікації основи метформіну запропоновано такі реактиви: 0,5% розчин кислоти пікринової (кристалічний осад у вигляді голочок оранжевого кольору), 1% розчин солі Рейнеке — аморфний осад рожевого кольору, який з часом набуває фіолетового забарвлення, спиртовий розчин нінгідрину у лужному середовищі при нагріванні (фіолетове забарвлення). Чутливість осадових реакцій — 300-500 мкг, а кольорових — 2-10 мкг. Досліджено хроматографічну поведінку основи метформіну з його хлористоводневої солі методом ТШХ. На лінію старту пластини Sorbfil ПТСХ-II-B мікрокапіляром наносили по 5 мкл спиртові розчини метформіну гідрохлориду та основи. Як рухомих фаз використовували суміш бутанол-кислота ацетатна льодяна-вода (30:5:15). Хроматограму висушували та проявляли у камері, насиченій парами йоду. Визначено, що R_f основи метформіну та гідрохлориду становить 0,3. На відміну від плями гідрохлориду, яка з часом знебарвлювалась, пляма основи метформіну мала стійке коричневе забарвлення. Для ідентифікації основи метформіну нами також було використано УФ-спектроскопію. Встановлено, що спектри метформіну гідрохлориду та основи метформіну мають максимум поглинання за довжини хвилі 233 нм. Запропоновано умови ідентифікації та кількісного визначення метформіну методом ВЕРХ. Час утримання метформіну гідрохлориду складав 2,4 хв, а відносна невизначеність середнього результату при кількісному визначенні досліджуваної речовини складала $\pm 5,15\%$.

АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕННІ ГИДРОКСИЛАМИНСУЛЬФАТОМ

Проданчук Г.Н.

*Институт экологии и токсикологии
им. Л.И. Медведя*

Гидроксиламинсульфат (ГАС) широко применяется в производстве красителей, проявителей, фармпрепаратов, пестицидов, капролактама и