

РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ МЕТОДИК АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄНЬ МЕТФОРМІНОМ

В. Ю. Москаленко, С. І. Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет,

Україна, 61168, Харків, вул. Блюхера, 4

E-mail: lercha87@mail.ru

Робота присвячена розробці та стандартизації методик виділення метформіну із біологічних рідин, виявлення та кількісного визначення препарату в одержаних екстрактах для аналітичної діагностики його летальних отруєнь. Антидіабетичний засіб метформін (Глюкофаг, Сіофор, Diformin та ін.) є основою сучасної фармакотерапевтичної схеми лікування цукрового діабету 2 типу. Проте, йому притаманні небезпечні побічні дії, а неконтрольоване застосування за різних обставин може призводити до отруєнь з тяжкими наслідками, у тому числі смертельними. Найчастіше такі обставини обумовлені передозуванням препарату, у тому числі з суїцидальною метою та ін. На сайті FDA висвітлено 4784 випадки гострих отруєнь метформіном у період з 2002 по 2013 рр., з них смертельних за різних причин – 378. У зв'язку з високими гідрофільними властивостями метформіну, як маркер отруєння даним препаратом нами запропонований триацетил-1,1-диметилбігуанід (триацетилметформін), який одержаний шляхом ацетилювання вихідного диметилбігуаніду сумішню ацетилхлорид-кислота ацетатна льодяна (1:1) при 60 °С протягом 2 год. Практичний вихід одержаної речовини становив до 95 %. За фізико-хімічними властивостями дана речовина на відміну від метформіну легко розчинна в хлороформі, метиленхлориді та ін. органічних розчинниках, $T_{пл.}$ 116-118 °С. Будову триацетилметформіну доводили методами УФ-спектроскопії (λ в MeOH 217±2 нм, 227±2 нм та 270±2 нм; λ в NaOH 218±2 нм та 270±2 нм) та ПМР-спектроскопії (δ , м.ч. 1.85 (с, 3H)2.20 (с, 6H)3.05 (с, 6H)10.05 (с, 1H)11.95 (уш. с, 1H), а чистоту – методом ВЕРХ (час утримування 8,3 хв.). Досліджено хроматографічну поведінку синтезованої речовини в тонких шарах сорбенту та визначені умови, придатні для виявлення триацетилметформіну в екстрактах з біологічних рідин: хроматографічні пластинки Merck Silicagel F₂₅₄, система метанол-н-бутанол (60:40), проявник реактив Драгендорфа (межа виявлення 0,4 мкг). Розроблено ВЕРХ-методику кількісного визначення даної речовини із донорської сечі (RSD 7,4 %). Досліджено залежність ефективності вилучення триацетилметформіну з водної фази від природи органічного розчинника та рН середовища. Встановлено, що при рН 9-10 метиленхлоридом екстрагується до 92 % триацетилметформіну. На основі одержаних даних розроблено методику його ізолювання із сечі. Для очищення сечі від білків запропоновано використовувати кристалічний амоній сульфат, а для очищення від ліпофільних речовин – суміш гексан-толуен (1:1). Після дериватизації основної молекули препарату триацетилметформін тричі екстрагують метиленхлоридом, одержані екстракти об'єднують, центрифугують, надосадову рідину упарюють, сухий залишок очищують методом ТШХ (елюент метанол), одержаний елюат піддають дослідженням за виявленням та кількісним визначенням виділеної речовини розробленими методиками.