РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІТУ ПРОХЛОРПЕРАЗИНУ В БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТАХ

Коваленко В. С., Мерзлікін С. І.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Актуальність. Антипсихотики (або нейролептики) становлять значну групу психотропних засобів, які можуть стати причиною гострих отруєнь, у тому числі з летальними наслідками. Найчастіше це трапляється при перевищенні разової дози. Останнє може носити навмисний, в основному внаслідок суїциду, та випадковий характер – при недотриманні правил прийому лікарського препарату. Згідно статистики, кількість суїцидальних передозувань становить близько 18% [1].

У свою чергу це стимулює пошук та дослідження нових методів аналітичної діагностики випадків отруєнь нейролептичними засобами, зокрема фенотіазиновим похідним – прохлорперазином. Даний засіб має широке застосування як у монотерапії психічних порушень, так і в комбінаціях з іншими антипсихотиками. Відомо, що основним метаболітом похідних фенотіазину є відповідні S-оксиди.

Проте, незважаючи на численні хіміко-токсикологічні дослідження, що були проведені у цьому напрямку, питання визначення прохлорперазину в біологічних об'єктах за метаболітами на сьогодні вважається недостатньо опрацьованим.

Мета дослідження. Метою досліджень є розробка методики визначення S-оксиду прохлорперазину в сечі методом ВЕРХ, придатної для аналітичної діагностики гострих отруєнь даним засобом.

Методи дослідження. Для визначення S-оксиду прохлорперазину в сечі застосовували метод ВЕРХ. Досліження проводили на мікроколонковому рідинному хроматографі "Міліхром А-02" (Новосибірськ, АТ "Еконова") у зворотно-фазовому варіанті на сорбенті з прищепленою хімічно неполярною фазою – *Nucleosil*-100-5, *С*-18 (металева колонка розміром 2×75 мм). Як детектор застосовували *УФ*-спектрофотометр. Детектування виконували у діапазоні довжин хвиль 190-360 нм. Автоматичний відбір проб забезпечували запрограмованим автосамплером. Як елюент використовували 0,2 М розчин перхлорату літію з 0.01 М розчином кислоти фосфатної (pH 2.2) (А) та ацетонітрил (Б) (попередньо профільтрований крізь владипорівську мембрану МФА-МА-N-2 та дегазований), який подавали у градієнтному режимі від 2% до 100% ацетонітрилу (Б). Ідентифікацію *S*-оксиду прохлорперазину здійснювали за часом утримування.

Основні результати. *S*-оксид прохлорперазину одержували за відомою методикою [3] у співпраці з професором Блажеєвським М. Є. Для цього 0.6423 г (0.002 моль) прохлорперазину розчиняли у 5 мл води дистильованої, при перемішуванні додавали розчин пероксиацетатної кислоти (0.316 моль) до червоного забарвлення і залишали при кімнатній температурі на 15 хв. До

суміші додали 4 мл 0.19 М розчину натрій гідроксиду до pH 9 (утворення білої опалесценції). Далі проводили екстрагування у ділильній воронці за допомогою 50 мл діетилового ефіру. Відокремлені органічні фази об'єднували та випаровували до сухого залишку у потоці повітря, який потім розчиняли в етанолі. Вихід *S*-оксиду прохлорперазину становив 93%. Будову одержаної речовини встановлювали за температурою плавлення та даними ПМР-спектроскопії [3].

Моделювання гострого отруєння прохлорперазином здійснювали відповідно загальної практики експериментальної токсикології, а саме шляхом насичення 10 мл сечі 0.5 мл етилового розчину S-оксиду прохлорперазину, що містив 20 мкг досліджуваної речовини. Для ізолювання S-оксиду прохлорперазину до 10 мл модельної суміші сечі додавали 0,1 М розчин HCL до pH 2 і тричі екстрагували діетиловим ефіром порціями по 5 мл.

Ефірні витяги відділяли та в подальшому не досліджували. Водний шар підлужували 50% розчином натрію гідроксиду до pH 11 і тричі екстрагували хлороформом порціями по 10 мл (при утворенні стійких емульсій застосовували центрифугування протягом 5 хв. при 5000 об/хв). "Лужні" хлороформні вилучення об'єднували та фільтрували через паперовий фільтр "червона стрічка" з 1 г натрію сульфату безводного до мірної колби місткістю 25.0 мл, доводили об'єм хлороформом до позначки.

Одержаний екстракт досліджували методом ВЕРХ. Ідентифікацію *S*-оксиду прохлорперазину здійснювали за часом утримування (t_R), який становив 10,70 – 12,18 хв в межах більше двох порядків зміни концентрацій аналіту. Нижня межа визначуваної концентрації *S*-оксиду прохлорперазину $C_н$ становить 0,002 мкг у 2 мкл проби (n=5; P=0,95). Відносне стандартне відхилення середнього при визначенні *S*-оксиду прохлорперазину у розчині 2 мкг/мл не перевищує 2 % (n=5; P=0,95).

Висновки. Розроблена методика визначення прохлорперазину за продуктом метаболізму S-оксиду методом ВЕРХ в сечі може бути застосована для аналітичної діагностики гострих отруєнь даним лікарським засобом.

Список літератури

1. Симпозиум «острые отравления» / Ю. В. Думанский, Н. В. Кабанова, И. Е. Верхулецкий и др. // Медицина неотложных состояний. – 2012. – №5. – С. 121–132.

2. Turner L. K. Sulphoxides of the phenothiazine drugs: A study of their synthesis and detection in toxicology. Journal of the Forensic Science Society. – 1963. – №1 (4) – P. 39-49.

3. Cheng J., Wang C., Zhang F. Determination of chlorpromazine and its metabolites in pork by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry. Journal of Food Safety and Quality. – 2018. – №9 (10). – P. 2440-2445.