

МОЗ УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ  
ТА ПАТЕНТНО ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ  
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ  
ЛИСТ**

*про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за  
результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної  
діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони  
здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної  
академії медичних наук України призначену для практичного  
застосування у сфері охорони здоров'я*

**м. Київ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Український центр наукової медичної інформації**  
**та патентно-лицензійної роботи**  
**(Укрмедпатентінформ)**

# **ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№243 - 2017

Випуск 16 з проблеми  
«Фармація»  
Підстава Рішення ПК  
«Фармація»  
Протокол № 102 від 19.04.2017 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ  
СУДОВА ЕКСПЕРТИЗА

**ВИЗНАЧЕННЯ**  
**1-[2-(ДИМЕТИЛАМІНО)-1-(4-**  
**МЕТОКСИФЕНІЛ)ЕТИЛ]ЦИКЛОГЕКСАНОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ**  
**В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ**

**УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ**  
**МОЗ УКРАЇНИ**

А В Т О Р И

доц. БАЮРКА С. В.,  
доц. КАРПУШІНА С. А.,  
СІЧ І. В.

м. Київ

**Суть впровадження:** розробка умов ізолювання, виявлення та кількісного визначення 1-[2-(метиліаміно)-1-(4-метоксифеніл)етил]циклоексанолу гідрохлориду (Міжнародна непатентована назва, далі - МНН) в біологічному матеріалі при судово-токсикологічних дослідженнях.

Пропонується для впровадження в профільних закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних) інноваційна методика ізолювання, виявлення та кількісного визначення МНН в біологічному матеріалі при судово-токсикологічних дослідженнях.

**Актуальність.** МНН є одним з найбільш ефективних та доступних українським пацієнтам антидепресантів і використовується в терапії депресивних розладів середнього ступеню тяжкості. Зареєстровано ряд фатальних передозувань вказаним антидепресантом. Наведена в літературі методика ізолювання МНН з біологічного матеріалу ацетонітридом з подальшою очисткою екстрактів за допомогою ТФЕ та визначення препарату методом ГХ-МС передбачає використання високовартісного обладнання та матеріалів, які не завжди доступні для токсикологічної лабораторії. Попередні власні дослідження зі встановлення ступеню ізолювання МНН загальноприйнятими методами з використанням підкисленої води, підкисленого етанолу та ацетону свідчать про невисоку ефективність вказаних методів. Тому розробка ефективної і доступної методики ізолювання та визначення МНН в біологічному матеріалі для мети судово-токсикологічних досліджень є актуальною задачею.

Нами розроблена ефективна методика ізолювання МНН з біологічного матеріалу, яка базується на елюванні речовини, що визначається, в профільним розчинником хлороформом із зневодненої біологічної тканини та екстракційною очисткою елюату з використанням системи неводних розчинників *n*-гексан – ацетонітрил і наступним визначенням МНН методом обернено-фазної ВЕРХ з мультисхвильовим УФД.

Інформаційний лист складений за матеріалами НДР «Хіміко-токсикологічний аналіз біологічно активних речовин та лікарських засобів», номер державної реєстрації 0114U000958, 2014-2019 рр.

**Власна інноваційна методика ізолювання МНН з біологічного матеріалу.** До модельних проб печінки (5 г) додавали по 1 мл водних розчинів МНН, які містили 500 мкг препарату. Об'єкти залишали на добу при кімнатній температурі, а потім виділяли МНН за наступною

методикою. Нарядку модельної проби біологічного матеріалу переносили до ступки додавали потрібну кількість натрій сульфату безводного і розтирали до утворення однорідної сипкої маси.

Отриманий об'єкт переносили до скляної колонки діаметром 20 мм, в нижню частину якої заздалегідь, перед заповненням, вміщували невеликий ватний тампон. Через відкритий кран колонку заповнювали хлороформом за допомогою гумової труші до утворення «дзеркала» над поверхнею об'єкту завтовшки до 2 см. Кран закривали і над колонкою встановлювали ділильну лійку з хлороформом (50 мл). Через колонку пропускали хлороформ зі швидкістю 60–80 крапель за хвилину. Отримані елюати переносили до ділильної лійки і додавали 50 мл води, підлуженої 25 % розчином амоній гідроксиду до рН 8 і збовтували на протязі 5 хв. Після цього воронку залишали на 5 хв для розділення фаз, хлороформний шар відокремлювали, пропускаючи його через паперовий фільтр, який вміщував 1 г безводного натрій сульфату. Елюати збирали у порцелянові чашки і випарювали на водяній бані при температурі не вище, ніж 40 °С, або під струмом нітрогену до видалення органічного розчинника. Сухий залишок розчиняли в 10 мл *n*-гексана та проводили триразову екстракцію препарату ацетонітрилом по 5 мл кожного разу. Ацетонітрил випарювали на водяній бані при температурі не вище, ніж 40 °С, або під струмом нітрогену до видалення органічного розчинника, сухий залишок розчиняли в 5 мл хлороформу та кількісно переносили до мірної колби на 10 мл і доводили до позначки зазначеним розчинником. 5–10 мл хлороформного екстракту випарювали до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили смугою за допомогою скляного капіляру на лінію старту хроматографічної пластини з закріпленим шаром силікагелю (розмір пластинок 10x20 см). Поряд наносили 10 мкл розчину МНН-«свідка» в метанолі (1000 мкг/мл).

Хроматограми розвивали послідовно з використанням двох рухомих фаз: хлороформ і метанол – 25 % розчин амоній гідроксиду (100 : 1,5). Плямку МНН-«свідка» проявляли за допомогою реактива Драгендорфа у модифікації за Мун'є ( $R_f$  0,65 ± 0,03). МНН елюювали 5 мл метанола (ступінь елюювання складав 98,2 %), елюат випарювали і розчиняли в 1 мл метанола, відбирали 10 мкл розчину і досліджували на мікроколоночному рідинному хроматографі з мультихвильовим УФД.

*Умови аналізу елюатів методом ВЕРХ.* Колонка розміром 2x75 мм з оберненою фазою С 18; елюент А: 0,2 М літій перхлорат – 0,005 М перхлорна кислота, елюент Б: ацетонітрил, режим елюювання – градієнтний (від 5 % Б до 100 % Б за 4 хв, 100 % Б протягом 3 хв); швидкість подачі елюенту 100 мкл/хв; температура термостата колонки 40° С; детектор мультихвильовий УФ-спектрофотометричний.

Детектування проводили при 8 довжинах хвиль 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 нм

Ідентифікацію МНН здійснювали за часом утримування ( $t_r=17,81 \pm 0,08$  хв, RSD=0,20%,  $\epsilon=0,51\%$ ,  $P=95\%$ ,  $\nu=2$ ) і спектральними характеристиками  $R=S_2/S_{210}$ , які при зазначених вище довжинах хвиль становили відповідно  $1,71 \pm 0,07$ ;  $1,88 \pm 0,08$ ;  $0,169 \pm 0,002$ ;  $0,037 \pm 0,009$ ;  $0,100 \pm 0,007$ ;  $0,218 \pm 0,009$ ;  $0,005 \pm 0,004$  LOD=4 мкг/мл при  $\lambda=280$  нм

Кількісне визначення МНН проводили при  $\lambda_{\max}=280$  нм за залежністю площі піку від концентрації (мкг/мл) за рівнянням  $Y (1,61 \cdot 10^4 \pm 1 \cdot 10^6)X$  Лінійність спостерігали в межах концентрацій МНН 15,0-400 мкг/мл; LOQ=12,2 мкг/мл. Ефективність розробленої методики складала  $51 \pm 4\%$  МНН ( $n=5$ ;  $P=0,95$ )

За додатковою інформацією звертатись до авторів листа. Національний фармацевтичний університет, кафедра лікарської та аналітичної токсикології, доц. Баторка С. В., доц. Карпушина С. А., кафедра медичної хімії, Сич І. В.; тел. (0572) 67-91-92.

## Шановний колего!

Інформаційний лист с анотованим описом наукової (науково-технічної) продукції, що входить до Переліку наукової (науково-технічної) продукції призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Наказ МОЗ України та НАМН від 13.11.2013 №969/97 «Про удосконалення впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 05.12.2013 за № 2068/24600)

Інформаційний лист спрямований для використання керівниками структурних підрозділів (відповідного профілю) закладів охорони здоров'я України для моніторингу передових технологій діагностики та лікування з подальшим їх впровадженням у практику (Наказ МОЗ України від 14.03.2011 №142 «Про вдосконалення державної акредитації закладів охорони здоров'я»).