

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОБНАРУЖЕНИЯ РИСПЕРИДОНА, ОЛАНЗАПИНА, СЕРТИНДОЛА, АБИЛИФАЯ И ГАЛОПЕРИДОЛА В СМЕСИ

Сенченко С.П.<sup>1</sup>, Демченко Ю.В.<sup>1</sup>, Ремезова И.П.<sup>1</sup>, Лазарян Д.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский медицинский университет» Минздрава РФ, Пятигорск, Россия, (375500, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: irinaremezova@rambler.ru

«Атипичные» нейролептики за рубежом применяются чаще, чем традиционные препараты при лечении шизофрении, несмотря на их высокую стоимость. Обычно назначается классический нейролептик в инъекционной лекарственной форме с одновременным назначением «атипичного» антипсихотика в пероральной лекарственной форме. Поэтому при возникновении отравлений в биологических жидкостях какое-то время может обнаруживаться несколько нейролептиков одновременно. Для установления точного диагноза отравления необходимо разработать методику их обнаружения при совместном присутствии. Целью настоящего исследования явилась разработка методики обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола в растворах для последующего применения в химико-токсикологическом анализе. Нами были разработаны методики обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола в растворе методом УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ. Обнаружить рисперидон, оланзапин, сертиндол, абилифай и галоперидол при совместном присутствии в растворе методом УФ-спектрофотометрии не представляется возможным, так как наблюдается наложение полос поглощения при анализе смеси. При использовании метода ВЭЖХ наблюдаются неразделенные пики при анализе смеси, что приведет к искажению результатов и их интерпретации при химико-токсикологическом исследовании. Нами была исследована возможность обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола методом капиллярного электрофореза, которая позволяет разделить компоненты между собой. Методика будет использоваться нами при разработке схемы химико-токсикологического анализа изучаемых веществ в биологических жидкостях.

Ключевые слова: атипичные нейролептики, отравления, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ, капиллярный электрофорез.

## DEVELOPMENT OF METHODS OF DETECTION RISPERIDONE, OLANZAPINE, SERTINDOLE, ABILIFY AND HALOPERIDOL IN THE MIX

Senchenko S.P.<sup>1</sup>, Demchenko Y.V.<sup>1</sup>, Remezova I.P.<sup>1</sup>, Lazarian D.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the «Volgograd state medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russian (375500, Pyatigorsk, Kalinina str.-11), e-mail: irinaremezova@rambler.ru

"Atypical" antipsychotics abroad are used more often than traditional drugs in the treatment of schizophrenia, despite their high cost. Typically assigned classic neuroleptick in injectable dosage form with simultaneous appointment of "atypical" antipsychotic in oral dosage form. Therefore, when you encounter poisoning in biological liquid-level positions for some time, you might find a few doses at a time. For an accurate diagnosis of poisoning it is necessary to develop a method of detection in the joint presence according. The purpose of this study was to develop detection techniques risperidone, olanzapine, sertindole, abilify and haloperidol in the solutions for later use in chemical and toxicological analysis. We have developed methods of detection of risperidone, olanzapine, sertindole, abilify and haloperidol in solution by UV - spectrophotometry and HPLC. Discover risperidone, olanzapine, sertindole, abilify and haloperidol in the presence in solution by UV - spectrophotometry is not possible, as there are overlapping absorption bands in the analysis of mixtures. When using the method of HPLC observed nerasta by peaks in the analysis of the mixture, which will lead to distortion of results and their interpretation in chemical and toxicological. We investigated the possibility of detecting risperidone, olanzapine, sertindole, abilify and haloperidol by capillary electrophoresis, which allows you to share components between them. The methodology will be used by us in the scheme of the chemical and toxicological analysis of the studied substances in biological fluids.

Keywords: atypical antipsychotics, poisoning, UV-spectrophotometry, HPLC, capillary electrophoresis.

«Атипичные» нейролептики – препараты нового поколения, к которым в настоящее время относят клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол, абалифай и некоторые другие [1; 2]. «Атипичные» нейролептики позволяют решить три задачи: преодолеть терапевтическую резистентность, уменьшить выраженность экстрапирамидных симптомов и негативной симптоматики, на которые традиционные препараты влияют слабо. Дозы препаратов подбираются индивидуально.

При переходе с терапии типичным нейролептиком на «атипичный» обычно проводят постепенную отмену старых препаратов с «наложением» по времени новой терапии. Однако, с другой стороны, и это отмечается многими авторами, в клинической практике порог доз, за которым могут развиваться двигательные расстройства, минимален, т.е. повышение дозы на 1-2 мг выше терапевтической уже может вызвать развитие патологии [3]. Обычно назначается классический нейролептик в инъекционной лекарственной форме с одновременным назначением «атипичного» антипсихотика в пероральной лекарственной форме. Клиническим основанием для этого является предположение о более быстром достижении седативного и антипсихотического эффектов при парентеральном введении нейролептика.

Поэтому при возникновении отравлений в биологических жидкостях какое-то время может обнаруживаться несколько нейролептиков одновременно. Для установления точного диагноза отравления необходимо разработать методику их обнаружения при совместном присутствии.

**Целью** настоящего исследования явилась разработка методики обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абалифая и галоперидола в растворах для последующего применения в химико-токсикологическом анализе.

**Материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение.** В структурах рисперидона, оланзапина, сертиндола, абалифая и галоперидола наблюдаются сложные сопряженные системы, что позволяет использовать метод УФ-спектрофотометрии для их анализа. Так, УФ-спектр рисперидона обусловлен влиянием сопряженных связей в кольце бензизоксазола, сертиндола - бензольного, индольного и имидазолидинового колец, оланзапина - дибензодиазепинового и пиперазинового колец, абалифая – бензольного и хинолинового колец, галоперидола – фенильных радикалов.

Нами были разработаны методики обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абалифая и галоперидола в растворах методом УФ-спектрофотометрии [4-8]. Для этого готовили растворы в 96%-ном этаноле с концентрацией вещества, указанной в таблице 1. Спектры полученных растворов регистрировали в области 200-300 нм на спектрофотометре СФ-56 при длине рабочего слоя 1 см. Условия обнаружения рисперидона, оланзапина,

сертиндола, абилифая и галоперидола в растворах методом прямой УФ-спектрофотометрии представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Условия обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола методом УФ-спектрофотометрии

Название вещества	Концентрация раствора, мг/мл	$\lambda_{\max}$ , нм	$\lambda_{\min}$ , нм
Рисперидон	0,05	238±2, 275±2	253±2
Сертиндол	0,02	225±2 и 260±2	243±2
Оланзапин	0,01	230±2 и 275±2	255±2
Абилифай	0,002 0,02	210±2 245±2	-
Галоперидол	0,01	255±2	-

Спектр рисперидона, сертиндола, оланзапина характеризуется наличием максимумов и минимумов, абилифая и галоперидола – только максимумов. Как видно из представленных данных, обнаружить рисперидон, оланзапин, сертиндол, абилифай и галоперидол при совместном присутствии в одном растворе методом прямой УФ-спектрофотометрии не представляется возможным, так как наблюдается наложение полос поглощения при анализе смеси, что приведет к искажению результатов и их интерпретации при химико-токсикологическом исследовании.

Нами исследована возможность использования метода ВЭЖХ для анализа смеси рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола, так как существенным отличием хроматографических методов, к которым относится ВЭЖХ, от других физико-химических методов анализа является возможность разделения близких по свойствам веществ.

Нами разработаны методики обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола в растворе методом ВЭЖХ [6; 8; 9]. Для обнаружения изучаемых веществ использовали хроматограф «Миллихром А-02». Условия обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

Условия обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола методом ВЭЖХ

Названи	Концен	Скор	Вре	Темп	Обье	Элю	Длин	Время	Время
---------	--------	------	-----	------	------	-----	------	-------	-------

вещество	концентрация, мг/мл	скорость потока, мкл/мин	вязкость, мПа·с	температура термостата колонки, °С	объем пробы, мкл	эффективность, %	амплитуда волны, нм	удерживания основного пика, мин	удерживания минорных пиков, мин
Рисперидон	0,16	100	15	35	10	20-80	238	7,85	9,84; 10,91; 13,14
Сертиндол	0,16	100	15	20	5	10-90	230	12	-
Оланзапин	0,5	100	15	20	2	10-90	270	7,75	8,86; 9,95; 11,02
Абилифай	1	200	15	20	10	20-80	260	11,5	13,26; 14,07
Галоперидол	0,2	100	15	20	5	10-90	255	8,82	-

При изучении условий обнаружения каждого вещества в растворе нами не использовались подвижные фазы с объемной долей органического растворителя более 80% для исключения нормально-фазовых взаимодействий, затрудняющих дальнейшее регулирование состава подвижной фазы. Объемная доля растворителя менее 10% приводила к функциональной неустойчивости подвижной фазы и невозможности времен удерживания. Полученные хроматограммы характеризовались временами удерживания основных пиков изучаемых веществ. На хроматограммах рисперидона, оланзапина и абилифая присутствовали минорные пики.

Разработанные методики обнаружения изучаемых веществ методом ВЭЖХ могут применяться для двух или трех компонентов при совместном присутствии. Подобрать оптимальные условия, при которых можно было бы обнаружить рисперидон, оланзапин, сертиндол, абилифай и галоперидол при совместном присутствии всех изучаемых веществ, в растворе методом ВЭЖХ не представляется возможным, так как наблюдаются неразделенные пики при анализе смеси, что приведет к искажению результатов и их интерпретации при химико-токсикологическом исследовании.

Нами было исследована возможность обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола методом капиллярного электрофореза. В отличие от разделения смеси методом ВЭЖХ, который использует в качестве ограниченного пространства, где происходит разделение, колонку - разделение смеси методом капиллярного электрофореза ослабляет такие факторы, как диффузионные, сорбционные, конвекционные, гравитационные и т.д., благодаря чему достигается высокая эффективность разделения.

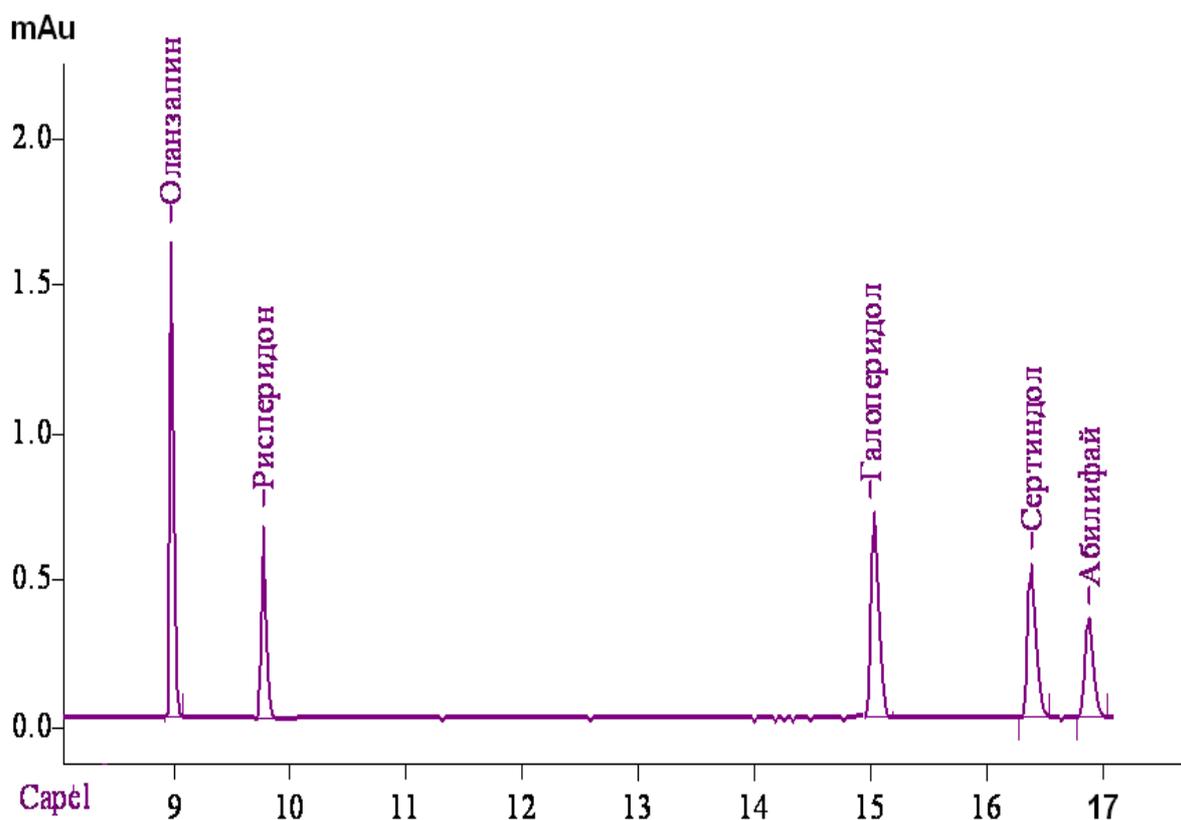
При анализе были выбраны следующие параметры приготовления раствора ведущего электролита: 0,78 г натрия гидрофосфата помещали в мерную колбу на 100 мл, растворяли в 90 мл воды очищенной, добавляли кислоту фосфорную до pH 2,5, раствор доводили водой до метки. Режим ввода пробы: 30 мбар/сек 5 сек, напряжение + 25 кВ, сила тока: 68 мА. Анализ проводился на приборе «Капель 103 Р». Использовался капилляр с длиной 65 см, эффективная длина капилляра - 55 см, диаметр капилляра 50 мкм. Регистрация электрофореграмм проходила при фиксированной длине волны 254 нм. Полученные качественные характеристики изучаемых веществ представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

Условия обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола методом капиллярного электрофореза

Название вещества	Концентрация, мг/мл	Время миграции, мин
Рисперидон	0,16	9,75
Сертиндол	0,16	16,4
Оланзапин	0,5	9,08
Абилифай	1	16,87
Галоперидол	0,2	15,13

Полученная электрофореграмма представлена на рисунке 1.



*Рис. 1. Электрофореграмма смеси рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола*

Полученная хроматограмма свидетельствует о том, что наблюдается разделение рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола в смеси без дополнительных операций для их разделения, что может использоваться в последующем при разработке схемы химико-токсикологического анализа изучаемых веществ.

### **Вывод**

Метод капиллярного электрофореза позволяет обнаружить рисперидон, оланзапин, сертиндол, абилифай и галоперидол в смеси, что будет использоваться нами при разработке схемы химико-токсикологического анализа изучаемых веществ в биологических жидкостях.

### **Список литературы**

1. Джибсон М.Д. Сравнение эффективности атипичных антипсихотиков первой линии: отсутствие значимых различий в эффективности рисперидона, оланзапина, кветиапина, зипразидона, арипипразола / М.Д. Джибсон, Р. Тэндон // Русский медицинский журнал. - 2007. - № 24. - С. 1855-1859.
2. Лазарян Д.С. Использование хроматографических и спектрофотометрических методов в химико-токсикологическом анализе вещественных доказательств небиологического происхождения, содержащих рисперидон, клозапин, сертиндол / Д.С. Лазарян, И.П. Ремезова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2013. - № 3. - С. 31-36.
3. Маляров С.А. Чем должен руководствоваться врач при назначении комбинированной антипсихотической терапии? [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.health-ua.org/archives/health/738.html> (дата обращения: 22.06.12).
4. Разработка методики анализа рисперидона, оланзапина, сертиндола и арипипразола в таблетках с использованием ВЭЖХ и ее валидация / И.П. Ремезова, Д.С. Лазарян, М.В. Сварыч и др. // Интер-медикал. Серия: Медицинские науки. Фармацевтические науки. Ветеринарные науки. Биологические науки. - 2014. - № 1. - С. 102-108.
5. Разработка методик обнаружения некоторых атипичных нейролептиков для целей химико-токсикологического анализа / И.П. Ремезова, Д.С. Лазарян, Т.И. Максименко и др. // Фармация и фармакология. - 2014. - № 6 (7). - С. 54-59.
6. Разработка спектрофотометрической методики анализа клозапина и ее валидация / И.П. Ремезова, Т.И. Максименко, О.В. Пиличева и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. - Пятигорск, 2011. - Вып. 66. - С. 448-450.

7. Ремезова И.П. Разработка спектрофотометрической методики анализа рисперидона в таблетках и ее валидация // Вестник РУДН. Серия: Медицина. - 2010. - № 4. - С. 432-436.
8. Рыбасова А.С. Изучение изолирования арипипразола из растворов / А.С. Рыбасова, Т.И. Максименко, И.П. Ремезова // Международный журнал экспериментального образования. - 2014. - № 5, ч. 2. - С. 145-146.
9. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia / M. Cambell, P.I. Young, J.M. Smith et al. // British Journal of Clinical Pharmacology. - 2000. - № 6. - P. 432-438.

**Рецензенты:**

Оганесян Э.Т., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии  
Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский  
медицинский университет» Минздрава РФ, г. Пятигорск;

Коновалов Д.А., д.фарм.н., заместитель директора по науке, заведующий кафедрой  
фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ГБОУ ВПО  
«Волгоградский медицинский университет» Минздрава РФ, г. Пятигорск.