

15. Краснюк, И.И. Фармацевтическая технология (технология лекарственных форм): Учебник для вузов / под. ред. И.И. Краснюк, Г.В. Михайловой. — М.: Издательский центр «Академия», 2005.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра фармацевтической технологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-13

Бычковская Т.В.

Поступила 08.10.2009 г.

Н.Д. Яранцева, А.И. Жебентяев

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ 10-
АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИА-
ЗИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ**

Витебский государственный
медицинский университет

***В статье приводятся способы про-
боподготовки, обнаружения и количест-
венного определения лекарственных ве-
ществ группы производных фенотиазина
методом высокоэффективной жидко-
стной хроматографии (ВЭЖХ).***

***Ключевые слова: производные фе-
нотиазина, метаболиты, ВЭЖХ, жид-
кость - жидкостная экстракция, твер-
дофазная экстракция.***

ВВЕДЕНИЕ

После обнаружения фармакологи-
ческой активности N-замещенных произ-
водных фенотиазина (ФНТ) было синтези-
ровано большое число веществ, обладаю-
щих нейролептическим, противогистамин-
ным, холинолитическим, седативным и
антиаритмическим действием.

В фармацевтической практике ак-
тивно используются следующие лекарст-
венные средства: алимемазин (терален,
Франция); левомепромазин (тизерцин,
Венгрия); промазин (пропазин, Россия);
хлорпромазин (аминазин, Россия); мето-
феназин (френолон, Венгрия); перфеназин
(этаперазин, Россия); прохлорпеназин (ме-
теразин, Россия); тиопроперазин (мажеп-
тил, Франция); трифлуоперазин (стелазин,
Великобритания); флупентиксол (флуан-
ксол, Дания); флуфеназин (миренил,
Польша; модитен, Великобритания); про-
линат, Индия; перициазин (неулептил,
Франция, Индия); пипотиазин (пипортил,
Франция); тиоридазин (меллерил, Швей-
цария, Турция); сонапакс, Польша; тиода-
зин и тиорил, Индия [1].

Производные фенотиазинового ря-
да, так же как и другие психотропные, ан-
тигистаминные и сердечно-сосудистые
средства, кроме собственно терапевтиче-
ского эффекта, проявляют побочное и ток-
сическое действие. Особое внимание вы-
зывает выраженное фотосенсибилизи-
рующее действие производных фенотиа-
зина. Отравления производными фенотиа-
зина (бытовые и суицидальные, медицин-
ские ошибки) нередко приводят к леталь-
ным исходам.

Описано большое количество от-
равлений этими соединениями, нередко в
сочетании с другими лекарственными ве-
ществами (барбитуратами, производными
изоникотиновой кислоты, имизинном, анти-
биотиками, инсулином и др.) [2].

**ФАРМАКОКИНЕТИКА. МЕТАБОЛИЗМ
И ВЫВЕДЕНИЕ ИЗ ОРГАНИЗМА**

Фармакокинетика 10-алкил-
производных ФНТ достаточно сложная.
Максимальный уровень лекарственного
вещества в плазме крови при пероральном
приеме отмечается в среднем через 2–4 ча-
са после приема внутрь. При парентераль-
ном введении всасывание производных
ФНТ происходит быстрее и более полно.
При внутримышечном введении терапев-
тический эффект наблюдается через 15–20
минут, а максимальный эффект – через 30–
60 минут. При внутривенном введении те-

рапевтический эффект отмечается через 5–6 минут, а максимальный терапевтический эффект – через 20–30 минут [3].

Производные ФНТ связываются с белками плазмы крови в высокой степени (85–90 %). Как правило, они быстро выводятся из кровеносной системы и неравномерно накапливаются в различных органах. Легко проникают через гематоэнцефалический барьер и могут достигать высоких концентраций в ткани мозга. Концентрация ФНТ в мозге выше, чем в плазме крови. Интенсивно метаболизируются в печени. Часть метаболитов – активные. Выводятся почками и с желчью. Период полувыведения типичных производных ФНТ составляет от 18 до 40 часов [4].

Большинство производных ФНТ метаболизируются в печени до деметилированных и гидроксильированных форм. Они обладают большей водорастворимостью, чем исходные соединения, и легче выводятся почками из организма. Гидроксильированные соединения в дальнейшем метаболизируются преимущественно путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Многие из гидроксильированных и деметилированных метаболитов фенотиазинов обладают способностью блокировать дофаминовые рецепторы.

Метаболизм аминазина довольно сложный. При его биотрансформации образуется около 150 метаболитов, из которых лишь 20 идентифицированы [5]. При метаболизме происходит гидроксильирование, сульфокисление, N-деметилирование, разрыв боковой цепи и другие изменения в молекулах аминазина. По литературным данным, до настоящего времени выделено около 20 метаболитов аминазина. Главными метаболитами аминазина у человека являются: 7-оксипроизводное, десмонометиламиназин и соответствующие сульфоксиды указанных метаболитов [4]. Перечисленные выше метаболиты выделяются с мочой. Некоторое их количество выделяется с мочой в виде конъюгатов с сульфатами и глюкуроновой кислотой. За сутки выводится около 20% принятой дозы хлорпромазина. С мочой выделяется и часть неизмененного аминазина (1-6%). В моче был

найден еще ряд метаболитов, которые до сих пор не идентифицированы. Следы метаболитов аминазина можно обнаружить в моче через 12 и более месяцев после прекращения лечения [6].

ПРОБОПОДГОТОВКА И ВЭЖХ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ 10-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

Хроматографические методы анализа биообъектов, как правило, требуют пробоподготовки. Подготовка образца к анализу проводится различными способами (жидкость – жидкостная экстракция, твердофазная экстракция).

Авторы [7] изолировали 83% хлорпромазина из печени и почек экстракцией подщелоченным эфиром. 90% промазина можно выделить из человеческой плазмы методом жидкость-жидкостной экстракции смесью пентан: 2-пропанол (98:2) [8]. В работе [9] 13 производных фенотиазина экстрагировали из гомогенизированных тканей мозга тетрагидрофураном, после центрифугирования и выпаривания остаток растворяли в воде. При таком способе пробоподготовки извлекается 85% производных фенотиазина. Хлорпромазин из крови и прометазин из тканей мозга экстрагируют смесью гептана и изоамилового спирта (99:1) [10]. Пробоподготовку в работе [11] предложено проводить методом экстракции гептаном. Ткани (печень, мозг) предварительно гомогенизировали. У цельной крови, плазме после осаждения 10% гидроксидом натрия добавляли 1,5% раствор амилового спирта в гептане, после центрифугирования органическую фазу отмывали ацетатным буферным раствором (рН 5,6), добавляли раствор 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты и после повторного центрифугирования хроматографировали. Предложена методика изолирования хлорпромазина экстракцией хлороформом [12]. Полученный хлороформный слой фильтруют, высушивают, сухой остаток растворяют в небольшом количестве подвижной фазы.

Недостатком жидкостной экстракции является ее трудоемкость, большое число длительных стадий.

Альтернативой для жидкостной экстракции аналитов из твердых образцов служит сверхкритическая флюидная экстракция [13].

При работе с жидкими образцами и первоначальными экстрактами классические методы пробоподготовки можно заменить значительно более удобным методом твердофазной экстракции (ТФЭ) - сорбционным методом подготовки пробы, в котором аналиты переводятся из жидкого образца в твердую фазу концентрирующего сорбента [14].

Смысл аналитов с адсорбента осуществляется сравнительно небольшим объемом растворителя (в пределах десяти миллилитров), что дает возможность либо сразу применить полученный концентрат для анализа [15, 16], либо дополнительно сконцентрировать пробу через стадию получения сухого остатка, испарив растворитель в токе инертного газа [17], не прибегая к использованию роторного испарителя (как при жидкостной экстракции).

Для выделения производных фенотиазина и их активных метаболитов часто применяется концентрирующий картридж Sep-Pak C 18 [13, 18, 19, 20]. В работе [21] предлагается использовать концентрирующий картридж с сорбентом Amberlite XAD-2. Авторы [22] для выделения хлорпромазина и его сульфоксида использовали картридж с цианоприлом.

В описанных выше методах ТФЭ стадии пробоподготовки и идентификации аналитов аппаратурно разделены, поэтому подготовленная проба может быть сохранена и позже проанализирована несколькими различными аналитическими методами.

В некоторых случаях [23] концентрирующий картридж с сорбентом напрямую соединен с аналитической колонкой жидкостного хроматографа; в этом случае проба не выделяется, а сразу анализируется методом ВЭЖХ.

Благодаря неоспоримым преимуществам перед жидкость-жидкостной экстракцией, метод твердофазной экстракции уже более двух десятков лет является объектом интенсивных исследований в области адсорбционных технологий и находит

применение и при анализе производных фенотиазина.

Известной альтернативой тщательной пробоподготовки является применение предколонки, защищающей основную колонку от загрязнения. В качестве сорбента предколонки используются поливиниловые смолы, TSK Gel HW-65 [24], диметилсилан (RP-2) [25], Inersil ODS-SP [26].

Иногда пробоподготовку целесообразно не проводить, а добавить в аппаратную схему перед основной колонкой фильтр и предколонку. Преимуществами этой схемы являются простота и экспрессность анализов при меньшей затрате труда и реагентов.

10-алкилпроизводные фенотиазина легко окисляются на воздухе, особенно в присутствии света, поэтому образцы проб хранятся при низкой температуре.

Количественное содержание хлорпромазина, прометамина, профенамина, левомепромазина, перазина, прохлорперазина, трифлюоперазина, тиопроперазина, перфеназина, флюфеназина, проперициана и тиоридазина оставалось неизменным при хранении образцов плазмы в течение 3 месяцев при -20°C [26].

Проведено сравнительное изучение концентраций хлорпромазина и шести его метаболитов в плазме, образцы которой хранились при температуре -20°C в течение 24 часов, при -20°C – в течение недели, при -70°C – в течение 4 недель и при -70°C – в течение 3 и 12 месяцев [27]. Существенных различий в концентрациях изучаемых производных фенотиазина при хранении в атмосфере жидкого азота обнаружено не было.

Пробоотбор, пробоподготовку биоматериала, содержащего производные фенотиазина, авторы [12] рекомендуют проводить в пробирках темного цвета.

Основные хроматографические параметры ВЭЖХ определения 10-алкилпроизводных фенотиазина указаны в таблице 1. Для определения содержания большинства производных фенотиазина используется обращенно-фазовый вариант хроматографирования, реже применяется нормально-фазовое хроматографирование [10, 16]. Анализ обычно выполняется при

комнатной температуре. Скорость подвижной фазы составляет 1,0 – 1,5 мл/мин.

Обычно используются спектрофотометрические или флуориметрические детекторы, работающие в диапазоне 250 – 254 нм или при $\lambda_{ex}=250-340$ нм и $\lambda_{em}=280-525$, соответственно. Применяются электрохимические детекторы (кондуктометрические, вольтамперометрические, кулонометрические). Наибольшее применение электрохимические детекторы нашли в обращенно - фазовой ВЭЖХ, в которой используют полярные элюенты. В нормально-фазовой ВЭЖХ также можно применять электрохимическое детектирование, если после разделительной колонки в неполярную подвижную фазу добавить электролит или подходящий растворитель с высокой диэлектрической проницаемостью [28]. При серийных анализах по контролю качества продукции химического производства и лекарственных средств, а также следов производных фенотиазина и метаболитов в самых разных объектах стали применяться высокочувствительные масс-спектрометрические детекторы [7, 8, 10, 29].

Важным параметром является рН подвижной фазы, которое, как правило, создается буферным раствором (ацетатным, фосфатным, формиатным). Значения рН варьируют от 3,0 до 5,6, что согласуется с величиной pK_{BH}^+ исследуемого фенотиазина или его метаболитов. В [30] приводится значение pK_{BH}^+ протонированного атома азота в фенотиазиновом ядре для аминазина и других ФНТ, приблизительно равное 4.

Классическим адсорбционным материалом, как для нормально-, так и для обращенно-фазового хроматографического исследования производных фенотиазина, является силикагель (в названиях силикагельных фаз присутствует метка Silica или Sil).

По типу применяемых неподвижных фаз хроматографические методы анализа азотсодержащих веществ можно классифицировать следующим образом.

При хроматографировании на обращенных фазах «старого» типа (Silasorb C18, Separon C18, LiChrosorb RP-18) со-

единения группы производных фенотиазина элюируются в виде уширенных асимметричных пиков. Этот эффект объясняется [15] взаимодействием основных адсорбатов с силикагельной матрицей, содержащей «активные силанолы» и примеси металлов. Для блокирования поверхности силикагеля необходимо динамически модифицировать адсорбент, что достигается добавлением в водно-органическую подвижную фазу 0,1-1% алифатического амина, к примеру, триэтиламина [12, 20, 22, 24, 29, 31 - 34]. Для регулирования рН в диапазоне от 3,0 до 5,0, применяются фосфорная, муравьиная, уксусная кислоты [16, 33, 35, 36], а также различные буферные растворы (ацетатный, формиатный, фосфатный).

Применение динамического модифицирования позволит в большинстве случаев увеличить эффективность разделения до приемлемого уровня. Тем не менее, такие системы обладают рядом недостатков. Применение алифатических аминов может привести к появлению на хроматограмме ряда системных пиков. Особенно сильно этот негативный эффект проявляется при детектировании в коротковолновой УФ - области. Для правильной интерпретации хроматограммы достаточно провести перед анализом контрольное элюирование и идентифицировать все системные пики – как положительные, так и отрицательные [28].

Современным направлением является анализ на обращенных фазах «нового» типа, полученных на основе соль-геля (sol-gel), с последующим интенсивным эндкеппингом (Wakosil II C18RS, Zorbax Eclipse XDB C18, Hypersil BDS C18), модифицированного лигандами с полярной группой (Discovery Amide C16, SymmetryShield C18), а также на основе силикагеля «гибридного» типа, получаемого полимеризацией алкилсилоксанов (XTerra).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены способы пробоподготовки (жидкость - жидкостная экстракция, твердофазная экстракция) и методики ВЭЖХ – определения 10-алкил-

производных фенотиазина и их метаболитов в различных биологических объектах.

SUMMARY

N.D. Yarantseva, A.I. Zhebentyaev
QUANTITATIVE DETERMINATION OF
SOME PHENOTHIAZINE
10-ALKYLDERIVATIVES BY HPLC

Sample preparation (liquid-liquid extraction and solid-phase extraction) and high-performance liquid chromatographic determination of phenothiazine drugs and degradation products in pharmaceutical preparations and biological matrices are reviewed.

Keywords: phenothiazine 10-alkyl derivatives, metabolites, HPLC, liquid-liquid extraction, solid-phase extraction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 15-е изд. - М.: Новая волна, 2008. – 1206 с.
2. Саломатин, Е.М. Химико-токсикологическое изучение психотропных препаратов фенотиазинового ряда: Автореф. дис. д-ра фармац. наук: 15.00.02. / Е.М. Саломатин. - ММА им. И.М. Сеченова. – М., 1991. – 51 с.
3. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов. – М.: Универсум Паблишинг, 1997 – 531 с.
4. Калетина, Н.И. Токсикологическая химия / Н.И. Калетина, М.: «ГЭОТАР», 2008. – 1015 с.
5. Choo, H.Y. Study of the metabolism of phenothiazines: determination of N-demethylated phenothiazines in urine / H.Y. Choo, Y.O. Shin, J. Park // *J. Anal. Toxicol.* – 1990. – Vol. 14, №2. – P.116–119.
6. Chetty, M. Important metabolites to measure in pharmacodynamic studies of chlorpromazine / M. Chetty, S.V. Moodley, R. Miller // *Ther. Drug Monit.* – 1994. – Vol.16, №1. – P. 30–36.
7. Rose, M.D. Determination of tranquilisers and carazolol residues in animal tissue using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection / M.D. Rose, G. Shearer // *J. Chromatogr.* – 1992. – Vol.624, № 1. – P.471-477.
8. Validated high-performance liquid chromatographic assay for the determination of promazine in human plasma. Application to pharmacokinetic studies / V. Larsimont [et al] // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* – 1998. – Vol.719, № 1-2. – P.222–226.
9. Svendsen, C.N. HPLC with electrochemical detection to measure chlorpromazine, thioridazine and metabolites in human brain / C.N. Svendsen, E.D. Bird // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1986. – Vol.90, № 3. – P.316–321.
10. Shibanoki, S. Determination of chlorpromazine in the blood and brain of mice by high-performance liquid chromatography combined with electrochemical detection / S. Shibanoki, Y. Gotoh, K. Ishikawa // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1984. – Vol.35, №2. – P.169–177.
11. Жуков, О.И. Метод определения амиनाзина в биологическом материале с помощью ВЭЖХ / О.И. Жуков, В.В. Купчиков // *Хим. - фармац. журн.* – 1998. – Т. 32, N 10. – С. 53 – 54.
12. Определение хлорпромазина в плазме крови методом ион-парной обращенно-фазовой ВЭЖХ: изучение фармакокинетики хлорпромазина на кроликах / М.Д. Рухадзе [и др.] // *Хим. - фармац. журн.* – 1999. – Т. 33, N 3. – С. 41 – 43.
13. Keukens, H.J. Determination of residues of carazolol and a number of tranquilizers in swine kidney by high-performance liquid chromatography with ultra-violet and fluorescence detection / H.J. Keukens, M.M. Aerts // *J. Chromatogr.* – 1989. – Vol.464, №1. –P. 149–161.
14. Development of a solid-phase extraction method for simultaneous determination of corticoids and tranquilizers in serum samples / M.C. Quintana [et al] // *J. Sep. Sci.* – 2004. – Vol. 27, №1–2. –P. 53-58.
15. Roberts, P.H. Analysis of OSPAR priority pharmaceuticals using high-performance liquid chromatography-electrospray ionisation tandem mass spectrometry / P.H. Roberts, P. Bersuder // *J. Chromatogr. A.* – 2006. – Vol.1134, №1-2. – P. 143–150.
16. Ponder, G.W. A liquid chromatographic method for the determination of promethazine

- enantiomers in human urine and serum using solid-phase extraction and fluorescence detection / G.W. Ponder, J.T. Stewart // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1995. – Vol.9, №9. – P.1161–1166.
17. High-performance liquid chromatographic assay for nanogram determination of chlorpromazine and its comparison with a radioimmunoassay / K.K. Midha [et al] // *J. Pharm. Sci.* – 1981. – Vol.70, №9. – P. 1043–1046.
18. Simultaneous quantitation of plasma doxorubicin and prochlorperazine content by high-performance liquid chromatography / C. Mou [et al] // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* – 1997. – Vol.703, №1-2. – P. 217-224.
19. Ohkubo, T. Determination of chlorpromazine in human breast milk and serum by high-performance liquid chromatography / T. Ohkubo, R. Shimoyama, K. Sugawara // *J. Chromatogr.* – 1993. – Vol.614, №2. – P. 328–332.
20. Solid-phase extraction and high-performance liquid chromatographic method for chlorpromazine and thirteen metabolites / C.S. Smith [et al] // *J. Chromatogr.* – 1987. – Vol.423, № 12. – P. 207-216.
21. Gelbke, H.P. Isolation of drugs from blood by column chromatography on Amberlite XAD-2 / H.P. Gelbke, T.H. Grell, G. Schmidt // *Arch. Toxicol.* – 1978. – Vol.39, №3. – P. 211–217.
22. Simultaneous analysis of classical neuroleptics, atypical antipsychotics and their metabolites in human plasma / L. Mercolini [et al] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2007. – Vol.388, №1. – P. 235-243.
23. Sobhi, H.R. Extraction and determination of trace amounts of chlorpromazine in biological fluids using hollow fiber liquid-phase microextraction followed by high-performance liquid chromatography / H.R. Sobhi, Y. Yamini, R.H. Abadi // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2007. – Vol.45, №5. – P.769-774.
24. Tamai, G. High-performance liquid chromatographic drug analysis by direct injection of whole blood samples. III. Determination of hydrophobic drugs adsorbed on blood cell membranes / G. Tamai, H. Yoshida, H. Imai // *J. Chromatogr.* – 1987. – Vol.423, №12. – P.163–168.
25. Smith, D.J. The separation and determination of chlorpromazine and some of its related compounds by reversed-phase high-performance liquid chromatography / D.J. Smith // *J. Chromatogr. Sci.* – 1981. – Vol.19, №2. – P.65–71.
26. Simple and simultaneous determination for 12 phenothiazines in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography / E. Tanaka [et al] // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol.854, №1–2. – P.116–120.
27. Chetty, M. Effect of storage on the plasma concentration of chlorpromazine and six of its metabolites / M. Chetty, R. Miller // *Ther. Drug Monit.* – 1991. – Vol.13, №4. – P.350–355.
28. Аналитическая хроматография / К.И. Сакодынский [и др.] // М.: Химия, 1993 - 464 с.
29. Simultaneous determination of chlorpromazine and levomepromazine in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography using electrochemical detection / K. Murakami [et al] // *J. Chromatogr.* – 1982. – Vol.227, №1. – P.103–112.
30. Иванский, В.И. Химия гетероциклических соединений / В.И. Иванский - М.: Высшая школа, 1978. – 560 с.
31. Сибільов, О.В. Розділення лікарських речовин, похідних 10-алкіламінофенотіазину, і напівпродуктів їх синтезу методом високоефективної рідинної хроматографії/ О.В.Сибільов, А.Е. Егоров, О.П. Арзамасцев, В.И. Прокофьева // *Фармац. журн.* – 1989. – № 1. – С. 40 – 42.
32. Boehme, C.L. High-performance liquid chromatographic methods for the analysis of haloperidol and chlorpromazine metabolism in vitro by purified cytochrome P450 isoforms / C.L. Boehme, H.W. Strobel // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* – 1998. – Vol.718, №2. – P.259–266.
33. Zhang, G. Simultaneous determination of five antipsychotic drugs in rat plasma by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection / G. Zhang, A.V. Jr. Terry, M.G. Bartlett // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol.856, №1-2. – P.20-28.

34. Determination of basic drugs in blood by RP-HPLC / X. Zhuo [et al] // Fa Yi Xue Za Zhi. – 1997. – Vol.13, №4 – P.253–264.

35. Diehl, G. Post-column oxidative derivatization for the liquid chromatographic determination of phenothiazines / G. Diehl, U. Karst // J. Chromatogr. – 2000. – Vol.890, №5. – P.281–287.

36. Zhang, G. Sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the determination of the lipophilic antipsychotic drug chlorpromazine in rat plasma and brain tissue / G. Zhang, A.V. Jr. Terry, M.G. Bartlett // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2007. – Vol.845, №1–2. – P.68–76.

37. Pistos, C. Direct injection HPLC method for the determination of selected phenothiazines in plasma using a Hisep column / C. Pistos, J.T. Stewart // Biomed. Chromatogr. – 2003. – Vol. 7, №10. – P.465–470.

38. Cooper, J.K. Subnanogram quantitation of chlorpromazine in plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection / J.K. Cooper, G.

McKay, K.K. Midha // J. Pharm. Sci. – 1983. – Vol. 72, №11. – P.1259–1262.

39. Kollmorgen, D. Determination of methylparaben, propylparaben and chlorpromazine in chlorpromazine hydrochloride oral solution by high-performance liquid chromatography / D. Kollmorgen, B. Kraut // J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. – 1998. – Vol. 707, №1–2. – P.181–187.

Адрес для корреспонденции:

*210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-06*

Яранцева Н.Д.

Поступила 04.12.2009 г.

Таблица 1 - Основные хроматографические параметры ВЭЖХ определения 10-алкилпроизводных фенотиазина

Производное ФНТ	Анализируемый материал	Неподвижная фаза	Состав подвижной фазы	Детектор	Область линейности градуировочной зависимости, нг/мл	Предел обнаружения	Предел определения, нг/мл	Литература
1	2	3	4	5	6	7	8	9
хлорпромазин	печень, почки	C18 silica	ацетонитрил: метанол : фосфатный буфер pH 5,0 (60:15:25)	электрохимический		10,0 нг/мл	25	[7]
промазин	плазма	Spherisorb CN	ацетонитрил 50 mM аммония ацетат (9:1)	электрохимический		0,25 нг/мл		[8]
хлорпромазин	кровь, ткани мозга	Waters Atlantis dC-18 (30 mm x 2.1 mm i.d., 3 microm)	гептан: изоамиловый спирт (99:1)	электрохимический		0,5 нг/мл (кровь) 1,0 нг/г (мозг)		[10]
хлорпромазин	кровь, плазма, ткани	Сепарон C18	ацетонитрил: 0,1M H ₂ SO ₄ (3:2)	УФ 254	5 - 200		10,0	[11]
хлорпромазин	кровь, плазма	Сепарон C18	этанол:0,01M KН ₂ РO ₄ (52:48), модифицированная 0,25% триэтиламина, pH 3,0	УФ 260			10,0	[12]
хлорпромазин	почки	C18 silica	ацетонитрил: фосфатный буфер pH 5,0 (75:25)	$\lambda_{ex}=250$ $\lambda_{em}=280$	10-100	3,0 нг/мл	10	[13]
хлорпромазин, ацетопромазин, пропионилпромазин	сыворотка	C18 silica	ацетонитрил: фосфатный буфер pH 5,0 (75:25)	УФ 345		2,5 – 6,0 нг/мл		[14]
прометазин	плазма	brush-type КК-CARNU	гексан-1,2-дихлорэтан – абсолютный этанол – трифторуксусная кислота (400:150:100:1)	$\lambda_{ex}=250$ $\lambda_{em}=280$		0,25 нг/мл	2,0	[16]

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
хлорпромазин, N-десметилхлорпромазин	плазма	C18 silica	ацетонитрил: вода (90:10)	УФ 254	10 - 200	1,0 нг/мл	10,0	[17]
прохлорперазин	плазма	Spherisorb C8	60% ацетонитрила, 15% метанола и 25% буфера	$\lambda_{ex}=250$ $\lambda_{em}=280$	10-200	0,6 нг/мл	2,0	[18]
хлорпромазин, левомепромазин	плазма, грудное молоко	C18 silica	ацетонитрил: фосфатный буфер pH4,0 (70:30)	УФ 254	10-300	2,0 нг/мл	10	[19]
хлорпромазин, метаболиты хлорпромазина	плазма	C8 silica	метанол: вода: метилamina гидрохлорид натрия дигидрофосфат (55: 45: 4,75: 0,25)	УФ 254	25 - 100	5,0	10,0	[20]
хлорпромазин	плазма	C8 reversed-phase	ацетонитрил: фосфатный буфер, содержащий триэтиламин (30 :70) pH 3.0	УФ 238		0,9 нг/мл	2,6	[22]
хлорпромазин	биологические жидкости	C18 silica	ацетонитрил: фосфатный буфер pH 4,25 (75:25)	УФ 250	1 - 500	0,5 нг/мл	1,0	[23]
хлорпромазин	кровь	ODS	метанол: вода : триэтиламин (75:24.7:0.3)	УФ 254		1,0 нг/мл	5,0	[24]
хлорпромазин, хлорпромазина сульфоксид, десмонометилхлорпромазин, десмонометилхлорпромазина сульфоксид	ЛФ (таблетки), биологические матрицы	dimethylsilane (RP-2) reversed-phase	аммония карбонат, ацетонитрил, вода	УФ 254	19,4 - 560	2,0 нг/мл	7,5	[25]

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
хлорпромазин, левомепромазин, перазин, перфеназин, тиоридазин, флюфеназин, прометазин, тиопроперазин, трифлюоперазин	плазма	C(18) reversed-phase (250 mm x 4.6 mm I.D., particle size 5 microm, Inersil ODS-SP).	ацетонитрил: метанол : -30 mM NaH ₂ PO ₄ (pH 5.6) (300:200:500)	УФ 250	2,0 - 500,0	3,2-5,5 нг/мл		[26]
хлорпромазин, левомепромазин	плазма, моча	C8 reversed-phase	ацетонитрил : фосфатный буфер, содержащий триэтиламин (30 :70) pH 3.0	электрохимический		1,0 нг/мл	2,0	[29]
хлорпромазин, фторфеназин, дипразин, пропазин, трифтазин	лекарственные субстанции	Spherisorb C8	ацетонитрил: вода: триэтиламин (60:39:1)	УФ 254			10,0	[31]
хлорпромазин	водный раствор	Hypersil CPS	67% ацетонитрила and 10 mM аммония ацетата, pH 5.4	УФ ProStar 325		0,7 нг/мл	2,0	[32]
метаболиты хлорпромазина	получены in vitro	Ultrasphere cyano	87.5% ацетонитрила, 5% метанола, 3% 0.12 М ацетата натрия, 3% 0.12 М ацетата аммония, 0.01% диэтиламина и 0.01% триэтиламина, pH 9.5			0,8 нг/мл	2,0	
хлорпромазин	плазма	Agilent Eclipse XDB C8 (150 mm x 4.6 mm i.d., 5 microm)	ацетонитрил 30 mM ацетат аммония, включающий 0.05% триметиламина (pH 5.86 доводится уксусной кислотой)	УФ 254	2,0 - 500,0		2,0	[33]

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
хлорпромазин	кровь	zorbax ODS	метанол: вода: триэтиламин (75:24.7:0.3) при pH 7.5	УФ 254		1,0 нг/мл	5,0	[34]
хлорпромазин, ацетопромазин, этопропазин, флюфеназин, перфеназин, фенотиазин, прохлорперазин, промазин, прометазин, тиоридазин, трифлюоперазин, трифлюпромазин, тримепразин	лекарственные субстанции	C18 silica	ацетонитрил: вода: формиат аммония: муравьиная кислота (60:35:3:2)	$\lambda_{ex}=340$ $\lambda_{em}=525$	25 - 300	0,4 – 2,0	6,0 – 20,0	[35]
хлорпромазин	плазма, ткани мозга	Waters Atlantis dC-18 (30 mm x 2.1 mm i.d., 3 microm)	ацетонитрил 20 mM аммония формиат (pH 4.25 доводится муравьиной кислотой)	УФ 250	2,0 - 500,0	0,2 нг/мл (плазма) 0,833 нг/г (мозг)		[36]
хлорпромазин, прометазин, промазин	плазма	C18 silica	ацетонитрил: 0,18 М ацетат аммония (15:85) pH 5.0	УФ 254		1,0 нг/мл		[37]
		Hisep	ацетонитрил: 0.18 М ацетат аммония (15:85) pH 5.0	УФ 250	10 - 250	1,0 нг/мл	2,5	
хлорпромазин	плазма	Cyano	0.1 М ацетат аммония : ацетонитрил (10:90)	УФ 250	1 - 500	0,25 нг/мл	1,0	[38]
хлорпромазин	ЛФ (растворы для приема внутрь)	C18 silica	ацетонитрил: фосфатный буфер pH 5,0 (75:25)	УФ 254		0,2 нг/мл	2,0	[39]