

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГАЛОПЕРИДОЛА В ЖЕЛЧИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

А. Б. Скорнякова, Д. С. Лазарян, М. Г. Цыбулина

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

В настоящее время в психиатрической практике широко применяется галоперидол как в монотерапии, так и в полинейролепсии в комбинации с нейролептиками, производными фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин), и антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин). В связи с этим нами разработаны методики изолирования галоперидола из желчи при комбинированных отравлениях с производными фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин) и антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин), их идентификации и количественного определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено, что наибольший выход исследуемых лекарственных веществ в процессе пробоподготовки достигается при проведении щелочного гидролиза. Данные методики отличаются экспрессностью, чувствительностью и хорошей воспроизводимостью, которые могут быть внедрены в практику работы судебно-химических и химико-токсикологических лабораторий.

ВВЕДЕНИЕ

Нейролептики галоперидол, производные фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин) и антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) применяются совместно в психиатрической практике для лечения различных форм шизофрении, маниакальных состояний, для профилактики суицидального поведения у лиц с пограничными расстройствами психики [1, 4, 5]. Наряду с положительным терапевтическим эффектом эти препараты при определенных условиях могут оказывать токсическое действие на организм человека ввиду их взаимного потенцирования [2, 3]. Отравления препаратами этой группы занимают 3—4 место среди отравлений лекарственными препаратами, а в психиатрической практике их удельный вес составляет примерно 15% [3].

При подозрении на отравление наркотическими средствами и психотропными веществами согласно приказу №161 от 24 апреля 2003 года «Об утверждении инструкции по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы» для проведения экспертных исследований в качестве биологической жидкости в обязательном порядке берется кровь, моча и желчь.

В литературе отсутствуют данные по химико-токсикологическому анализу галоперидола в смеси с производными фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин) и антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин) в извлечениях из желчи.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилась разработка методики изолирования галоперидола из желчи в смеси с производными фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин) и антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин), их идентификации и количественного определения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Нами было проведено изолирование изучаемых веществ из желчи с проводимым предварительным кислотным, щелочным гидролизом и без него. Выход изучаемых лекарственных веществ при использовании щелочного гидролиза оказался довольно высоким, поэтому в дальнейших исследованиях нами использовался данный вид гидролиза.

Методика изолирования изучаемых лекарственных веществ сводилась к следующему: модельные пробы желчи с изучаемыми лекарственными препаратами в минимальных, средних и максимальных терапевтических концентрациях (табл. 1) оставляли на сутки при комнатной температуре (18 °С). Через сутки к 5 мл модельной пробы желчи (в шести повторностях) добавляли 10% раствор натрия гидроксида до значения рН среды — 10 (0,5 мл).

Полученные смеси нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут с воздушным холодильником. После проведенного гидролиза смеси охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали трехкратно этилацетатом (по 20 мл) в течение 5 минут. Полученные органические извлечения выпаривали в токе теплого возду-

Модельные смеси исследуемых препаратов в 5 мл желчи

Комбинации лекарственных веществ	Минимальная терапевтическая концентрация (мкг)	Средняя терапевтическая концентрация (мкг)	Максимальная терапевтическая концентрация (мкг)
Галоперидол хлорпромазин	75 125	500 500	1000 5000
Галоперидол левомепромазин	75 125	500 500	1000 5000
Галоперидол имипрамин	75 150	500 1000	1000 1500
галоперидол амитриптилин	75 250	500 750	1000 1500

ха до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в 3 мл спирта этилового и хроматографировали на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» производства ЗАО «ЭкоНова» г. Новосибирск. Анализ проводили с использованием хроматографической колонки размером 2×75 мм, заполненной обращенно-фазовым сорбентом ProntoSil 120-5C18 AQ. **Подвижная фаза:** элюент А — 0,1% раствор кислоты трифторуксусной, элюент Б — ацетонитрил, скорость потока — 100 мкл/мин; аналитические длины волн — 240, 246, 250, 256 нм (длина волны детектирования галоперидола 246 нм, левомепромазина $\lambda = 250$ нм, хлорпромазина $\lambda = 256$ нм, амитриптилина $\lambda = 240$ нм, имипрамина $\lambda = 250$ нм), время измерения — 0,18 с; температура термостата колонки — 35 °С; градиент от 10% элюента Б до 80% за 30 минут; объем пробы — 10 мкл. Параллельно проводили контрольный опыт. Идентификацию осуществляли путем сравнения времен удерживания (галоперидол $t_{уд} = 16,8$ мин, хлорпромазин $t_{уд} = 19,7$ мин, левомепромазин $t_{уд} = 19,0$ мин, имипрамин $t_{уд} = 17,7$ мин, амитриптилин $t_{уд} = 18,2$ мин) и УФ-спектров поглощения исследуемых веществ и веществ-стандартов.

Массовую долю исследуемых веществ, изолируемых из модельных проб желчи, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_{исп} \cdot C_{ст} \cdot V}{S_{ст} \cdot a} \cdot 100\%,$$

где $S_{исп}$, $S_{ст}$ — площадь пика исследуемого вещества на хроматограмме испытуемого раствора и на

хроматограмме раствора рабочего стандартного образца; $C_{ст}$ — концентрация раствора рабочего стандартного образца анализируемого вещества, мкг/мл; a — количество анализируемого вещества в 5 мл желчи, мкг; V — объем спирта этилового, взятого для растворения сухого остатка.

Результаты количественного определения галоперидола, хлорпромазина, левомепромазина, амитриптилина и имипрамина в модельных пробах желчи представлены в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанные методики анализа галоперидола в смеси с производными фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин) и антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин) позволяют идентифицировать и определять их количественное содержание в модельных пробах желчи, содержащих минимальную, среднюю и максимальную терапевтические концентрации. Увеличение или понижение концентрации исследуемых лекарственных веществ в модельных пробах желчи не оказывает существенного влияния на степень их экстракции и относительную погрешность анализа.

Таким образом, разработанные методики изолирования, идентификации и количественного определения галоперидола в смеси с производными фенотиазина (хлорпромазин, левомепромазин) и с антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин) могут быть использованы в практике работы судебно-химических и химико-токсикологических лабораторий.

Таблица 2

Результаты количественного определения исследуемых лекарственных веществ в желчи (n=6)

Лекарственное вещество	Средний выход исследуемого вещества из желчи, в %					
	Минимальная терапевтическая концентрация	Метрологические характеристики	Средняя терапевтическая концентрация	Метрологические характеристики	Максимальная терапевтическая концентрация	Метрологические характеристики
Галоперидол	82.0	$\bar{Sx}=1.62$ $\Delta\bar{X}=4.1$ $\varepsilon=5.1\%$	89.3	$\bar{Sx}=0.97$ $\Delta\bar{X}=2.5$ $\varepsilon=2.8\%$	87.9	$\bar{Sx}=1.15$ $\Delta\bar{X}=2.9$ $\varepsilon=3.4\%$
Хлорпромазин	73.3	$\bar{Sx}=1.14$ $\Delta\bar{X}=2.9$ $\varepsilon=3.9\%$	86.6	$\bar{Sx}=1.22$ $\Delta\bar{X}=3.1$ $\varepsilon=3.6\%$	80.8	$\bar{Sx}=1.21$ $\Delta\bar{X}=3.1$ $\varepsilon=3.8\%$
Левомепромазин	68.9	$\bar{Sx}=0.76$ $\Delta\bar{X}=2.0$ $\varepsilon=2.8\%$	85.9	$\bar{Sx}=1.29$ $\Delta\bar{X}=3.3$ $\varepsilon=3.9\%$	78.1	$\bar{Sx}=0.44$ $\Delta\bar{X}=1.1$ $\varepsilon=1.5\%$
Амитриптилин	85.3	$\bar{Sx}=1.44$ $\Delta\bar{X}=3.7$ $\varepsilon=4.4\%$	80.2	$\bar{Sx}=0.77$ $\Delta\bar{X}=2.0$ $\varepsilon=2.5\%$	72.5	$\bar{Sx}=0.66$ $\Delta\bar{X}=1.7$ $\varepsilon=2.4\%$
Имипрамин	52.0	$\bar{Sx}=0.30$ $\Delta\bar{X}=0.8$ $\varepsilon=1.5\%$	78.3	$\bar{Sx}=1.14$ $\Delta\bar{X}=2.9$ $\varepsilon=3.8\%$	72.0	$\bar{Sx}=0.52$ $\Delta\bar{X}=1.4$ $\varepsilon=1.9\%$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий Г.Я. Лечение психически больных / Авруцкий Г.Я., Недуева А.А. — М.: 1988. — 528 с.
2. Балткайс Я.Я. Взаимодействие лекарственных веществ / Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. — М., 1991. — 152 с.
3. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьевой, Э.К. Цыбулькиной, и др. — СПб.: Интермедика, 1998. — Т.1. — 302 с.
4. Руководство по психиатрии: В 2 т. / Под ред. А. В. Снежневского — М.: Медицина, 1983. — 2 т.
5. Справочник по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского — М.: Медицина, 1985. — 416 с.