

Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Бондарем

УДК 615.07:615.9:54.062

ВИВЧЕННЯ ВИДІЛЕННЯ МЕТОКЛОПРАМІДУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН, ЙОГО РОЗПОДІЛУ ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ В ОРГАНАХ ОТРУЄНИХ НИМ ТВАРИН

В.В.Болотов, В.П.Мороз

Національна фармацевтична академія України

Запропоновані методи виділення метоклопраміду з біологічних рідин організму (крові, сечі). Методи дозволяють ізолювати до 60 і до 72% препарату відповідно. Вивчений розподіл метоклопраміду в органах отруєних ним тварин. Встановлено, що найбільша кількість препарату при внутрішньошлунковому введенні знаходиться в шлунку та кишечнику зі вмістом, у легенях, нирках, серці та печінці. Вказано, що після 40-добового зберігання в біологічному матеріалі (у тканині печінки) можна виділити до 61% метоклопраміду.

Метоклопрамід (реглан, церукал) — 4-аміно-5-хлор-N-(2-діетиламіноетил)-2-метоксibenзаміду гідрохлорид широко застосовується в медичній практиці як ефективний протиблювотний засіб при захворюваннях різної етіології [5].

Відомий випадок суїцидного отруєння цим препаратом з летальним кінцем [7]. Деякі випадки передозувань метоклопраміду (в тому числі у дітей) описані в огляді [10]. Але методи хіміко-токсикологічного аналізу метоклопраміду розроблені недостатньо.

В літературі [1, 2, 4, 6, 8, 9] описані методи виявлення та кількісного визначення, придатні для зазначеної мети.

Метою даної роботи була розробка методів виділення метоклопраміду з біологічних рідин ор-

ганізму (крові, сечі), вивчення розподілу препарату в органах отруєних ним тварин, дослідження зберігання метоклопраміду в біологічному матеріалі при його згніванні.

Експериментальна частина

Для дослідження ізолювання метоклопраміду з біологічних рідин організму використовували модельні суміші препарату з донорською кров'ю і сечею. Виявлення метоклопраміду у витяжках проводили методом ТШХ [1, 3], а кількісне визначення — фотоколориметричним методом [2, 3].

Ізолювання метоклопраміду з крові. До 5,00 мл донорської крові додавали 1,00 мл водного розчину метоклопраміду, в якому містилося 50 мкг препарату, перемішували і залишали на добу. Паралельно ставили контрольний дослід.

Через добу до суміші додавали 5,00 мл 0,1 М розчину кислоти хлороводневої і залишали на 2 години, періодично перемішували. Потім суміш центрифугували протягом 5 хв. (6000 об/хв). Центрифугат зливали, а до осаду в центрифужній склянці додавали 5,00 мл 0,1 М розчину кислоти хлороводневої і ретельно перемішували. Суміш центрифугували на протязі 5 хв. (6000 об/хв). Центрифугати об'єднували і переносили в ділильну лійку. Контролювали рН (2,0-3,0) і двічі екстрагували новими порціями діетилового ефіру по 5 мл. Ефірні шари відокремлювали і надалі не досліджували.

Кислий водний шар підлужували 20% розчином натрію гідроксиду до рН 10 і тричі екстрагу-

Таблиця 1

Результати ізолювання метоклопраміду з донорської крові (введено препарату 50,0 мкг)

№ проби	Виділено препарату, мкг	Виділено препарату, %	Метрологічні характеристики
1	27,9	55,7	$X=57,40$ $S_x=1,54$ $S_x=0,69$ $\Delta X=\pm 1,92$ $\varepsilon=\pm 3,34$
2	28,1	56,2	
3	29,8	59,6	
4	29,0	57,9	
5	28,8	57,6	

Таблиця 2

Результати ізолювання метоклопраміду із сечі (введено препарату 100,0 мкг)

№ проби	Виділено препарату, мкг	Виділено препарату, %	Метрологічні характеристики
1	72,1	72,1	$X=69,92$ $S_x=2,02$ $S_x=0,90$ $\Delta X=\pm 2,51$ $\varepsilon=\pm 3,59$
2	67,4	67,4	
3	68,5	68,5	
4	71,7	71,7	
5	69,9	69,9	

Таблиця 3

Розподіл метоклопраміду в органах отруєних ним тварин (середнє з 3-х визначень)

Вага шура, г	Введено метоклопраміду, мг	Об'єкт дослідження	Вага об'єкта, г	Знайдено метоклопраміду, мг	
				у взятому об'єкті	у перерахунку на 100 г об'єкта
240	12,0	кров	5,3	0,010	0,187
		серце	0,8	0,015	1,750
		мозок	1,6	0,003	0,204
		печінка	7,5	0,029	0,380
		нирки	1,5	0,046	2,994
		легені	1,6	0,069	4,226
		шлунок зі вмістом	5,8	1,897	32,958
		кишечник зі вмістом	18,7	0,958	5,122

вали новими порціями хлороформу по 5 мл. Лужні хлороформні витяжки об'єднували.

Ізолювання метоклопраміду із сечі. До 10 мл сечі додавали 1,00 мл водного розчину метоклопраміду, в якому містилося 100 мкг препарату, перемішували і залишали на добу. Паралельно ставили контрольний дослід.

Через добу суміш підкислювали 0,1 М розчином кислоти хлороводневої до рН 2,0-3,0 і двічі екстрагували новими порціями діетилового ефіру по 5 мл. Ефірні шари відокремлювали і надалі не досліджували. Кислий водний шар підлужували 20% розчином натрію гідроксиду до рН 10 і тричі екстрагували новими порціями хлороформу по 5 мл. Лужні хлороформні витяжки об'єднували.

Вивчення розподілу метоклопраміду в органах отруєних ним тварин. Для вивчення розподілу метоклопраміду в органах отруєних ним тварин використовували шурів масою 220-260 г, які не одержували їжі протягом доби.

Шурам за допомогою зонда вводили в шлунок розчин метоклопраміду з розрахунку 50 мг/кг (у 1 мл розчину містилося 0,01 г метоклопраміду). Через 3 години шурів декапітували. Для дослідження брали кров, серце, мозок, печінку, нирки, легені, шлунок і кишечник із вмістом. Паралельно ставили контрольні дослід з відповідними органами.

Таблиця 4

Вміст метоклопраміду в біологічному матеріалі, що зазнав процесів гниття у залежності від термінів зберігання (середнє з 3 визначень)

Введено метоклопраміду, мкг	Термін зберігання проби, діб	Виділено метоклопраміду, %
1000,0	1	72,7
	10	69,8
	20	66,8
	30	63,9
	40	60,9

Виділення метоклопраміду з органів проводили з застосуванням розробленого нами методу ізолювання препарату за допомогою хлороформу [3], а з крові — як описано вище. У всіх випадках для ізолювання метоклопраміду використовували 10-кратний об'єм хлороформу по відношенню до маси органа, який досліджували.

Збереження метоклопраміду в біологічному матеріалі при його згинанні.

Для дослідження збереження метоклопраміду в біологічному матеріалі використовували модельні суміші печінки труп людини, що загинула від травм, із препаратом. До 10 г подрібненої печінки додавали 2,00 мл водного розчину метоклопраміду, що містив 1000 мкг препарату, перемішували і проби залишали на зберігання при температурі 5°C на 1, 10, 20, 30 і 40 діб. Паралельно ставили контрольні дослід. Після зазначених термінів зберігання метоклопрамід виділяли за допомогою розробленого нами методу ізолювання препарату хлороформом [3].

Результати та їх обговорення

Результати ізолювання метоклопраміду з донорської крові запропонованим методом представлені в табл. 1.

Дані табл. 1 свідчать, що запропонований метод дозволяє виділити 55-60% метоклопраміду з крові.

Результати ізолювання метоклопраміду з сечі представлені в табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать, що запропонований метод дозволяє виділити 67-72% метоклопраміду з сечі. Розроблені методики виділення метоклопраміду з крові і сечі можуть бути використані для цілей хіміко-токсикологічного аналізу, а також при фармакологічних дослідженнях.

Результати розподілу метоклопраміду в органах отруєних ним тварин через 3 години після внутрішньошлункового введення представлені в табл. 3.

Дані табл. 3 вказують на те, що при летальних отруєннях метоклопрамідом для виконання хі-

міко-токсикологічних досліджень варто відправляти шлунок і кишечник зі вмістом, легені, нирки, серце і печінку.

Результати дослідження збереження метоклопраміду в біологічному матеріалі (у тканині печінки) представлені в табл. 4.

Дані табл. 4 свідчать про те, що методом ізолювання за допомогою хлороформу навіть через 40 діб з біологічного матеріалу можна виділити біля 61% препарату.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновані експресні та ефективні методи ізолювання метоклопраміду з біологічних рідин організму (крові, сечі).

2. Вивчено розподіл метоклопраміду в органах отруєних ним тварин за допомогою методу ізолювання препарату хлороформом.

3. Досліджене збереження метоклопраміду в біологічному матеріалі при його гнитті (у тканині печінки).

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Мороз В.П. // Вісник проблем біології і медицини. — 1999. — №6. — С. 144-147.
2. Болотов В.В., Мороз В.П. // Вісник проблем біології і медицини. — 1999. — №9. — С. 105-109.
3. Болотов В.В., Мороз В.П., Зареченський М.А. // Вісник фармації. — 1999. — №1 (19). — С. 45-48.
4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. — К.: Вища школа, 1989. — 429 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. Т. 1. — 13-е изд., новое. — Х.: Торсинг, 1997. — 592 с.
6. Чернова Р.К., Гусакова Н.Н., Доронин С.Ю., Маврин А.В. Современное состояние аналитической химии церукала. — Саратов. ун-т. — Саратов, 1995. — 14 с. — Деп. в ВИНИТИ 12.09.95; №2545-B95.
7. Beno Jeanne M., Nemeth Donna R. // J. Anal. Toxicol. — 1991. — 15. — №5. — С.285-287.
8. British Pharmacopoea, the Pharmaceutical Press. London, 1993.— P.429, 1010-1011.
9. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. II Ed. — London: The pharmaceutical press, 1986. — 1223 p.
10. Harrington R.A. // Drugs. — 1983. — №25. — P. 451-494.

УДК 615.07:615.9:54.062

ИЗУЧЕНИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ МЕТОКЛОПРАМИДА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ, ЕГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И СОХРАНЯЕМОСТИ В ОРГАНАХ ОТРАВЛЕННЫХ ИМ ЖИВОТНЫХ

В.В.Болотов, В.П.Мороз

Предложены методы выделения метоклопрамида из биологических жидкостей организма (крови и мочи). Методы позволяют выделить до 60 и до 72% препарата соответственно. Изучено распределение метоклопрамида в органах отравленных животных. Установлено, что наибольшее количество препарата при внутрижелудочном введении находится в желудке и кишечнике с содержимым, в легких, почках, сердце и печени. Показано, что после 40-суточного хранения в биологическом материале (ткани печени) можно выделить до 61% метоклопрамида.

UDC 615.07:615.9:54.062

STUDY OF METOCLOPRAMIDE EXTRACTION FROM BIOLOGICAL LIQUIDS, ITS DISTRIBUTION AND PRESERVATION IN ANIMALS' ORGANS POISONED BY IT

V.V.Bolotov, V.P.Moroz

We have offered metoclopramide extraction methods from biological liquids of organism (blood and urine). Methods allow extracting up from 60% to 72% of the preparation. It has been investigated metoclopramide distribution in the poisoned animals' organs. We have established that the greatest amount of the preparation after intragastric introduction is in intestines with its contents, lungs, kidneys, heart and liver. We can extract up to 61% metoclopramide after 40-days storage in the biological material (liver tissue).