

УДК: 615.218.3:615.917

А.М. Лебедин, О.О. Маміна, З.І. Коваленко ВИВЧЕННЯ ТЕРМІНУ ЗБЕРІГАННЯ ХЛОРОПІРАМІНУ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ ПРИ ЙОГО ГНИТТІ

Національний фармацевтичний університет України

Лебедин А.М., Маміна О.О., Коваленко З.І. Вивчення терміну зберігання хлоропіраміну у біологічному матеріалі при його гнитті // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 129-131.

В результаті проведених досліджень встановлено, що екстракція хлоропіраміну з біологічного матеріалу спиртом етиловим, підкисленим кислотою оксалатною, дозволяє визначити - $35,2 \pm 4,5$ % речовини.

Вивчено термін зберігання хлоропіраміну в біологічному матеріалі при його гнитті. Через 21 день зберігання можна виявити 13,8 % хлоропіраміну; через 28 днів виявити хлоропірамін неможливо.

Ключові слова: хлоропірамін, ізолювання, спирт етиловий, термін зберігання, гнильний біологічний матеріал.

Лебедин А.Н., Маміна Е.А., Коваленко З.И. Изучение периода сохранения хлоропирамина в биологическом материале при его гниении // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 129-131.

В результате проведенных исследований установлено, что экстракция хлоропирамина из биологического материала спиртом этиловым, подкисленным кислотой щавелевой, позволяет определить - $35,2 \pm 4,5$ % вещества.

Изучено период сохранения хлоропирамина в биологическом материале при его гниении. Через 21 день сохранения можно определить 13,8 % хлоропирамина; через 28 дней определить хлоропирамин невозможно.

Ключевые слова: хлоропирамин, изолирование, спирт этиловый, период сохранения, загнивший биологический материал.

Lebedin A.M., Mamina O.O., Kovalenko Z.I. Study the term storage chloropyramine in biological material during its decay // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 129-131.

As a result of the studies found that the extraction Chloropyramine from biological material with ethanol, acidified with acid oxalate, allows to determine - $35,2 \pm 4,5$ % of the substance.

Studied the term storage of Chloropyramine in biological material during its decay. After 21 days of storage can be found 13,8% Chloropyramine; after 28 days to detect Chloropyramine impossible.

Key words: chloropyramine, isolation, ethyl alcohol, term storage, putrescent biological material.

Вступ. Одним з важливих напрямків проведення судово-токсикологічної експертизи є дослідження гнильних органів трупів або органів ексгумованих трупів на наявність у них речовин, які могли бути причиною отруєння.

Органічні речовини при гнитті біологічного матеріалу піддаються хімічним перетворенням, їх неможливо виявити в об'єктах дослідження. Лише незначна частина речовин зберігається в трупах без змін протягом тривалого часу, тому вивчення терміну зберігання досліджуваної речовини у біологічному матеріалі при його гнитті є актуальною проблемою [1].

Хлоропіраміну гідрохлорид (супрастин) – N-(2-піридил)-N-(*para*-хлорбензил)-N',N'-диметилетилендіаміну гідрохлорид – належить до групи антигістамінних препаратів, характеризується не лише фармакологічною дією, а й токсичними ефектами при передозуванні, самолікуванні, може спричинити інтоксикації організму і летальні наслідки [2,3]. Клінічна картина отруєнь хлоропіраміну гідрохлоридом та морфологічні зміни в організмі не завжди характерні і мають багато спільного з антигістамінними препаратами. Враховуючи ці дані, для проведення діа-

гностики отруєнь антигістамінними препаратами важливо застосовувати результати хіміко-токсикологічних досліджень. Дані щодо термінів зберігання хлоропіраміну у біологічному матеріалі у літературі відсутні.

Метою даної роботи є розробка методик ізолювання, очищення витяжок, кількісного визначення хлоропіраміну у біологічному матеріалі при його гнитті в залежності від терміну зберігання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та проблемної комісії «Фармація» АМН та МОЗ України за темою «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U000475).

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження використовували модельні суміші 10,0 г тканини печінки з 1000,0 мкг хлоропіраміну гідрохлориду, а також контрольні проби, які залишали на зберігання при температурі 5°C - 7, 14, 21 та 28 днів. Ізолювання хлоропіраміну виконували модифікованим методом Стаса-Отто - спиртом етиловим, підкисленим кислотою оксалат-

ною, рекомендованим для судово-токсикологічного аналізу біологічного матеріалу при його гнитті [1]. При модифікуванні метода Стаса-Отто для ізолювання хлоропіраміну було застосовано екстракцію досліджуваної речовини двома об'ємами хлороформу по 10 мл з водно-спиртової фази при рН 2,0-2,5 та 9,0-10,0; додаткове очищення хлороформних витяжок при застосуванні екстракції домішок гексаном та ТШХ-очищення.

Екстракцію хлоропіраміну спиртом проводили за розробленою методикою: до 10,0 г модельної суміші додавали 96% етанол до утворення дзеркальної поверхні над біологічним матеріалом, підкислювали 10% спиртовим розчином кислоти оксалатної до рН 2,0-2,5 за універсальним індикаторним папером та залишали на 24 год при постійному перемішуванні та контролі рН середовища. Після цього кислий спиртовий витяг зливали з біологічного матеріалу.

Настоювання біологічного матеріалу з новими порціями етилового спирту, підкисленого 10% спиртовим розчином кислоти оксалатної до рН 2,0-2,5, здійснювали ще 3 рази протягом доби.

Кислі спиртові витяжки об'єднували, переносили у порцелянову чашку та випаровували на водяній бані (при температурі не вище 40°C) до густоти сиропу. Сиропоподібну рідину обробляли 96% етанолом, додаючи його по краплях доти, поки білки не припиняли осаджуватися з витягів. Утворений осад відфільтровували, фільтр промивали етанолом. Фільтрат знову упарювали до густоти сиропу, як зазначено вище. Із сиропоподібного залишку домішки осаджували етиловим спиртом. Упарювання спиртових фільтратів і осадження домішок із сиропоподібної рідини здійснювали доти, доки домішки не припиняли осаджуватися при додаванні етилового спирту.

До очищеної таким чином кислої спиртової витяжки додавали 25 мл води очищеної, фільтрували в ділільну лійку та двічі екст-

рагували хлороформом по 10 мл. Кислу водно-спиртову витяжку підлужували 25% розчином аміаку до рН 9,0-10,0 за універсальним індикаторним папером та двічі екстрагували хлоропірамін-основу порціями хлороформу по 10 мл.

Хлороформні витяжки випаровували до сухого залишку, який розчиняли у 20,0 мл 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та екстрагували домішки гексаном тричі по 5,0 мл. Гексанові екстракти відкидали.

Очищені хлористоводневі розчини випаровували при кімнатній температурі до сухого залишку, який розчиняли в етанолі, після чого кількісно переносили в мірну колбу місткістю 5 мл, доводили до мітки етанолом та досліджували ТШХ-методом в умовах [4]: хроматографічні пластинки Сорбфіл ПСТХ-АФ-А, етилацетат-метанол-25% розчин аміаку (85:10:5). Проявник - реактив Драгендорфу в модифікації за Мунье (чутливість проявника -1-3 мкг речовини у пробі); $R_{f \text{ хлоропіраміну}} = 0,60-0,63$, домішки розташовані на лінії старту або на лінії фінішу.

Для кількісного визначення методом УФ-спектрофотометрії хлоропірамін-основу екстрагували із шару сорбенту 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої тричі по 5 мл та фільтрували через фільтр («червона стрічка»). Отриманий розчин упарювали на водяній бані до об'єму 2-3 мл, кількісно переносили в мірну колбу місткістю 5,0 мл та доводили до мітки розчинником.

Оптичну густину отриманого після очищення розчину визначали на спектрофотометрі СФ-46, кювета товщиною 10 мм; $\lambda_{\text{max}} = 312 \pm 2$ нм; розчин порівняння, отриманий з контрольного досліджу. Концентрацію хлоропіраміну в розчині (С, мкг/мл) розраховували за рівнянням лінійної залежності оптичної густини та його концентрації [5]: $C = -0,018 + 0,024 A$, де А – оптична густина розчину хлоропіраміну гідрохлориду; С – концентрація розчину хлоропіраміну гідрохлориду, мкг/мл. Результати наведені в табл.

Таблиця. Результати ізолювання хлоропіраміну спиртом етиловим, підкисленим кислотою оксалатною з тканини печінки (n = 5, P = 95%)

Метод кількісного визначення	Виділено хлоропіраміну, %	Метрологічні характеристики, %					
		\bar{X}	S ²	S	Sx	Δx	ε
УФ-спектрофотометричний	30,7 – 39,7	35,2	1,64	1,28	0,57	1,59	4,52

Встановлено, що за модифікованим методом Стаса-Отто можливо ізолювати 35,2 ± 4,5 % хлоропіраміну.

Дослідження терміну зберігання хлоропіраміну протягом 7, 14, 21 та 28 днів вико-

нували за наведеними вище методиками. Результати проведених досліджень наведено на рис. Встановлено, що через 21 день зберігання досліджуваної речовини при гнитті у печінці трупа можна виявити 13,8 % хлоро-

піраміну; через 28 днів зберігання виявити хлоропірамін неможливо.



Рис. Зберігання хлоропіраміну у печінці трупа при його гнитті: 1 – початковий вміст; 2 – через 7 днів; 3 – 14 днів; 4 – 21 день; 5 – 28 днів.

Розроблені методики можуть бути запропоновані для впровадження в практику роботи бюро судово-медичної експертизи, токсикологічних центрів.

Висновки: 1. В результаті проведених досліджень встановлено, що екстракція хлоропіраміну з біологічного матеріалу спиртом етиловим, підкисленим кислотою оксалатною, дозволяє визначити - $35,2 \pm 4,5$ % речовини.

2. Встановлено термін зберігання хлоропіраміну в біологічному матеріалі при його гнитті. Встановлено, що через 21 день зберігання досліджуваної речовини у печінці трупа при її гнитті можна виявити 13,8% хлоропіраміну; через 28 днів зберігання виявити хлоропірамін неможливо.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Загальні методи ізолювання отруйних та сильнотоксичних речовин із біологічного матеріалу: метод. рек. / **В.Г. Бурчинський, Ф.М. Кахановський, К.І. Кахановська, Т.В. Хохолєва.** – Одеса : Астропринт, 2010. – 44 с.
2. **Машковський М.Д.** Лекарственные средства – М.: ООО «Изд-во «Новая волна», 2010.– 1216 с.
3. **Clarke E.J.C.** Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material London: The Pharm.Press, electronic version, 2005.
4. Дослідження антигістамінних препаратів методом тонкошарової хроматографії / **О.О. Маміна, А.М. Лебедин, Є.Л. Бондаренко, Н.О. Шум** // XI збірка наукових праць «Питання судової медицини

та експертної практики», присвячена 90-річчю Донецької судово-медичної експертизи –Донецьк, 2013.- С.101-102.

5. **Лебедин А.М.** Вибір оптимальних умов аналізу хлоропіраміну методом УФ-спектрофотометрії, придатних для хіміко-токсикологічних досліджень / **А.М. Лебедин, О.О. Маміна, Л.І. Боряк** // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика - 2012.– Вип. 21. Кн.4. – С. 313-318.

Надійшла 26.02.2014 р.

Рецензент: проф.. *Л.В.Саченкова*