

ВИЯВЛЕННЯ ПРОДУКТІВ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ МІЛНАЦИПРАНУ В УМОВАХ ТОКСИКОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ

Баюрка С.В., Карпушина С.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
svitkrp@gmail.com

Вступ. Мілнаципран – новітній тимоаналептик III покоління, фармакологічний ефект якого обумовлений подвійною дією: вибіркоvim інгібуванням зворотнього захвату серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН). Мілнаципран знайшов використання в терапії ендогенних депресій середнього та тяжкого ступеню. Зареєстровані летальні отруєння, що пов'язані з передозуванням мілнаципраном, сумісним надходженням його з іншими антидепресантами (АД) та етанолом. Токсичні дози мілнаципрану, при надходженні яких *per os* спостерігали гострі отруєння, становили 4 г.

В процесі біотрансформації мілнаципран не взаємодіє з системою цитохрому Р-450, що є особливістю його метаболізму серед інших АД. Препарат виводиться, головним чином, нирками. При цьому, 50–60% мілнаципрану виводиться з сечею в незміненому вигляді і 20–30% – як кон'югати нативної речовини з глюкуроною кислотою, 19–20% – як кон'юговані продукти, головним чином, карбамоїл-О-глюкуронід мілнаципрану та 8% – у вигляді *N*-дезетилмілнаципрану. Час напіввиведення складає 6.1–8.1 год.

В основу одного з найбільш розвинених скринінгових підходів, що використовуються в судовій токсикології, покладено метод тонкошарової хроматографії. Міжнародною асоціацією судових токсикологів (ТІАФТ) запропоновані уніфіковані скринінгові ТШХ-системи, для яких створена база даних з параметрів хроматографічної рухливості. Практичний інтерес для хіміко-токсикологічного аналізу АД становить розробка умов виявлення нативної речовини та продуктів її біотрансформації в сечі методом ТШХ.

Мета дослідження. Встановлення параметрів хроматографічної рухливості метаболітів мілнаципрану, екстрагованих з сечі, в скринінгових ТШХ-системах, а також забарвлень продуктів їх взаємодії з хромогенними реактивами, які рекомендовані ТІАФТ.

Матеріали та методи. Досліджували сечу волонтера після прийому *per os* разової терапевтичної дози препарату, яка становила 100 мг (4 таблетки по 25 мг препарату Ixel[®]). Сечу збирали протягом 14 год порціями по 50 мл, починаючи з п'ятої години після вживання препарату, з урахуванням даних літератури з екскреції мілнаципрану. Екстрагували препарат та його метаболіти хлороформом (рН 8–9) після попереднього кислотного гідролізу кон'югатів та екстракційної очистки отриманого гідролізату. Хроматографічні дослідження екстрактів проводили у присутності стандартного розчину мілнаципрану в метанолі (1мг·мл⁻¹) на пластинках Мерск з використанням 4 рухомих фаз: етилацетат–метанол–25% розчин гідроксиду амонію (85:10:5) (1); метанол–25% розчин гідроксиду амонію (100:1.5) (2); циклогексан–толуен–діетиламін (75:15:10) (3); толуен–ацетон–етанол–25% розчин гідроксиду амонію (45:45:7.5:2.5) (4). Нативну речовину та метаболіти мілнаципрану ідентифікували в елюатах з хроматограм методом мас-спектрометрії: мас-спектрометр Varian 1200 L (Нідерланди) з подвійним квадрупольним мас-аналізатором, іонізація електронним ударом (Ei=70eV), пряме введення проби в іонну камеру, дослідження проводили в режимі повного сканування. Хромогенні реакції проводили з низкою реактивів, які рекомендовано ТІАФТ як візуалізатори при ТШХ-скринінгу.

Отримані результати. На хроматограмах детектували нативну речовину і два метаболіти мілнаципрану. Основний метаболіт (за розміром плями) відповідав *N*-

ВІДКРИВАЄМО НОВЕ СТОРІЧЧЯ: ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

дезетилмілнаципруну (M2) (рис. 1) та мінорний метаболіт (M1), ідентифікувати який не вдалося.

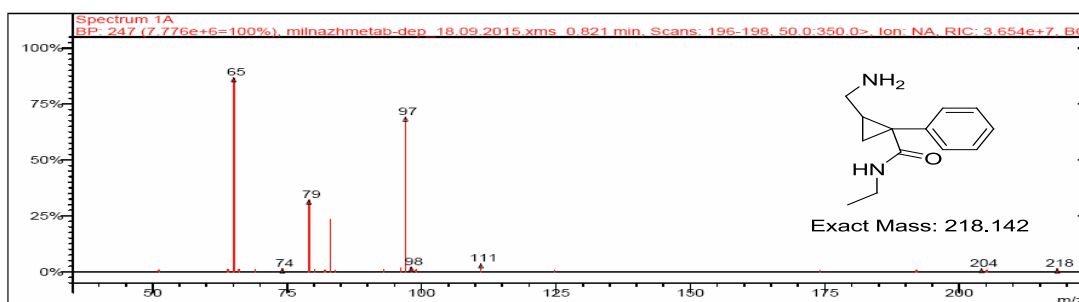


Рис. 1. Мас-спектр метаболіту мілнаципруну – N-дезетилмілнаципруну: основні іони m/z 65, 97, 79, 83, 111, 98, 74, 204, 218 (молекулярний іон)

Нативна речовина та метаболіти мілнаципруну утворювали характерні забарвлення з нінгідрином та реактивом Лібермана. Специфічне для нативної речовини синє забарвлення з насиченим розчином меркурій (II) нітрату продукти біотрансформації мілнаципруну не утворювали. Найбільш придатною для ідентифікації нативної речовини та метаболітів мілнаципруну (M1 та M2) була рухома фаза (4), в якій значення R_f становили 0.42±0.03, 0.15±0.02 та 0.70±0.03 відповідно.

Висновки. Розроблено умови виявлення мілнаципруну і його метаболітів в сечі методом ТШХ після прийому разової терапевтичної дози антидепресанту. Встановлено параметри хроматографічної рухливості основного – N-дезетилмілнаципруну і мінорного метаболіту мілнаципруну в скринінгових ТШХ-системах, а також результати їх реакцій з хромогенними реактивами.

АНАЛІТИЧНА ДІАГНОСТИКА ОТРУЄНЬ ТРИТІКО

Баюрка С.В., Карпушина С.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

svitkrp@gmail.com

Вступ. Токсикологія розглядає отруєння як захворювання хімічної етіології, що розвивається при надходженні до організму хімічних речовин в токсичних дозах, через що порушується гомеостаз, наслідком чого може бути загибель організму. При встановленні причини отруєння антидепресантами визначну роль мають дані, отримані при токсикологічному дослідженні біологічних рідин на можливу присутність в них зазначеної групи токсикантів.

Мета дослідження. Опрацювання методів хіміко-токсикологічного аналізу тритіко з використанням високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометричним детектуванням для діагностики отруєнь антидепресантами.

Матеріали та методи. Проводили дослідження з модельними пробами крові людини (волонтера), до якої попередньо додавали тритіко. Виділяли антидепресант з біологічної рідини методом рідинної екстракції хлороформом з лужного середовища при рН 10–11. Співекстрактивні речовини з крові видаляли екстракцією діетиловим етером з кислого середовища при рН 1–2. Форменні елементи крові попередньо відокремлювали 0,2 М розчином кислоти хлоридної з наступним центрифугуванням. Ідентифікацію та кількісне