

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА РОЗДІЛЕННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЇХ СУМІСНІЙ НАЯВНОСТІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Ключові слова: антигістамінні препарати, високоєфективна рідинна хроматографія

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я алергічними хворобами вражено 15–30 % населення планети, тобто різні види алергії перебувають на одному рівні за розповсюдженням із серцево-судинними та онкологічними захворюваннями [1, 2].

У зв'язку з широким застосуванням антигістамінних препаратів у сучасній медичній практиці останніми роками відмічається істотне збільшення гострих отруєнь препаратами цієї групи. Серед антигістамінних засобів першого покоління найбільш часто використовують хлоропіраміну гідрохлорид (супрастин), дифенгідраміну гідрохлорид (димедрол), клемастину гідрофумарат (тавегіл), квіфенадин (фенкарол), ципрогептадину гідрохлорид (перитол) та мебгідролін (діазолін), які мають седативний і снодійний ефекти та можуть при зловживанні викликати токсикоманію, важку інтоксикацію організму та летальне враження при розвитку коматозного стану та паралічу дихального центра. Антигістамінні препарати другого (лоратадин) та третього покоління (цетиризину гідрохлорид) не мають седативної дії, але для засобів другого покоління характерний кардіотоксичний ефект [2–4].

Ураховуючи поширення отруєнь антигістамінними засобами при передозуванні та самолікуванні індивідуальними препаратами та їх сумішами, а також за наявності інших лікарських речовин та алкоголю вибір високочутливих та селективних методів їх дослідження є актуальною проблемою.

Серед сучасних методів аналізу для створення баз параметрів ідентифікації та розділення для масивів досліджуваних речовин у біологічних об'єктах за чутливістю та селективністю найбільш придатні хроматографічні методи – тонкошарова хроматографія (ТШХ) [5], високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [6].

Розроблені раніше методики ВЕРХ-аналізу антигістамінних препаратів характеризуються застосуванням різних умов хроматографування, які базуються на індивідуальних властивостях досліджуваних речовин [6, 7].

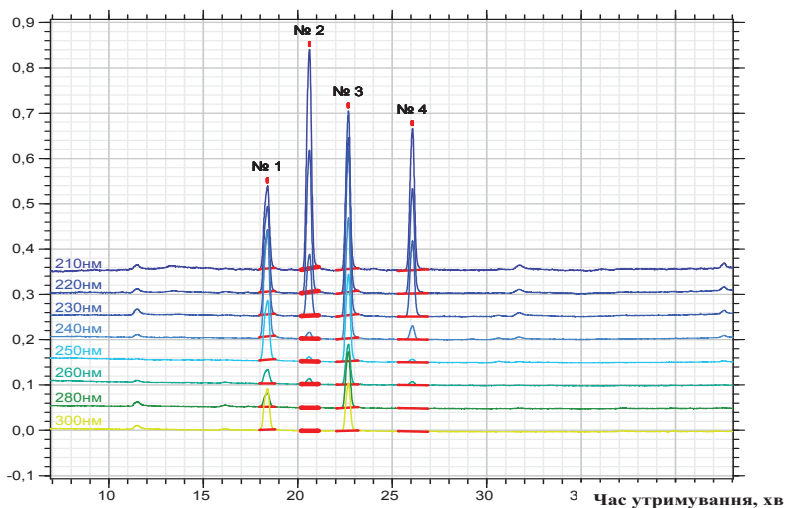
Метою даної роботи є ідентифікація антигістамінних препаратів та розділення їх сумішей за уніфікованою ВЕРХ-методикою, придатною для дослідження комбінованих отруєнь.

Експериментальна частина

Особливостями уніфікованої ВЕРХ-методики для дослідження лікарських засобів є хроматографування на мікроколоночному рідинному хроматографі «Міліхром А-02» (ЗАТ)«ЕкоНова» Новосибірськ, РФ) в умовах зворотно-фазного варіанту при застосуванні металеві колони з неполярним сорбентом «Prontosil 120-5C 18 AQ», 5 мкм; рухомої фази – суміші ацетонітрилу з буферним розчином (0,2 М розчин літію перхлорату у 0,005 М розчині кислоти хлорної); лінійного градієнта від елюенту А (5 % ацетонітрилу та 95 % буферного розчину) до елюенту Б (100 % ацетонітрилу) протягом 40 хв; оптимального рівня тиснення насосом 2,8 – 3,6 МПа, постійної швидкості елюювання рухомою фазою – 100 мкл/хв при температурі колони 40 °; об'єма проби для введення – 4 мкл; багатоканального детектування речовин за 8 довжинами хвиль від 210 до 300±1нм при використанні двопробного мультиспектрофотометра [8, 9].

За результатами ВЕРХ-досліджень антигістамінних препаратів та їх сумішей отримано симетричні піки (не менше ніж 5 хроматограм для кожного дослідження) (рисунок).

В.О.



Хроматографічне розділення суміші антигістамінних препаратів:

1 – супрастин (50,0 мкг/мл); 2 – димедрол (5,0 мкг/мл); 3 – перитол (70,0 мкг/мл); 4 – тавегіл (50,0 мкг/мл)

Для ідентифікації досліджуваних речовин використовували абсолютні параметри утримування (час і об'єм) та спектральні відношення (табл.1).

Встановлено, що параметри утримування димедролу та фенкаролу, а також цетиризину, лоратадину та перитолу близькі за значеннями, тому для отримання надійних результатів їх ідентифікації були застосовані відношення значень оптичної густини при довжинах хвиль – від 220 до 300 нм до значень оптичної густини при 210 нм.

Т а б л и ц я 1

Параметри утримування та спектральні відношення антигістамінних препаратів (n = 5)

Речовини	Параметри утримування речовин		Коефіцієнт симетрії	Коефіцієнт ємності, k'	Спектральні відношення						
	t _{абс} , хв	V _{абс} , мкл			A _{220 нм}	A _{230 нм}	A _{240 нм}	A _{250 нм}	A _{260 нм}	A _{280 нм}	A _{300 нм}
					A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}	A _{210 нм}
Супрастин	18,56 ± 0,03	1855,9	0,81	11,37	1,041	1,032	1,291	0,712	0,172	0,171	0,503
Димедрол	20,29 ± 0,02	2029,2	0,92	12,53	0,713	0,305	0,034	0,023	0,029	0,001	0,001
Фенкарол	20,26 ± 0,02	2026,4	1,01	12,51	0,634	0,255	0,041	0,022	0,027	0,001	0,001
Діазолін	21,18 ± 0,03	2117,5	0,89	13,12	1,151	0,717	0,141	0,089	0,147	0,239	0,047
Цетиризин	22,23 ± 0,02	2223,2	1,08	13,82	0,532	0,771	0,392	0,054	0,032	0,007	0,001
Лоратадин	22,45 ± 0,02	2245,1	1,21	13,97	0,617	0,441	0,424	0,409	0,363	0,373	0,268
Перитол	22,70 ± 0,02	2269,5	0,97	14,13	1,381	1,271	0,924	0,665	0,309	0,428	0,366
Тавегіл	26,00 ± 0,03	2600,2	1,03	16,33	0,741	0,536	0,096	0,023	0,027	0,005	0,003

Встановлено, що значення коефіцієнтів симетрії піків антигістамінних препаратів (0,81–1,21) не перевищували оптимальні значення 2,0–2,5; значення коефіцієнтів ємності (11,37–16,33) були не менше значень 0,5–2,0, що свідчило про придатність хроматографічної системи.

Для оцінки хроматографічного розділення антигістамінних препаратів при їх сумісній наявності розраховували селективність, коефіцієнти розділення піків [8, 9] (див. рисунок, табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Основні хроматографічні параметри розділення піків антигістамінних препаратів

Речовини	Селективність, α			Коефіцієнт розділення піків, R _s	Число теоретичних тарілок, n
Супрастин	-	-	-	-	1908
Димедрол	1,1 - α _{2,1}	-	-	2,04 - R _{s 2,1}	2281
Перитол	1,24 - α _{3,1}	1,13 - α _{3,2}	-	2,84 - R _{s 3,2}	2855
Тавегіл	4,96 - α _{4,1}	1,3 - α _{4,2}	1,16 - α _{4,3}	3,89 - R _{s 4,3}	3745

Встановлено, що практично для всіх речовин селективність та коефіцієнти розділення піків перевищують 1,0.

Отримані результати свідчать про придатність уніфікованих умов хроматографування для розділення багатокомпонентних сумішей токсичних речовин та можуть бути рекомендовані для впровадження у практику судово-токсикологічної експертизи.

В и с н о в к и

1. Проведено ідентифікацію антигістамінних препаратів та розділення їх сумішей при застосуванні уніфікованої ВЕРХ-методики.

2. Встановлено для ідентифікації речовин в умовах хроматографування параметри утримування, спектральні відношення, коефіцієнти симетрії та ємності; для оцінки хроматографічного розділення препаратів – селективність та коефіцієнти розділення піків.

3. Отримані результати свідчать про придатність уніфікованих ВЕРХ-умов для розділення багатокомпонентних сумішей токсичних речовин та можуть бути рекомендовані для впровадження у практику судово-токсикологічної експертизи.

1. Мурзина Э.А. //Внутрішня медицина. – 2008. – № 3. – С. 55–59.

2. Насекина Е.Ю. //Новая аптека. – 2007. – № 5. – С. 30–32.

3. Лукьянчук В.Д., Шпулина О.А. // Ринология. – 2007. – № 3. – С. 63–66.

4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства – М.: ООО «Изд-во «Новая волна», 2010.– 1216 с.

5. Альков Н.М., Кутловская Е.В. // Эколого-биолог. проблемы Волжского региона и Северного Прикаспия: Матер. 4 Всерос. науч. конф. – Астрахань, 2001. – С. 29.

6. Majors R.E. // LCGC. – 2008. – V. 26. – № 3. – P. 238–253.

7. Clarke E.J.C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material London: The Pharm.Press, electronic version, 2005.

8. Барам Г.И. Хроматограф “Миличром А-02“. Определение веществ с применением баз данных «ВЭЖХ-УФ». – Новосибирск: ЗАО Институт хроматографии, 2005. – 64 с.

9. Ковальська О.В., Безуглий П.О., Маміна О.О. // Укр.мед.альманах. – 2010. – Т. 13. – № 4. – С. 96–97.

Надійшла до редакції 21.07.2011.

А.Н.Лебедин, Е.А.Маміна

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И РАЗДЕЛЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ НАЛИЧИИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ключевые слова: антигистаминные препараты, высокоэффективная жидкостная хроматография

Проведено ідентифікацію антигістамінних препаратів та розділення при їх совместном наличии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Установлены параметры удерживания, спектральные отношения, коэффициенты симметрии, коэффициенты емкости, селективность и коэффициенты разделения веществ, которые свидетельствуют о пригодности хроматографической системы для анализа ядов. Результаты исследования могут быть рекомендованы для анализа биологического материала на антигистаминные препараты.

А.М.Лебедин, О.О.Маміна

THE IDENTIFICATION AND SEPARATION OF ANTIHISTAMINE PREPARATIONS IN THEIR JOINT PRESENCE BY HIGHLY-EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD

Key words: antihistamine preparations, Highly-effective liquid chromatography method

S U M M A R Y

The identification of antihistamine preparations and separation in their joint presence by Highly-effective liquid chromatography method has been conducted.

The parameters of retention, spectral ratios, symmetry coefficients, distribution coefficients, selection and coefficients separation of substances, which have been evidenced about suitable of chromatographic system for analysis of poisons, were determined. The results of investigation may be recommended for analysis biological material on antihistamine preparations.