

визначення триттіко виконували методом високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометричним детектором. Хроматографування проводили на хроматографі з використанням мікроколонки зі зворотньою фазою C_{18} (градієнтний режим елюювання). Як елюенти використовували: 0,2 М розчин літій перхлорату–0,005 М розчин кислоти перхлорної (елюент А), ацетонітрил (елюент Б); хроматографування проводили в режимі градієнтного елюювання: від 5% до 100% елюента Б протягом 4 хв, та 100% елюента Б протягом 3 хв.

Отримані результати. Метод ізолювання триттіко з крові було оптимізовано, враховуючи попередньо отримані результати з умов екстрагування препарату органічними розчинниками. Абсолютний час утримування триттіко становив $17,82 \pm 0,06$ хв. Препарат кількісно визначали при 250 нм за калібрувальним графіком залежності площі хроматографічного піку від концентрації (мкг/мл): $y = (1,74 \cdot 10^{-3} \pm 1 \cdot 10^{-5})x$. Лінійність спостерігали в межах концентрацій препарату 3,0–200 мкг/мл, межі виявлення (LOD) та кількісного визначення (LOQ) складала 0,9 мкг/мл та 2,6 мкг/мл відповідно. В наведених умовах з крові було виділено $48 \pm 3\%$ триттіко.

Висновки. Запропонована методика рекомендована для застосування при проведенні аналітичної діагностики отруень препаратами антидепресивної дії.

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ДИПІРИДАМОЛУ ЯК ОБ'ЄКТА СУДОВОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

Джабер А.В., Сич І.В., Сич І.А., Бевз О.В., Рахімова М.В., Перехода Л.О

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Національний науковий центр «Інститут судових експертиз ім. Засл. проф. М.С. Бокаріуса»,
Харків, Україна
sychigor@hniise.gov.ua

Вступ. Дипіридамол (2,2',2'',2'''-(4,8-di(piperidin-1-yl)pyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)bis(azanetriyl)tetraethanol – діюча речовина лікарського засобу, який зареєстрований та поширений на території України, а також широко використовується у медичній практиці у формі розчинів для ін'єкцій та таблетки під назвою «Дипіридамол» ("Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна; "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна, "Лубнифарм", Україна; СІМС СОЧ'ЄТА ІТАЛІАНА МЕДІЧІНАЛІ СКАНДІЧЧІ С.Р.Л., Італія). Ця речовина розширює коронарні судини, збільшує об'ємну швидкість коронарного кровотоку та покращує надходження кисню до міокарда. Дипіридамол підвищує толерантність міокарда до гіпоксії. У разі порушення кровообігу в головних коронарних судинах це покращує кровообіг у колатеральній судинній системі. Під його впливом також знижується загальний периферичний опір, дещо знижується системний артеріальний тиск, покращується мозковий кровообіг. Як похідне піримідину, дипіридамол є індуктором інтерферону і має моделюючий вплив на функціональну активність системи інтерферонів, збільшує зниження вироблення інтерферону альфа та гамма лейкоцитами крові.

За даними літератури, дипіридамол має певні токсичні властивості і у разі тривалого застосування або немедичного використання, тобто зловживання, препарат може накопичуватися в організмі. В деяких джерелах літератури описані випадки, коли його концентрація в організмі наближалася до токсичної та оскільки вона спричиняла негативні наслідки, даний лікарський засіб можна розглядати як речовий доказ, тобто як об'єкт судової

експертизи.

Мета дослідження. Розробити методики екстрагування, ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини дипіридамолу з таблетованих форм лікарського засобу «Дипіридамолу» як об'єкта криміналістичної судової експертизи.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети при проведенні науково-дослідної роботи нами були використані загально прийняті методи екстракції діючих речовин з таблетованих форм лікарського засобу «Дипіридамол».

Згідно рекомендацій наукової робочої групи для аналізу конфіскованих наркотиків (SWGDRUG) для ідентифікації речовини необхідно використання хоча б двох взаємозамінних аналітичних методів.

З метою подальшої розробки методів визначення дипіридамолу в об'єктах під час проведення криміналістичної судової експертизи нами був запропонований комплекс фізико-хімічних та інструментальних методів аналізу які широко застосовуються у фармацевтичному аналізі та включають в себе хроматографію у тонкому шарі сорбенту, інфрачервону спектроскопію та газову хроматографію з мас-селективним детектуванням.

Дипіридамол за хімічною структурою є похідним піримідину і являє собою жовтий кристалічний порошок, без запаху, легко розчинний в етанолі, розчинний в метанолі, крижаній оцтовій кислоті, мінеральних кислотах, хлороформі; важко розчинний у воді, ацетоні, бензолі, майже не розчинний в ефірі.

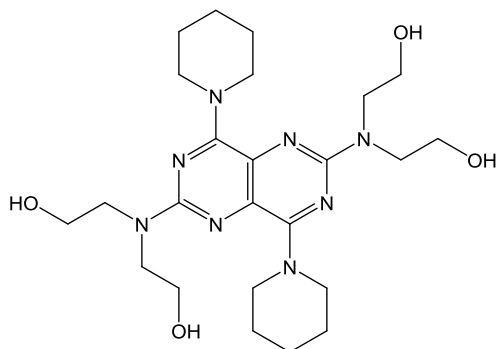


Рис. 1 Хімічна формула дипіридамолу

Дипіридамол є речовиною основного характеру (pK_a - 6.4) за рахунок наявних в його структурі аліфатичних і гетероциклічних атомів азоту; розчин має блакитно зелену флуоресценцію в УФ світлі.

Отримані результати. Дослідження методом ТШХ проводили у двох системах розчинників: 1) толуол-ацетон-етанол-25% розчин амоніаку (45:45:7:3); 2) ацетон. Результати показали, що значення R_f в обох системах розчинників задовільні. Кращий результат розділення речовин спостерігали у системі №1, тому вона була запропонована як перспективна для подальшої ідентифікації дипіридамолу в таблетованих лікарських формах.

Ідентифікацію дипіридамолу методом ІЧ-спектроскопії здійснювали на приладі ІЧ-Фур'є спектрометрі на середній ІЧ-ділянці, при довжині хвилі 2.5 до 20 мкм ($4000 - 500 \text{ cm}^{-1}$). При аналізі отриманої спектрограми, було встановлено, що ІЧ-спектр містить основні смуги поглинання: $1526, 1214, 1010, 1076, 1041, 1251 \text{ cm}^{-1}$, які характерні для дипіридамолу. Ідентифікацію дипіридамолу проводили шляхом співставлення ІЧ-спектра речовини з аналогічним спектром фармакопейного стандартного зразка.

Подальшу ідентифікацію дипіридамолу проводили методом газової хроматографії з мас-селективним детектуванням після екстракції хлороформом. Реєстрацію мас-спектрів проводили за повним іонним током (Scan), діапазон сканування m/z – 42-500, спектральні бази

– NIST 17, Wiley (11th Edition), SWGDRUGS 3.9. Як характеристичні іони для дипіридамолу були обрані сигнали ряду осколків з характерними масами з m/z - 504, 473, 429, 505, 221, 474, 84, 430, які є найбільш інтенсивними в мас-спектрі сполуки.

Висновки. В результаті проведених експериментальних досліджень нами були розроблені та апробовані методики екстракції та ідентифікації діючої речовини з лікарського засобу «Дипіридамол», які у подальшому можливо використовувати для ідентифікації та кількісного визначення дипіридамолу в зразках під час проведення судової експертизи із застосуванням методів фармацевтичного аналізу.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ АНАЛІТИЧНИХ АСПЕКТІВ ТОКСИКОЛОГІЇ МІЛНАЦИПРАНУ

Карпушина С.А., Баюрка С.В., Степаненко В.І.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
svitkrp@gmail.com

Вступ. Мілнаципран – антидепресивний препарат з групи селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну, яка відноситься до новітнього покоління тимолептичних засобів. Препарат застосовують у терапії великого депресивного розладу та тривожних станів. Він також рекомендований до використання в загальномедичній практиці для лікування депресій при больовому синдромі різного походження.

Мета дослідження. Обґрунтування необхідності розробки аналітичних аспектів токсикології мілнаципрану, що стосуються судово- та клініко-токсикологічних досліджень.

Матеріали та методи. Аналіз новітніх джерел наукової літератури з судової, клінічної та аналітичної токсикології з використанням мережі Internet, веб-сайтів PubMed, електронних каталогів бібліотек вищих медичних навчальних закладів.

Отримані результати. Перше фатальне передозування мілнаципраном зафіксовано в 2008 р. (L. Fanton та співавт., 2008), аналітична діагностика отруєння показала надзвичайно високі рівні мілнаципрану в крові, а також присутність у терапевтичних концентраціях флуоксетину, норфлуоксетину, сертраліну, спіраміцину, нордіазепаму та оксазепаму. Зареєстровано інші випадки летальних передозувань мілнаципраном при сумісному надходженні його з іншими антидепресантами та етанолом. Токсичні дози мілнаципрану, при надходженні яких *per os* спостерігали гострі отруєння, становили 4 г. Аналітичні аспекти токсикології мілнаципрану розроблені недостатньо. В літературі відсутні дані з кольорових експрес-тестів, ТШХ-скринінгу, УФ-спектрофотометрії відносно мілнаципрану. У переважній більшості біоаналітичних методів визначення вказаного антидепресанту застосовано рідинну хроматографію з мас-спектрометричним детектуванням після пробопідготовки за допомогою твердофазної екстракції та рідинної мікроекстракції. Вказані методи пов'язані з використанням високовартісного обладнання, яке не завжди доступне для вітчизняних судово-токсикологічних лабораторій.

Висновки. Таким чином, актуальним є систематичне хіміко-токсикологічне дослідження мілнаципрану на основі комплексу сучасних методів аналізу та пробопідготовки, які впроваджені до вітчизняної практики токсикологічних досліджень.