

# ЩОДО ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ МЕТОДІВ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ АРИПІПРАЗОЛУ

Шостопаль М.В.<sup>1</sup>, Кучер Т.В.<sup>2</sup>

Науковий керівник: Мерзлікін С.І.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup> Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,

Тернопіль, Україна

mari.shostopal.133@gmail.com

**Вступ.** Відповідно даних ВООЗ на даний час у світі нараховується понад 45 млн. хворих з психічними розладами. За статистикою в Україні 1,2 млн. населення (близько 3% населення) страждає на шизофренію. Для лікування цих патологічних станів сучасна терапевтична схема передбачає застосування типових та атипівих нейролептиків. Серед атипівих нейролептиків – це клозапін, оланзапін, сертиндол, арипіпразол, рисперидон та ін. Відповідно даних джерел діти, підлітки та молоді люди, які приймали атипіві нейролептики під час клінічних досліджень, мали суїцидальні думки та спроби самогубства. Також описані випадки самогубства (спроби або завершений суїцид) у пацієнтів на шизофренію, що приймали дані засоби. Ці обставини роблять актуальною розробку методів хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА) на лікарський засіб, що спричинив отруєння.

**Мета дослідження.** Метою досліджень є обґрунтування розробки методів ХТА арипіпразолу шляхом проведення інформаційного аналізу випадків побічних дій та отруєнь даним засобом, а також дослідження хроматографічної поведінки арипіпразолу в тонкому шарі сорбенту.

**Матеріали та методи.** Інформаційний аналіз випадків побічних дій та отруєнь арипіпразолом проведений за сайтами ehealthme.com та patientsville.com.

Для розробки методики виявлення арипіпразолу в біологічних об'єктах методом ТШХ застосовували хлороформний розчин препарату, одержаний з таблеток Арипразол 10 мг, виробник ТОВ «Фарма Старт», серія 07042019.

Експериментальні дослідження проводили на ВЕТШХ пластинках (силікагель 60 F<sub>254</sub>, розмір часток 5-7 мкм, носій – скло, виробник Естонія) розміром 10x10 см. Як рухомих фаз використовували системи розчинників: 1. Діетиламін-хлороформ-25% розчин амоніаку (80:10:5); 2. Метанол-25% розчин амоніаку (100:1,5); 3. Гексан-ацетон-25% розчин амоніаку (50:45:5). 4. Гексан-ацетон-діетиламін (50:20:2); 5. Ацетон-25% розчин амоніаку (100:1).

Методика хроматографування. Перед елюванням хроматографічні пластинки попередньо імпрегнують метанолом та активують у сушильній шафі

при температурі 110-120<sup>0</sup>С протягом 0,5 год. Хроматографування досліджуваних зразків проводять у герметичній камері об'ємом 500 см<sup>3</sup>, в яку вносять 50 мл елюенту. Камеру попередньо насичують парами елюенту протягом 0,5 год. На лінію старту хроматографічної пластинки скляним капіляром наносять від 5 до 20 мкл (по 5 мкг в пробі) відповідних робочих розчинів досліджуваної речовини. Пластинку поміщають у камеру із відповідною сумішшю розчинників та елюють. Коли фронт розчинників пройде відстань 8 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, висушують на повітрі при кімнатній температурі. Для детектування зон адсорбції арипіпразолу використовують реактив Драгендорфа.

**Отримані результати.** Арипіпразол – атипичний антипсихотичний препарат другого покоління. За механізмом фармакологічної дії – це частковий агоніст рецептора дофаміну D2, частковий агоніст рецептора 5-HT1A та антагоніст рецептора 5-HT2A. Арипіпразол випускається під різноманітними торговими назвами (Арипразол, Абізол, Абіліфай, Алембик, Амдоал, Арілентал, Аріпегіс) у різних лікарських формах: таблетки, розчин для перорального застосування та суспензії для ін'єкцій. Арипіпразол може викликати ряд побічних ефектів, зокрема: головний біль, безсоння, збудження, нервозність, непритомність, запаморочення, сонливість, рухові розлади, акатизію тощо. Відповідно проведеного інформаційного аналізу даних сайту ehealthme.com за період 2014–2018 рр. побічні ефекти арипіпразолу зареєстровано у 15810 пацієнтів, зокрема: збільшення ваги, тардивна дискінезія, акафазія, цукровий діабет, шизофренія, кома, психотичний розлад, паркінсонізм, астенія, самогубство, біль у животі, запаморочення, задишка, хвилювання, тривога. Деякі джерела наводять дані можливого погіршення психічного стану, пов'язаного з першим застосуванням арипіпразолу у пацієнтів, які вже отримували інші антипсихотичні препарати. Відповідно до даних сайту patientsville.com у зазначений період зареєстровано 10132 випадки побічних ефектів арипіпразолом, з них – 287 випадків завершених суїцидів, госпіталізовано 3391 пацієнт.

Незважаючи на впровадження у практику ХТА сучасних інструментальних методів аналізу, які є високочутливими та селективними, хроматографія у тонкому шарі сорбенту не втратила своєї актуальності завдяки доступності, нескладному апаратурному оснащенні та простоті виконання. Метод ТШХ є найбільш розповсюдженим методом аналізу лікарських речовин та їх метаболітів в біологічних об'єктах та на етапі скринінгу служить переважним джерелом інформації.

З метою розробки методів виявлення арипіпразолу в біологічних об'єктах, придатних для судово-токсикологічних досліджень, вивчено його

хроматографічну поведінку в тонкому шарі сорбенту. Хроматографічну рухливість арипіпразолу досліджували відповідно методології ТШХ-скринінгу лікарських речовин. З врахуванням його лужних властивостей та розчинності в органічних розчинниках, використовували загальні рухомі фази (системи 1–5), котрі, як правило, застосовуються у судово-токсикологічній практиці при отруєнні невідомою речовиною для встановлення можливого отруєння лікарською речовиною. Після елюювання пластинку обприскували реактивом Драгендорфа. Зони адсорбції арипіпразолу у тонкому шарі мали коричневе забарвлення. За одержаними результатами встановлено, що  $R_f$  арипіпразолу при елююванні у системі 1 становить 0,56; у системі 2 – 0,63; у системі 3 – 0,87; у системі 4 – 0,80 та у системі 5 – 0,90. Таким чином, системи 1 та 2 визначені як найбільш придатні для ХТА арипіпразолу.

**Висновки.** За результатами здійсненого інформаційного аналізу встановлено, що арипіпразол при застосуванні у терапевтичних дозах може викликати ряд побічних ефектів та застосовується для здійснення суїцидів з летальними наслідками. За результатами хроматографічних досліджень визначені умови, які можуть бути придатними для виявлення арипіпразолу в біологічних об'єктах. Таким чином, проведені дослідження обґрунтовують доцільність розробки методів, придатних для цілей судово-токсикологічних досліджень при отруєнні арипіпразолом.