

## ВИВЧЕННЯ РОЗПОДІЛУ ЛЕПОНЕКСУ В ОРГАНАХ ОТРУЄНИХ НИМ ТВАРИН ТА ЙОГО ЗБЕРЕЖЕННЯ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

*В.В.Болотов, І.І.Тернінко*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: лепонекс; розподіл; біологічний матеріал; зберігання*

*Лепонекс — 8-хлор-11-(4-метил-1-піперазиніл)-5Н-добензо-[b,e][1,4]-діазепін — атипичний антипсихотичний засіб, який застосовується для лікування резистентних форм шизофренії. Відомі випадки летальних отруєнь лепонексом. Але в літературі не зустрічаються дані про розподіл лепонексу в органах отруєних ним тварин та його збереження в біологічному матеріалі. В роботі досліджений розподіл лепонексу в органах отруєних ним тварин. Встановлено, що найбільша кількість препарату через 3 години після внутрішньошлункового введення знаходиться (мг/100 г органу): в шлунку (28,93) зі вмістом, мозку (24,00), кишечнику (6,00) зі вмістом, легенях (5,95), серці (4,22), нирках (1,86) та печінці (1,57). Тому вказані органи треба відправляти на хіміко-токсикологічне дослідження при летальних отруєннях лепонексом. Також вивчене збереження лепонексу в біологічному матеріалі, який піддався гнилісним змінам. Встановлено, що після 90-добового зберігання в біологічному матеріалі (у тканині печінки) за допомогою методу ізолювання хлороформом ще можна виділити до 14% лепонексу. Результати досліджень можуть знайти застосування в хіміко-токсикологічному аналізі, фармації та медицині.*

Лепонекс (азалептин, клозапін, іпрокс) — 8-хлор-11-(4-метил-1-піперазиніл)-5Н-добензо-[b,e][1,4]-діазепін широко застосовується в медичній практиці як ефективний атипичний антипсихотичний засіб при лікуванні резистентної форми шизофренії та інших психічних розладів, які супроводжуються галюцинаціями та мареннями [5, 10].

Відомі випадки передозувань та суїцидних отруєнь цим препаратом з летальним кінцем [6-8, 11-13]. Нами [1, 2] запропоновані сучасні методи виявлення та кількісного визначення лепонексу, придатні для хіміко-токсикологічного аналізу. А в роботі [3] описано ефективний та експресний метод ізолювання лепонексу за допомогою хлороформу, який дозволяє виділити 35-40% препарату з біологічного матеріалу.

Але у літературі ми не знайшли даних про розподіл лепонексу

в органах отруєних ним тварин та відомостей про його збереження в біологічному матеріалі.

Метою даної роботи було вивчення розподілу лепонексу в органах отруєних ним тварин та дослідження збереження препарату в біологічному матеріалі.

### Матеріали та методи

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

Щурам вводили за допомогою зонду в шлунок 6 мл розчину лепонексу, який вміщував 0,05 г препарату (LD<sub>50</sub> для щурів складає 199,26 мг/кг при пероральному введенні [12]). Через 3 години щурів декапітували. Для дослідження брали кров, серце, мозок, печінку, нирки, легені, шлу-

нок та кишечник із вмістом. Паралельно ставили контрольні дослідження з відповідними органами.

Виділення лепонексу з органів та крові проводили як описано в роботі [3]. У всіх випадках для ізолювання лепонексу використовували 10-кратний об'єм хлороформу по відношенню до маси органу, який досліджували. Кількісне визначення лепонексу у витяжках проводили екстракційно-фотометричним та УФ-спектрофотометричним методами [1], а виявлення — методом ТШХ [2].

*Збереження лепонексу в біологічному матеріалі при його гнитті.* Для дослідження збереження лепонексу в біологічному матеріалі використовували модельні суміші печінки трупа людини, що загинула від травм, із препаратом. До 10 г подрібненої печінки додавали 4,00 мл розчину лепонексу в 0,01 М розчині кислоти хлороводневої, що містив 2000 мкг препарату, перемішували і проби залишали при температурі 5°C на 1, 10, 20, 30, 40 та 90 діб. Паралельно ставили конт-

Таблиця 1  
Розподіл лепонексу в органах отруєних тварин

Вага щура, г	Введено лепонексу, мг	Об'єкт дослідження	Вага об'єкта, г	Знайдено лепонексу, мг	
				у взятому об'єкті	у перерахунку на 100 г об'єкта
220	50,0	кров	5,0	0,008	0,160
		серце	0,81	0,031	3,827
		мозок	1,25	0,3	24,00
		печінка	6,1	0,096	1,574
		нирки	1,65	0,031	1,864
		легені	1,85	1,110	5,945
		шлунок зі вмістом	2,67	0,773	28,932
		кишечник зі вмістом	18,75	1,125	6,00
240	50,0	кров	5,0	0,009	0,18
		серце	0,8	0,033	4,125
		мозок	1,5	0,31	20,67
		печінка	6,8	0,102	1,50
		нирки	1,7	0,032	1,88
		легені	1,85	0,110	5,945
		шлунок зі вмістом	3,05	0,934	30,62
		кишечник зі вмістом	18,75	1,130	6,027
260	50,0	кров	5,0	0,013	0,26
		серце	0,9	0,038	4,22
		мозок	1,62	0,35	21,60
		печінка	7,5	0,113	1,507
		нирки	1,8	0,038	2,111
		легені	1,85	0,108	5,838
		шлунок зі вмістом	4,2	1,125	26,786
		кишечник зі вмістом	19,2	1,220	6,354

рольні досліді. Після закінчення терміну зберігання лепонекс виділяли розробленим нами методом ізолювання препарату за допомогою хлороформу [3]. Виявлення та кількісне визначення лепонексу в отриманих витяжках із біологічного матеріалу проводили, як зазначено в роботах [1, 2].

**Результати та їх обговорення**

Отруйні речовини після надходження до організму всмоктуються в кров і розносяться по органах і тканинах. Найбільша кількість крові і розчинених у ній отрут проходить крізь серце, легені, печінку та мозок. Розподіл речовин залежить від їх фармакологічних та фізико-хімічних властивостей. Речовини, які потрапили в організм пероральним шляхом, можуть також певний час знаходитися в різних відділах шлунково-кишкового тракту [4, 9]. Результати розподілу лепонексу в органах отруєних ним тварин через 3 години після внутрішньошлункового введення представлені в табл. 1. Одержані дані свідчать, що при летальних отруєннях лепонексом на хіміко-токсикологічні дослідження варто відправляти шлунок зі вмістом, мозок, кишечник зі вмістом, легені, серце, нирки та печінку.

Більшість речовин, які були причиною отруєння, через певний час при гнитті біологічного матеріалу піддаються різним хімічним перетворенням. Внаслідок цього деякі речовини з часом неможливо виявити. Оскільки дані про збереження лепонексу відсутні, ми досліджували вплив розкладання біологічного матеріалу на збереження препарату в ньому протягом 90 діб. Результати дослідження збереження лепонексу в біологічному матеріалі (у тканині печінки) представлені в табл. 2. Вони свідчать, що за методом ізолювання хлороформом навіть через 90 діб можна виділити біля 14% препарату.

**ВИСНОВКИ**

1. Вивчений розподіл лепонексу в органах отруєних ним тва-

Таблиця 2  
Вміст лепонексу в біологічному матеріалі, що піддався гнилісним змінам у залежності від термінів зберігання (середнє з 3 визначень)

Введено лепонексу, мкг	Термін зберігання проби, діб	Виділено лепонексу, %
2000,0	1	39,6
-/-	10	30,8
-/-	20	26,4
-/-	30	24,2
-/-	40	20,0
-/-	90	13,7

рин. Встановлено, що кількість препарату в органах зменшується в ряду: шлунок зі вмістом, мозок, кишечник зі вмістом, ле- гені, серце, нирки, печінка та кров.  
2. Досліджене збереження ле- понексу в біологічному матеріалі (у тканині печінки). Встановле- но, що через 90 діб ще можна виділити біля 14% препарату ме- тодом ізолювання хлороформом.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Тернінко І.І. //Вісник фармації. — 2000. — №4. — С. 11-13.
2. Болотов В.В., Тернінко І.І. //Вісник фармації. — 2001. — №4. — С. 23-25.
3. Болотов В.В., Тернінко І.І. //Фізіологічно активні речовини. — 2002. — №2 (34) — С. 45-49.
4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. — К.: Вища школа, 1989. — 447 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1.— Изд.13-е; новое. — Х.: Торсинг, 1997. — 560 с.
6. Мелентьев А.Б., Курочкина И.В. //Суд.-мед. экспертиза. — 1999. — №4. — С. 27.
7. Невинчаный В.И., Вольеран Е.Н. //Суд.-мед. экспертиза. — 1987. — Т. 30, №2. — С. 59-61.
8. Bedry R., Deschamps L., Pehourcq F., Moore N. //Vet. Hum. Toxicol.— 1999. — №1 (41). — P. 20-22.
9. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and post-mortem material. — London: The pharm. press, 1986. — 1223 p.
10. Drug Evaluations Subscription. Annual 1994. — USA: Division of Drugs and Toxicology, 1994. — 2364 p.
11. Ganssmann B., Skopp G., Aderjan R. //Arch. Kriminol. — 1998. — №1-2 (201). — P. 11-20.
12. Lindt S., Lauener H., Eichenberger E. //Farmaco [Prat]. — 1971. — №10 (26). — P. 585-602.
13. Proceedings of the 30-th international meeting. October 19-23, 1992, Fukuoka, Japan / Ed. by Takeaki Nagata; The international association of forensic toxicologists. — 1560 p.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 06.02.2003 р.

### Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “Гентаміцину сульфат” (4% р-н д/і, амп. по 1 мл) виробництва ВАТ “ФФ “Здоров’я” (м. Харків)

У хворої 62 років з ушімленою післяопераційною вентральною грижею призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала анальгін, ампіцилін, димедрол) гентаміцину сульфату (внутрішньом’язово по 80 мг двічі на добу) через 2 дні після першого введення призвело до появи дрібнокраплинних висипань на шкірі тулуба, верхніх кінцівок та нудоти. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.