

коплення глютаминового кон'югата (дифеніл-метоксиуксусної кислоти), котрий утворюється при біотрансформації дифенгідраміна. Можливо передположити, що цей кон'югат має вплив на розвиток судорожного синдрому.

Повищений рівень терфенадіна, астемізольола або їх метаболіта деметиластемізольола, блокує трансмембранний ток калію по механізмові, схожому на індукційну хінідином аритмію. Тому кардіотоксичний вплив їх пов'язано з специфічним хінідиноподібним ефектом, з негативним хронотропним впливом, зумовленим блокадою Н₁-гістамінових рецепторів (зміна атриовентрикулярної провідності) і Н₂-рецепторів (звуження коронарних судів), негативним іотропним впливом.

Ципрогептадин має властивості антагоніста 5-НТ₂-рецепторів і є антагоністом Н₁-рецепторів, тому він здатний виконувати антимускариновий вплив і блокувати кальцієві канали.

Знання цих механізмів токсичного впливу даних препаратів дозволяє більш цілеспрямовано вирішувати тактичні завдання фармакотерапії отруєння антигістамінними засобами.

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНОГО ЗАСОБУ ДИФЕНІНУ

Багуля О.В.*, Бондар В.С.

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

Серед лікарських препаратів для лікування судом широко використовується дифенін (фенітоїн), який застосовується як у монотерапії, так і в комбінації з фенобарбіталом, сукцилепом, карбамазепіном та ін. Їх використання часто призводить до гострих отруєнь і тому хіміко-токсикологічне дослідження є актуальною проблемою.

До цього часу відсутні дані про комплексне дослідження дифеніну та інших проти судомних засобів при спільній присутності: методи ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення та кількісне визначення з використанням сучасного обладнання та приладів.

Для експресних методів дослідження наявності протиепілептичних засобів у біологічних об'єктах нами запропоновано ряд хімічних методик (осадкові, кольорові реакції з рядом загальноприйнятих реагентів) і розділення та ідентифікацію речовин за допомогою хроматографії у тонких шарах сорбенту (ТШХ). При цьому використано системи рухомих фаз, які рекомендовані Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації

судових токсикологів та комбінації органічних розчинників.

Хроматографування проводили на пластинках для ТШХ Сорбфіл, ВЕТШХ, Армсорб, Силуфол, а як проявники використовували УФ-світло, реактив Драгендорфа, бромтимоловий синій, 3% розчин оксиду заліза (III) з парами 25% розчину аміаку, пари йоду. Задовільне розділення спостерігалась у деяких системах, але найкраще розділення спостерігається при використанні рухомих фаз: (1) хлороформ-ацетон (8 : 2), (2) хлороформ-ацетон (6 : 4), (3) толуол-етанол-гексан (6 : 3 : 1) та пластинках Сорбфіл.

Так в системі 1 значення R_f були: дифеніну — 0,45; фенобарбіталу — 0,57; сукцилепу — 0,64; карбамазепіну — 0,32; дибанку (як стандарту) — 0,36, а в системі 2 — 0,53; 0,64; 0,70; 0,47; 0,50 відповідно. Дифенін проявлявся 3% розчином оксиду заліза (III) з парами аміаку у вигляді рожевих плям на відміну від забарвлення інших об'єктів, що робить таке дослідження експресним і доказовим.

Раніше нами досліджено хроматографічну поведінку дифеніну методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). з використанням рухомих фаз ацетонітрил-метанол-вода (25 : 25 : 50) і встановлено час утримування фенобарбіталу (5,5 хв.), дифенілу (8,2 хв.), клоназепаму (10,9 хв.).

Спільно з НВФ "Аналітика" (м. Харків) розроблена експресна методика по ідентифікації проти судомних засобів при спільній їх присутності за допомогою методу ВЕРХ. При цьому вдалося чітко розділити досліджувані засоби, встановити час утримування кожної речовини за допомогою підбору рухомих фаз та температурного режиму колонки хроматографа.

Одночасно для дифеніну, крім ідентифікації, розроблено метод ВЕРХ кількісного визначення і встановлена залежність площі піка (S) від концентрації (C, мкг/мл).

Проведено попередні дослідження по виділенні дифенілу з біологічного матеріалу загальноприйнятими методами (водною, підкисленою кислотою щавлевою; водною, підкисленою кислотою сульфатною). Встановлено, що враховуючи фізико-хімічні властивості дифеніну, його таутомерні форми, незначну розчинність у водних розчинах кислот вдалося виділити 30-40% діючої речовини від загальної кількості, внесеної до біологічного матеріалу. При використанні води, підлуженої розчином натрію гідроксиду до рН 9-10, дифенін в імідольній таутомерній формі було виділено у два рази більше, ніж кислотами (60-70%). Але цього недостатньо для практичного застосування і необхідна розробка індивідуальної методики ізолювання дифенілу з біологічних об'єктів.

Одержані результати досліджень можна використати при проведенні хіміко-токсикологічного аналізу біологічних об'єктів на наявність протиепілептичних засобів.

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ АНТИДЕПРЕСАНТУ ПАРОКСЕТИНУ, ПРИДАТНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

Баюрка С.В., Болотов В.В., Бондар В.С.,
Карпушина С.А., Степаненко В.І.

*Національний фармацевтичний університет, м.
Харків, Україна*

Пароксетин ((3S-транс)-3-[(1,3-Бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-фторфеніл)-піперидину гідрохлорид гемігідрат) — антидепресант, який за механізмом фармакологічної дії є селективним інгібітором зворотнього нейронального захвату серотоніну. Зазначена група антидепресантів знайшла широке застосування в сучасній медичній практиці. Відмічені неодноразові випадки гострих та смертельних отруєнь пароксетином. Для встановлення причини отруєння важливе значення мають результати хіміко-токсикологічного дослідження біологічних об'єктів (біологічних рідин організму, біологічного матеріалу) на вміст в них токсичної речовини. Метою нашого дослідження була розробка високочутливих, специфічних, а також простих та доступних, методів ідентифікації пароксетину, придатних для цілей хіміко-токсикологічного аналізу.

Нами були встановлені умови ідентифікації пароксетину за допомогою тонкошарової хроматографії. Хроматографічне дослідження проводили з використанням пластинок для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція — 5/20 мкм, товщина шару — 130±25 мкм, розмір пластинок 20x20 см), Sorbfil (силікагель СТХ-1 ВЕ, тип підложки — ПЕТФ, зв'язуюча речовина — силіказоль, фракція — 8/12 мкм, товщина шару — 100 мкм, розмір пластинок 10x10 см), Мерск виробництва Німеччини (силікагель GF₂₅₄, розмір пластинок 10x20 см), Silufol UV-254 (силікагель, підложка — фольга, зв'язуюча речовина — крохмаль, розмір пластинок 10x10 см). Як проявник пароксетину на хроматографічних пластинках використовували реактив Драгендорфа у модифікації за Мун'є (спостерігали оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні; чутливість — 0,5-1,0 мкг пароксетину в пробі). Дослідження проводили з використанням наступних рухомих фаз: метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (100:1,5) (значення R_f становили, відповідно, 0,33; 0,34; 0,17; 0,16), хлороформ-метанол (90:10) (0,14; 0,21; 0,02; 0,03), етилацетат-метанол-25 % розчин

амонію гідроксиду (85:10:5) (0,81; 0,78; 0,68; 0,71), хлороформ-н-бутанол-25 % розчин амонію гідроксиду (70:40:5) (0,88; 0,78; 0,97; 0,96), метанол-н-бутанол (60:40) (0,11; 0,15; 0,12; 0,07), метанол (0,10; 0,10; 0,12; 0,07), циклогексан-толуен-діетиламін (75:15:10) (0,15; 0,12; 0,17; 0,10), гексан-і-пропанол-25 % розчин амонію гідроксиду (24:6:0,3) (0,26; 0,37; 0,28; 0,13), толуен-ацетон-етанол-25 % розчин амонію гідроксиду (45:45:7,5:2,5) (0,61; 0,66; 0,68; 0,57), хлороформ-діоксан-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (47,5:45:5:2,5) (0,48; 0,53; 0,45; 0,56), хлороформ-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (12:24:1) (0,52; 0,60; 0,41; 0,50), хлороформ-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (25:5:0,3) (0,26; 0,28; 0,22; 0,15), етилацетат-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (50:45:5) (0,63; 0,58; 0,62; 0,67), етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:2,5) (0,46; 0,42; 0,43; 0,22), бензен-метанол-діетиламін (90:10:10) (0,85; 0,90; 0,82; 0,87), гексан-етилацетат-етанол-25 % розчин амонію гідроксиду (30:10:5:1) (0,23; 0,30; 0,21; 0,16), етанол-ацетон-вода (1:1:2) (0,22; 0,25; 0,21; 0,18), гексан-толуен-діетиламін (75:15:10) (0,16; 0,18; 0,20; 0,11), хлороформ-гексан-етанол (1:1:1) (0,47; 0,42; 0,35; 0,37).

Вивчено поведінку пароксетину в УФ-області спектру, показано наявність чотирьох смуг поглинання при довжинах хвиль 233±2; 265±2; 272±2; 293±2 нм (0,1 М розчин кислоти хлоридної). Питомі та молярні коефіцієнти світлопоглинання, відповідно, становили: 88 та 2908; 29 та 968; 38 та 1256; 90 та 2972.

Пароксетин утворював забарвлення з концентрованими кислотами: сульфатною (темно-зелене), нітратною (коричневе, що швидко зникало), реактивами Маркі (жовтувате), Манделіна (рожево-фіолетове, що переходило у синє), Фреде (рожево-фіолетове, що переходило у зелене), Лібермана (рожево-фіолетове, що переходило у коричневе), Ердмана (рожево-фіолетове, що переходило у бурувате, а потім у жовте); чутливість вказаних реакцій становила 2,0-6,0 мкг препарату в пробі.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Бурьян А.А., Полуян С.М., Погосян Е.Г.,
Шовковая З.В.

*Національний фармацевтичний університет,
г. Харків, Україна*

На сегодняшний день распространение ВИЧ-инфекции во всем мире приобретает признаки эпидемии, которая, к сожалению, не обошла стороной и Украину. На данном этапе уже известны два вида возбудителя СПИД — ВИЧ-1 и