

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.