

УДК 615.252.349.7:615.099.07:340.67:543.422.6:543.544.42

С. І. МЕРЗЛІКІН, В. Ю. МОСКАЛЕНКО

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ УМОВ АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ МЕТФОРМІНОМ

*У статті висвітлено розв'язання наукової задачі стосовно розробки умов аналітичної діагностики гострих отруєнь метформіном. Як маркер аналітичної діагностики синтезовано дериват метформіну – триацетил-1,1-диметилбігуанід, вивчені його фізико-хімічні властивості, методами ПМР- та УФ-спектроскопії встановлено будову. Розроблені та стандартизовані умови виділення деривату метформіну з модельного зразка сечі, а також хроматографічного визначення в одержаних екстрактах.*

*Ключові слова:* метформін, гостре отруєння, судово-токсикологічні дослідження, виявлення, метод ТШХ, УФ-спектроскопія.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Відповідно статистичним даним тільки у США щорічно реєструється близько 5 млн гострих отруєнь різноманітними хімічними речовинами, у тому числі лікарськими. Серед них 72,5 % складають ненавмисні (випадкові) отруєння, 2,5 % – навмисні (кримінальні) та 2 % – професійні [4]. Найбільшу токсикологічну небезпеку створюють лікарські засоби, які впливають на ЦНС – 800 тис. летальних отруєнь психотропними, снодійними та ін. групами препаратів [4, 9]. Проте, кожна лікарська речовина за певних обставин може стати отрутою. Це також стосується антидіабетичних лікарських засобів, зокрема похідного диметилбігуаніду – метформіну (Сіофор, Глюкофаг, Diformin, Diguanid та ін.). Даний препарат характеризується небезпечними побічними діями, а його застосування за різних обставин може призводити до отруєнь з тяжкими наслідками, у тому числі смертельними. Такими обставинами можуть бути побічні дії при застосуванні терапевтичних доз, неконтрольоване застосування, яке може бути наслідком передозування, у тому числі з суїцидальною метою та ін. [3]. На сайті FDA висвітлено 4784 випадки гострих отруєнь метформіном у період з 2002 по 2013 рр., з них смертельних за різних обставин – 378, у тому числі внаслідок суїциду – 164 випадки [11].

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

В доступних нам джерелах літератури відсутні дані щодо систематичних хіміко-токсикологічних досліджень метформіну. Тому, метою роботи є розробка та стандартизація методів виділення метформіну з біологічних рідин та виявлення препарату в одержаних екстрактах для аналітичної діагностики його гострих отруєнь.

*Об'єкти дослідження:* робочий стандартний зразок (РСЗ) метформіну гідрохлориду (субстанція, монографія ЕР 01/2005:0931, виробник Harman Finoschem Ltd., серія № 051121), стандартна речовина – РСЗ кофеїну (ГОСТ 19885-74), речовина-маркер – РСЗ триацетил-1,1-диметилбігуанід (триацетилметформін).

*Методика одержання триацетилметформіну.* 1,0 г метформіну основи поміщають у круглодонну колбу з холодильником місткістю 20 мл, додають 4,0 мл ацетилхлориду та 4,0 мл кислоти ацетатної льодяної. Колбу поміщають на водяну баню, реакційну суміш витримують при Т 60° С протягом 2 год та охолоджують. Осад відфільтровують через паперовий фільтр «синя стрічка», а одержаний фільтрат випаровують на водяній бані до сухого залишку.

*Методика виділення триацетилметформіну з модельного зразка сечі.* До 50 мл модельного зразка сечі, який містить 1,25 мг метформіну, додають 0,1 М HCl до рН 2 та тричі по 5 мл екстрагують діетиловим ефіром. Ефірні екстракти відокремлюють та у подальшому не досліджують.

Водний шар підлужнюють 50 % розчином NaOH до рН 11 та тричі по 5 мл екстрагують хлороформом. Хлороформні екстракти відокремлюють та у подальшому не досліджують. Водний шар поміщають у круглодонну колбу з холодильником місткістю 100 мл, додають 4,0 мл ацетилхлориду та 4,0 мл кислоти ацетатної льодяної. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані за температури 60° С протягом 2 год та охолоджують. Осад відфільтровують через паперовий фільтр «синя стрічка». Одержаний фільтрат поміщають у ділильну колбу та тричі по 5 мл екстрагують метиленхлоридом. Одержані екстракти об'єднують та випаровують у потоці холодного повітря до сухого залишку.

*Методика приготування випробуваного розчину РСЗ триацетилметформіну.* 100 мг РСЗ триацетилметформіну розчиняють в 5 мл води дистильованої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

*Методика приготування випробуваного розчину РСЗ кофеїну.* 100 мг РСЗ кофеїну розчиняють в 5 мл води дистильованої гарячої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

*Методика приготування розчину РСЗ триацетилметформіну для дослідження стабільності.* 200 мг метформіну розчиняють в 5 мл води дистильованої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

*Методика спектрофотометричного визначення триацетилметформіну.* 250 мг РСЗ триацетилметформіну розчиняють у 10 мл метанолу і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 200 мл (розчин 1). 2 мл розчину 1 переносять у мірну колбу, додають 10 мл метанолу і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл (розчин 2). 2,5 мл розчину 2 переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл (розчин 3; концентрація речовини 6,25 мкг/мл).

За даною методикою готують випробувані розчини метформіну г/х та метформіну основи. Оптичну густину випробуваних розчинів вимірюють на спектрофотометрі СФ-46 ЛОМО за довжини хвилі 236 нм, у кюветі завтовшки 10 мм, як розчин порівняння використовують метанол.

*Методика приготування розчинів барвників для перевірки розділяючої здатності (придатності) хроматографічних пластин.* Судан червоний у толуолі (Б1) із концентрацією 0,5 г/л, метиловий оранжевий в етанолі (Б2) із концентрацією 0,1 г/0,1 л, метиловий червоний в ацетоні (Б3) із концентрацією 0,25 г/л та бромкрезоловий зелений в ацетоні (Б4) із концентрацією 0,5 г/0,1 л готують згідно з методиками ДФУ [1].

*Методика дослідження стабільності випробуваного розчину триацетилметформіну.* Випробуваний розчин РСЗ триацетилметформіну для дослідження стабільності розділяють на дві частини: першу частину піддають опроміненню УФ-світлом, другу – нагріванню до 50 °С по 2 год. протягом 7 діб. Надалі 10 мкл досліджуваних розчинів наносять на пластину Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ або Merck та хроматографують у системах № 1 та № 10. Як розчин порівняння використовують свіжоприготовлений водний розчин РСЗ триацетилметформіну. Після елюювання пластинку виймають з камери та висушують при температурі від 100 до 110 °С у сушильній шафі, переглядають в УФ-світлі та проявляють парами йоду. Значення Rf досліджуваних зразків триацетилметформіну повинно співпадати зі значенням Rf контрольного зразка.

*Методика визначення розділяючої здатності (придатності) хроматографічних пластинок.* Хроматографування досліджуваних зразків проводять відповідно ДФУ [2].

*Умови хроматографічних досліджень.* Хроматографічні дослідження проводили на хроматографічних пластинках Merck (виробництво Німеччина): сорбент – силікагель 60 F<sub>254</sub> (немодіфікований силікагель), товщина шару сорбенту – 0,25 мм, тип підкладки – алюмінієва фольга, зв'язуюча речовина – силіказоль, додаткова речовина – люмінофор F<sub>254</sub>, розмір пластини – 10×10 см та вискоєфективних пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (ТУ 26-11-17-89, виробництво РФ): сорбент – силікагель СТХ-1ВЕ, фракція – 8-12 мкм, товщина шару сорбенту – 100 мкм, тип підкладки – ПЕТФ, зв'язуюча речовина – силіказоль, додаткова речовина – люмінофор F<sub>254</sub>, розмір пластин 10×10 см.

Як рухомі фази використовували такі системи: 1) метанол-25 % амоніак (100:1,5) – система ТА; 2) циклогексан-толуен-діетиламін (75:15:10) – система ТВ; 3) хлороформ-метанол (90:10) – система ТС; 4) ацетон – система ТЛ; 5) метанол – система ТАЕ; 6) метанол-н-бутанол (60:40) – система ТАФ; 7) хлороформ-етанол (90:10) – система ТАД; 8) хлороформ-циклогексан-кислота ацетатна льод. (40:40:20) – система ТАК; 9) н-бутанол-кислота ацетатна льод. – вода (60:10:30); 10) н-бутанол-хлороформ – метанол-25 % розчин амоніаку (40:15:15:15).

Розчини реагентів для виявлення зон адсорбції триацетилметформіну та кофеїну: суміш 10 % розчину натрій нітропрусида, 10 % розчину калій фериціаніду та 10 % NaOH (1:1:1); суміш 10 % розчину натрій нітропрусида та 10 % NaOH (1:1); реактив Драгендорфа; реактив Драгендорфа

у модифікації Мун'є) та  $H_2SO_{4\text{ конц.}}$ ; йод кристалічний; реактив Сакагучі.

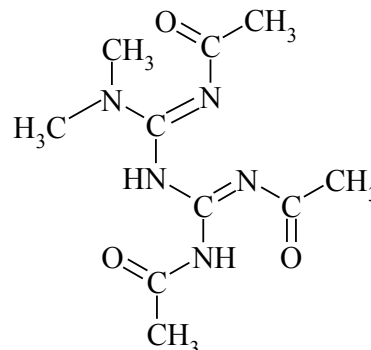
**Методика хроматографічного дослідження.** Хроматографування досліджуваних зразків проводять у герметичній камері об'ємом  $500\text{ см}^3$ , в яку вносять 50 мл елюенту. Попередньо хроматографічну камеру насичують парами відповідного елюенту протягом 30 хв, пластинки активують нагріванням у сушильній шафі при  $110^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. На лінію старту хроматографічної пластинки розміром  $10 \times 10\text{ см}$  наносять 5 мкл (5 мкг) випробуваного розчину триацетилметформіну, 5 мкл (5 мкг) розчину РСЗ кофеїну та елюють в системах розчинників № 1-12. Довжина шляху пробігу розчинників складає 8 см. Після елюювання пластинку виймають з камери, висушують у сушильній шафі при температурі від  $100$  до  $110^\circ\text{C}$ , переглядають в УФ-світлі та обробляють відповідними реагентами.

**Методика визначення чутливості реагентів.** Різні аліквоти (30 мкл-0,1 мкл) випробуваного розчину РСЗ триацетилметформіну (концентрація  $1000\text{ мкг/мл}$ ) мікрокапіляром наносять на пластинку Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ розміром  $2 \times 2\text{ см}$ . Після висушування плями пластинку переглядають в УФ-світлі, а потім у місце нанесення реагенту крапельно наносять відповідний реактив.

#### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

У практиці судово-токсикологічних досліджень найпоширенішим методом виділення токсикантів з біологічних об'єктів є рідинно-рідинна екстракція, зокрема хлороформом та діетиловим ефіром. Проте метформіну г/х [5] та, як визначено нами, метформіну основа у даних розчинниках є мало розчинними речовинами. Це зумовлено їхніми високими гідрофільними властивостями, які створюють перешкоду виділення препарату даним методом. Одним із шляхів вирішення такої наукової задачі є здійснення дериватизації метформіну з подальшим його виділенням з біологічного об'єкту у вигляді триацетилметформіну. Дана речовина синтезована нами за вищенаведеною методикою, є білим

порошком, який на відміну від метформіну г/х та основи легко розчинний у хлороформі, метиленхлориді, діетиловому ефірі,  $T_{\text{пл.}} = 116\text{--}118^\circ\text{C}$ , формули:



Для встановлення будови деривату використовували методи ПМР- та УФ-спектроскопії. ПМР-спектри метформіну та триацетилметформіну вимірювали в  $DMCO-d_6$  на приладі Varian M200 (200 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Спектральні характеристики досліджуваних речовин наведено в табл. 1.

За результатами табл. 1 ПМР-спектр метформіну г/х співпадає з даними джерел літератури [9]. У спектрі метформіну основи зникає сигнал, який відповідає аміногрупі ( $^+NH_2$ ; 7.20 м.ч.), а сигнал вільної іміногрупи зміщується у більш слабе поле ( $=NH$ ; 9.30 м.ч.). У спектрі деривату (триацетилметформіну), на відміну від ПМР-спектру метформіну основи, зникають сигнали протонів аміногруп ( $2NH_2$ ) та з'являються сигнали протонів, що відповідають метильній групі ацетамідного фрагменту ( $CH_3CONH$ ; 1.85 м.ч) та метильними групами двох ацетімідних залишків ( $CH_3CON=$ ; 2.20 м.ч.). Сигнал NH-груп деривату виявляються у слабкому полі (NH; 10.05 м.ч. та CONH; 11.95 м.ч.). Таке розташування сигналів NH-груп підтверджує нееквівалентність їх протонів, що засвідчує переважне існування продукту ацетилювання у таутомерній формі.

На рис. 1 наведено УФ-спектри досліджуваних речовин.

Таблиця 1

#### СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТФОРМІНУ ТА ТРИАЦЕТИЛМЕТФОРМІНУ

Сполука	ПМР-спектр, $\delta$ , м.ч.						
	$CH_3CONH$	$2CH_3CON=$	$(CH_3)_2N$	$2NH_2$	$^+NH_2$	NH	CONH
метформіну г/х			2.90 (с, 6H)	6.65 (с, 4H)	7.20 (с, 2H)		
метформіну осн.			2.85 (с, 6H)	6.65 (с, 4H)		9.30 (с, 1H)	
дериват	1.85 (с, 3H)	2.20 (с, 6H)	3.05 (с, 6H)			10.05 (с, 1H)	11.95 (уш. с, 1H)

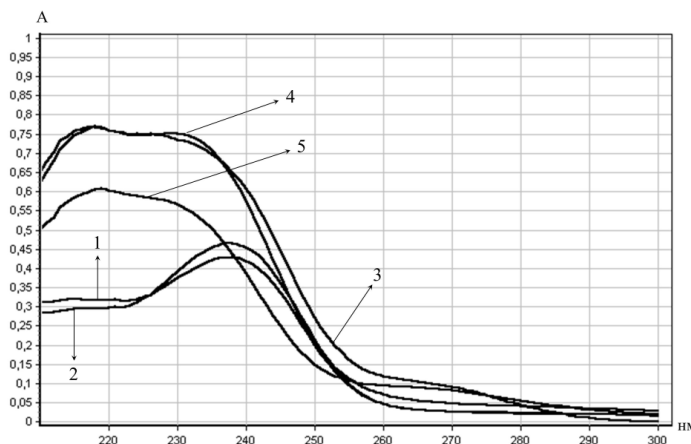


Рис. 1. УФ-спектри метформіну основи в MeOH (1), метформіну гідрохлориду в MeOH (2), триацетилметформіну в MeOH (3), метформіну основи в NaOH (4) та триацетилметформіну в NaOH (5) (концентрація речовин 6,25 мкг/мл)

Встановлено, що УФ-спектри метанольних розчинів метформіну г/х та метформіну основи характеризуються смугою поглинання за довжини хвилі  $236 \pm 2$  нм, що співпадає з даними джерел літератури щодо метформіну г/х [6], тоді як спектр триацетилметформіну в MeOH має смуги поглинання за довжин хвиль  $217 \pm 2$  нм,  $227 \pm 2$  нм та  $270 \pm 2$  нм, а в NaOH – максимуми при  $218 \pm 2$  нм та  $230 \pm 2$  нм. УФ-спектр метформіну основи в NaOH має смуги поглинання за довжин хвиль  $217 \pm 2$  нм та  $230 \pm 2$  нм. Результати спектральних ПМР- та УФ-спектральних досліджень узгоджуються з даними джерел літератури за ацетилюванням деяких сполук гуанідину [8]. Визначені властивості одержаного деривату метформіну використані в розроблених умовах його виділення з модельного зразка сечі методом рідинно-рідинної екстракції за вищенаведеною методикою. Вихід триацетилметформіну становив до 85 %.

Для виявлення деривату в одержаному екстракті застосовували метод ТШХ з відповідною розробкою та стандартизацією умов досліджень. Проведено перевірку розділюючої здатності (придатності) використаних хроматографічних пластинок. При хроматографуванні досліджу-

ваних зразків барвників Б1-Б4 у вищенаведених умовах значення їхніх Rf знаходились у межах допустимого діапазону значень Rf за вимогами ДФУ, що свідчить про придатність використаних у дослідженні хроматографічних пластинок. Результати досліджень наведено у табл. 2.

За результатами дослідження стабільності випробуваного розчину РСЗ триацетилметформіну встановлено, що даний розчин є стабільним за певних умов, оскільки значення його Rf не змінюється та співпадає зі значеннями Rf контрольного розчину РСЗ метформіну (Sorbfil 0,11 та 0,28; Merck 0,07 та 0,20).

У табл. 3 наведено результати хроматографічної поведінки метформіну у присутності стандартної речовини – кофеїну. З метою стандартизації умов даних досліджень одержано РСЗ метформіну та РСЗ кофеїну відповідно їхніх аналітичних документацій. Як рухомі фази використовували стандартні системи розчинників, які рекомендовані Міжнародною асоціацією судових токсикологів (ТІАФТ) для ТШХ-скринінгу лікарських та психоактивних речовин (системи № 1-8), а також стандартні системи для ідентифікації метформіну у фармацевтичному аналізі (системи № 9, 10). Встановлено, що най-

Таблиця 2

#### РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРЕВІРКИ ПРИДАТНОСТІ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ ПЛАСТИНОК

Rf за вимогами ДФУ	Судан червоний (Б1)	Метилловий оранжевий (Б2)	Метилловий червоний (Б3)	Бромкрезоловий зелений (Б4)
Rf індикатора	0,75-0,98	0,10-0,25	0,35-0,55	<0,15
Merck	0,95	0,17	0,55	0,08
Sorbfil	0,97	0,18	0,52	0,08

## РЕЗУЛЬТАТИ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ ПОВЕДІНКИ ТРИАЦЕТИЛМЕТФОРМІНУ

№ системи з/п	Триацетилметформін		Кофеїн		Rs	
	Sorbfil	Merck	Sorbfil	Merck	Sorbfil	Merck
1.	0,95±0,02	0,89±0,02	0,92±0,02	0,80±0,02	1,03	1,11
2.	0,59±0,02	0,38±0,02	0,0	0,0	0,0	0,0
3.	0,97±0,02	0,97±0,02	0,0	0,0	0,0	0,0
4.	0,97±0,02	0,86±0,02	0,82±0,02	0,54±0,02	1,18	1,59
5.	0,90±0,02	0,76±0,02	0,59±0,02	0,73±0,02	1,52	1,04
6.	0,68±0,02	0,73±0,02	0,47±0,02	0,46±0,02	1,44	1,58
7.	0,87±0,02	0,69±0,02	0,87±0,02	0,61±0,02	1,0	1,13
8.	0,53±0,02	0,20±0,02	0,66±0,02	0,39±0,02	0,80	0,51
9.	0,62±0,02	0,58±0,02	0,66±0,02	0,42±0,02	0,94	1,38
10.	0,90±0,02	0,96±0,02	0,82±0,02	0,82±0,02	1,09	1,17

прийнятнішими системами для виявлення триацетилметформіну екстракті біологічного об'єкту є системи № 6, 8, та 9. Результати є відтворюваними при використанні обох типів хроматографічних пластин.

У табл. 4 наведено результати за визначенням реактивів для детектування зон адсорбції триацетилметформіну на хроматографічній пластинці та досліджено їх чутливість.

Таблиця 4

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕЦИФІЧНОСТІ ТА ЧУТЛИВОСТІ РЕАКТИВІВ ВИЯВЛЕННЯ ТРИАЦЕТИЛМЕТФОРМІНУ

№ з/п	Проявник	Результати дослідження	
		Забарвлення	Межа виявлення, мкг
1.	УФ-світло	темно-фіолетове	1,0
2.	Реактив Драгендорфа	оранжеве	0,4
3.	Реактив Драгендорфа за Мунґе + обробка пластин $H_2SO_4$ конц.	оранжеве	0,4
4.	Пари йоду кристалічного	коричневе	0,5
5.	Суміш 10 % розчину натрій нітропрусиду, 10 % розчину калій феріціаніду та 10 % NaOH	відсутнє	—
6.	Суміш 10 % розчину натрій нітропрусиду та 10 % NaOH	відсутнє	—
7.	Реактив Сакагучі	відсутнє	—

За результатами табл. 4 не визначено специфічних реактивів виявлення триацетилметфор-

міну, оскільки дана речовина не утворює забарвлення зі специфічними реактивами № 5–7 виявлення метформіну. Проте, загальні реактиви № 2–4 є високочутливими та можуть бути використаними для даних цілей. Для підтвердження результатів хроматографічних досліджень застосовували методи УФ- та ПМР-спектроскопії. Виміряні спектри зразку речовини, що виділена з модельної сечі, співпадали з відповідними спектрами РСЗ триацетилметформіну.

## ВИСНОВКИ

1. Як маркер аналітичної діагностики гострих отруєнь метформіном синтезовано триацетил-1,1-диметилбігуанід – дериват метформіну, вивчені його фізико-хімічні властивості, методами ПМР- та УФ-спектроскопії встановлено будову.

2. Розроблені умови виділення метформіну з модельного зразка сечі у вигляді триацетил-1,1-диметилбігуаніду з виходом продукту до 85 %.

3. Розроблені та стандартизовані умови хроматографічного визначення триацетил-1,1-диметилбігуаніду в одержаному екстракті з модельної сечі. Запропоновані високочутливі реактиви для детектування зон адсорбції даної речовини в тонких шарах сорбенту. Результати хроматографічного визначення деривату підтверджено методами ПМР- та УФ-спектроскопії.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х. : Рирег, 2001. – 531 с.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

4. Мерзлікін С. І. Інформаційний огляд щодо обґрунтування хіміко-токсикологічного дослідження на метформін / С. І. Мерзлікін, В. Ю. Москаленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1-2 (14-15). – С. 3-10.

1. Токсикологическая химия : [учеб.] / Т. Х. Вергейчик; под ред. проф. Е. Н. Вергейчика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.

8. British Pharmacopoeia, 2009 / Her Majesty's Stationary Office, London. – 2009. – V. 1 & 2. – P. 3813-3816.

10. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: 3<sup>d</sup> edition. – London: Pharmaceutical Press, electronic version, 2005.

9. Clarke Analytical profiles of drug substances, excipients and related methodology / H. G. Brit-

tain, A. E. Bretnall, S. Graham. – 1998. – V. 25. – 582 p.

11. Greenhalgh R. Guanidine compounds. Acetylation of some alkyl-substituted guanidines with acetic anhydride and ethyl acetate / Greenhalgh R., Bannard R. A. B. // Canadian Journal of Chemistry. – 1961. – Vol. 30. – P. 1017-1029.

2. Hawton K. Suicide / K. Hawton, K. van Heeringen // The Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9672. – P. 1372-1381.

3. Värnik P. Suicide in the world / P. Värnik // International journal of environmental research and public health. – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 760-771.

5. [http://patientsville.com/medication/metformin\\_side\\_effects.htm](http://patientsville.com/medication/metformin_side_effects.htm).

#### УДК 615.252.349.7:615.099.07:340.67:543.422.6:543.544.42

С. И. Мерзликин, В. Ю. Москаленко

#### РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МЕТФОРМИНОМ

В статье освещено решение научной задачи, относящейся к разработке условий аналитической диагностики острых отравлений метформином. В качестве маркера аналитической диагностики синтезирован дериват метформина – триацетил-1,1-диметилбигуанид, изучены его физико-химические свойства, методами ПМР- и УФ-спектроскопии установлена структура. Разработаны и стандартизированы условия выделения деривата метформина из модельного образца мочи, а также хроматографического определения в полученных экстрактах.

**Ключевые слова:** метформин, острое отравление, судебно-токсикологические исследования, определение, метод ТСХ, УФ-спектроскопия.

#### UDC 615.252.349.7:615.099.07:340.67:543.422.6:543.544.42

S. I. Merzlikin, V. Moskalenko

#### DEVELOPMENT AND STANDARDISATION OF ANALYTICAL DIAGNOSTIC CONDITIONS OF ACUTE POISONING WITH METFORMIN

This article presents the solution of the scientific problem, relating to conditions of the development of acute metformin poisoning analytical diagnostics. It was synthesized the metformin derivative – triacetyl-1,1-dimethylbiguanid as a marker of analytical diagnostic, studied its physical-chemical properties, methods of NMR- and UV-spectroscopy were used for determination its structure. Conditions of isolation of metformin derivative from the model urine sample developed and standardized, and also of chromatographic determination in obtained extracts.

**Key words:** metformin, acute poisoning, forensic research, identification, TLC, UV-spectroscopy.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, буд. 53

Кафедра токсикологічної хімії НФаУ

Тел. (0572) 67-91-92

E-mail: lercha87@mail.ru

Надійшла до редакції:

16.12.2013