

**ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКТРОПРОПОКСИФЕНУ У БІОЛОГІЧНОМУ  
МАТЕРІАЛІ МЕТОДОМ ГАЗОРІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ****Ключові слова:** декстропропоксифен, газорідина хроматографія, гідроліз

З кожним роком в Україні збільшується вживання лікарських засобів з нелікувальною метою [3–5]. Одним з таких препаратів є комбінований анальгетик «Спазмолекс», до складу якого входить декстропропоксифену гідрохлорид [1]. Останній являє собою альфа-(+)-4-диметиламіно-1,2-дифеніл-3-метил-2-бутанолпропіонат та відноситься до наркотичних засобів [5]. Спазмолекс застосовують наркомани як для досягнення стану наркотичного сп'яніння, так і для купірування абстинентного синдрому, викликаного вживанням ацетильованого опію та трамадолу [2]. Тому існує необхідність у визначенні декстропропоксифену у біологічному матеріалі.

Одним із стандартних методів, прийнятих в аналітичній токсикології, є метод газорідинної хроматографії (ГРХ). Він є високоселективним, чутливим та достатньо експресним. Однак, стосовно декстропропоксифену, внаслідок термічної нестійкості останнього, його використання вважається проблематичним [7,8].

Метою даної роботи є розробка газохроматографічного методу виявлення та визначення декстропропоксифену у біологічному матеріалі за продуктами його попереднього гідролізу.

**Експериментальна частина**

Гідроліз декстропропоксифену проводили при температурі 100°C у таких умовах: водний розчин декстропропоксифену підкислювали 1М хлороводневою кислотою та витримували суміш протягом 70 хв на киплячій водяній бані. Для контролю ступеня гідролізу кожні 15 хв проводили відбір проб об'ємом 1 мл, які доводили розчином гідроксиду натрію до рН=9. Аміноспирт, що утворився, екстрагували 2 мл хлороформу та хроматографували. Залежність площі піку продукту гідролізу від часу гідролізу наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

*Динаміка перебігу кислотного гідролізу декстропропоксифену*

Час, хв	Площа піка	Ступінь перебігу гідролізу, %
0	0	0
15	8416	10
30	36186	43
45	64798	77
60	84153	100
70	84153	100

Як випливає з даних табл. 1, збільшення площі піка зупиняється через 1 год після початку гідролізу, що свідчить про його закінчення. Утворення 4-диметиламіно-1,2-дифеніл-3-метил-2-бутанолу в процесі гідролізу було підтверджено методом хромато-мас-спектрометрії.

**Умови проведення ГРХ-МС.** Дослідження проводили на газовому хроматографі «Agilent Technologies» 6890N з мас-селективним детектором «Agilent 5973 N» за таких умов: газ-носієй – гелій, інжектор з поділом потоку – поділ потоку 40:1, температура інжектора – 250°C, температура інтерфейсу – 280 °C, колонка капілярна HP-5MS (5 % дифеніл+95 % диметил- полісілоксан), довжина – 30 м, швидкість газу-носія – 1 мл/хв. Температура термостату – 150°C з утриманням 3 хв, потім підвищення температури до 280°C за 30°C/хв, утримання – 20 хв. Об'єм проби – 1мкл.

**Умови проведення ГРХ.** Дослідження проводили на газовому хроматографі «Shimadzu 2014» за таких умов: газ-носієй – гелій, режим інжектора – без поділу потоку, температура інжектора – 240°C, детектор ПД, температура – 260°C, колонка капілярна HP-5 (5% дифеніл+95% диметил- полісілоксан, довжина – 25 м, внутрішній діаметр – 0,2 мм, товщина плівки – 0,11 мм), швидкість газу-носія – 1 мл/хв. Температура термостата 150°C з утриманням 0,5 хв, потім підвищення температури зі швидкістю 10°C/хв до 250°C. Об'єм проби – 1мкл.

### Методика будови градууювального графіка

Готували розчини декстропропоксифену у воді з концентраціями 1,0; 5,0; 10,0; 25,0; 40,0; 50,0 мг/л. Отримані розчини піддавали гідролізу за наведеними нижче умовами: водний розчин декстропропоксифену підкислювали 1М хлороводневою кислотою та витримували суміш протягом 70 хв на киплячій водяній бані. Потім проводили відбір проб об'ємом 1 мл, які доводили розчином натрію гідроксиду до рН=9. Аміноспирт, що утворився, екстрагували 2 мл хлороформу та хроматографували. Отримані у результаті гідролізу розчини аміноспирту використовували в якості калібрувальних.

Встановлено, що вибрані умови хроматографування забезпечують добру селективність – час утримання декстропропоксифену та вихідного аміноспирту становить 9,2 та 7,5 хв відповідно.

При побудові градууювального графіка використовували залежність співвідношення площі піка (S) продукту гідролізу декстропропоксифену від концентрації (C, мг/л) декстропропоксифену, який піддавали гідролізу (рисунок). Отримані дані були оброблені методом найменших квадратів. При цьому було встановлено лінійність у дослідженому діапазоні від 1 мг/л до 50 мг/л, яка має вигляд:  $y = b \cdot x$ , отже

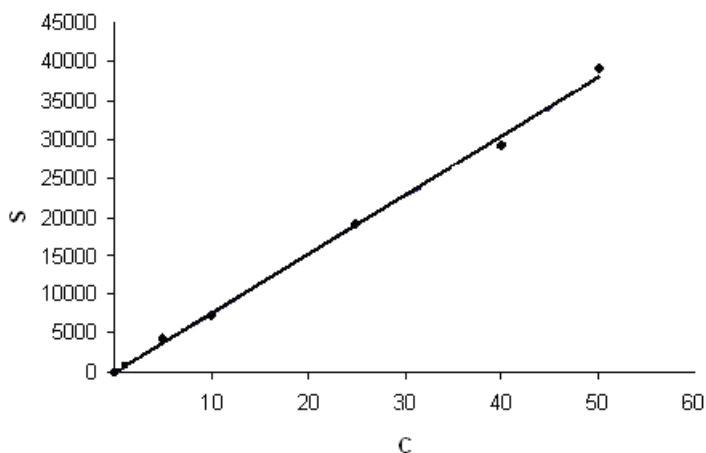
$$S = 759,99 \cdot x.$$

Метрологічні характеристики градууювальної залежності представлені у табл. 2.

**Таблиця 2**

Метрологічні характеристики градууювальної залежності висот піків від вмісту декстропропоксифену ( $n=30$ ;  $P=0,95$ )

Діапазони концентрацій	r	b	S <sub>0</sub>
1–50	0,9990	759,99	736,27



Градууювальний графік залежності площі піка (S) продукту гідролізу декстропропоксифену від концентрації (C, мг/л) декстропропоксифену, який піддавали гідролізу

Для визначення метрологічних характеристик методики готували три модельні розчини, що перекривали весь діапазон концентрацій – від мінімальних до летальних: 2,0 мг, 28,0 мг і 45,0 мг декстропропоксифену розчиняли в мірній колбі місткістю 100 мл, доводили до мітки ацетонітрилом та перемішували. 5 мл цього розчину переносили до мірної колби, місткістю 50 мл, та доводили до мітки трупною кров'ю, ретельно перемішували, після чого на добу поміщали до холодильника.

5 мл підготовленої крові вміщували у центрифужну пробірку і для осадження білків додавали 5 мл ацетонітрилу. Вміст пробірки перемішували, залишали стояти на 10 хв і потім центрифугували протягом 5 хв при 5000 об/хв. Для очищення цільових компонентів від ліпідів проводили екстракцію гексаном. Для цього до надосадової рідини додавали гексан у співвідношенні 1:5 (за об'ємом), струшували протягом 5 хв, після розділення шарів верхній гексановий шар відкидали, а нижній переносили до пробірки та екстрагували хлороформом (зокрема проби з ацетонітрилом). Хлороформні вилучення упарювали при кімнатній температурі до отримання сухого залишку, який розчиняли точно у 1 мл води та проводили гідроліз. Отримані продукти гідролізу хроматографували за наведених вище умов. Метрологічні характеристики методу наведені в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати кількісного визначення декстропропоксифену та метрологічні характеристики методики

Введено декстропропоксифену (мг/л)	Виявлено декстропропоксифену		Метрологічні характеристики
	мг/л	%	
2,0	0,81	41,50	$\bar{X}=43,19$ $S=2,17$ $S \bar{\sigma} = 1,25$ $\Delta \bar{X} = 5,39$ $\varepsilon = \pm 12,49\%$ $\underline{X} \pm \Delta \bar{X} = 43,19 \pm 5,39$
28,0	11,6	42,43	
45,0	18,74	45,64	

З отриманих даних випливає, що відносна похибка середнього результату при кількісному визначенні декстропропоксифену методом ГРХ не перевищує  $\pm 12,5\%$ .

### В и с н о в к и

1. Розроблено методику виявлення та визначення декстропропоксифену у біологічному матеріалі за продуктами його попереднього гідролізу методом ГРХ.

2. Розроблено методику пробопідготовки крові для визначення декстропропоксифену у біологічному матеріалі методом газорідної хроматографії. Встановлено, що відносна похибка середнього результату при кількісному визначенні декстропропоксифену методом ГРХ не перевищує  $\pm 12,5\%$ .

1. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с. Т.2, Л - 1339.

2. Кузьминов В. Н. Особенности зависимости от опиатов при злоупотреблении препаратами трамadol и «Спазмолекс» // Ліки України. – 2004. – Додаток № 9. – С. 147.

3. Лінський І. В., Голубчиков М. В., Мінко О. І. та інші. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні: Щорічний аналітичний огляд. – Харків, 2007. – Вип. 4. – 52 с.

5. Лінський І. В., Мінко О. І., Первомайський Е. Б. та інші. // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2007. – № 2. – С. 44–58.

6. Линский И. В., Минко А. И., Первомайский Э. Б. // Наркология. – 2005. – № 4. – С. 12–17.

7. Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Постанова Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770 « Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів».

8. H.R. Angelo, J.M. Christensen. // J.Chromatography A. – Vol.140. – Issue 3. – 1977. – P.280–283.

9. R.J. Flanagan, J.D. Ramsey, I. Jane. //Experimental Toxicology, – Vol. 3. – № 1. – 1984. – S.103–114.

Надійшла до редакції 26.05.2011.

Г.П.Петюнин, О.В.Хижниченко

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

**Ключевые слова:** декстропропоксифен, газожидкостная хроматография, гидролиз

Разработана методика обнаружения и определения декстропропоксифена в биологическом материале методом газожидкостной хроматографии.

G.P.Petyunin, O.V.Khizhnychenko

### DETERMINATION OF DEXTROPROPOXYPHENE IN BIOLOGICAL MATERIALS BY THE METHOD OF GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY

**Key words:** Dextropropoxyphene, gas-liquid chromatography (GC), hydrolysis

The technique of identification and determination of dextropropoxyphene in a biological material by the method gas-liquid chromatography is developed.