

Определение препарата «Венлафаксин» в биологических жидкостях

К.Ю. Сервие¹, В.Ф. Апраксин¹, Н.А. Анисимова¹, А.В. Киреева², В.Н. Куклин¹

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Лит А,

²КУЗ Ленинградской области Бюро судебно-медицинской экспертизы;
Российская Федерация, 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 36-38-40, Лит Б

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сервие Ксения Игоревна – студентка 5 курса Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Тел.: +7 (911) 753-82-98. E-mail: servit.kseniya@yandex.ru.

Апраксин Виталий Федорович – старший преподаватель кафедры аналитической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Тел.: +7 (904) 460-68-558. E-mail: apraksin@anchem.pro

Анисимова Наталья Аскольдовна – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (911) 283-02-36. E-mail: natata.anisimova2010@yandex.ru

Киреева Анна Владимировна – заведующая судебно-химическим отделением Государственного казенного учреждения здравоохранения Ленинградской области Бюро судебно-медицинской экспертизы, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7(911) 298-73-10. E-mail: Kirean@mail.ru

Куклин Владимир Николаевич – профессор кафедры фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7(909) 586-94-54. E-mail: Kuklin-prof@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. По статистике за период 2013–2017 гг. в Российской Федерации 30,5% всех острых отравлений приходится на отравления лекарственными препаратами, среди них наибольшую долю составляют лекарственные препараты психотропного действия, в частности антидепрессанты. В России отмечен рост отравлений венлафаксином. Отравления этим препаратом при передозировке и использовании его в немедицинских целях – наиболее тяжелые.

Цель исследования – разработка методик определения венлафаксина-основания в биологических жидкостях при судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе.

Материал и методы. Лекарственный препарат «Венлафаксин», таблетки (действующее вещество – венлафаксина гидрохлорид 75 мг), биологические жидкости (кровь и моча, предоставленные Бюро судебно-медицинской экспертизы – БСМЭ Санкт-Петербурга), лабораторные животные – крысы-самцы (Центр фармакологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета – СПХФУ).

Рабочим стандартным образцом (PCO) служил венлафаксин-основание, выделенный из лекарственного препарата. Исследование проводили на поверенном оборудовании: ультрафиолетовые спектрофотометры «SHIMADZU UV mini – 1240» и «СФ-56», жидкостной хроматограф «Waters 2695», газовые хроматографы Кристалл 2000М с фотоионизационным детектором и Agilent Technologies 7890А с автоинжектором 7693 и масс-селективным детектором 5975С.

Результаты. Определены оптимальные условия изолирования венлафаксина-основания из биологических жидкостей хлороформом при pH=10. Исследуемое вещество идентифицировали с применением реакций, методами УФ-спектроскопии, тонкослойной газовой хроматографией с масс-селективным детектированием (ГХ/МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Количественное определение проводили методами ВЭЖХ и ГХ/МС. Результаты, полученные двумя методами, сопоставимы.

Заключение. Разработана общая схема химико-токсикологического анализа венлафаксина-основания в биологических жидкостях (кровь, моча), которая позволяет изолировать, идентифицировать и количественно его определить.

Ключевые слова: венлафаксин-основание, биологические жидкости, изолирование, идентификация, количественное определение.

Для цитирования: Сервие К.Ю., Апраксин В.Ф., Анисимова Н.А. Киреева А.В., Куклин В.Н. Определение препарата «Венлафаксин» в биологических жидкостях. Фармация, 2018; 67 (6): 13–19. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-03>

DETERMINATION OF VENLAFAXINE IN BIOLOGICAL FLUIDS

K.Yu. Servie¹, V.F. Apraksin¹, N.A. Anisimova¹, A.V. Kireeva², V.N. Kuklin¹

¹Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Lit A, Saint Petersburg 197376, Russian Federation;

²Forensic Medical Examination Bureau, Leningrad Region, 36-38-40, Shkapin St., Lit B, Saint Petersburg 198095, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Servie Kseniya Igorevna – a 5-th year student of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Tel.: +7 (911) 753-82-98. E-mail: servit.kseniy@yandex.ru.

Apraksin Vitaliy Fedorovich – a lecturer of the Department of Analytical Chemistry of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Tel.: +7(904) 460 - 68 - 558. E-mail: apraksin@anchem.pro

Anisimova Natal'ya Askol'dovna – Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, PhD of Biology. Tel.: +7 (911) 283-02-36. E-mail: natat.anisimova2010@yandex.ru

Kireeva Anna Vladimirovna – Head of forensic department of State Public Health Institution of the Leningrad Region Bureau of Forensic Medical Examination, PhD of Pharmacy. Tel.: +7(911) 2987310. E-mail: Kirean@mail.ru

Kuklin Vladimir Nikolaevich – Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ph.D of Pharmacy. Tel.: +7(908) 9095869454. E-mail: Kuklin-prof@yandex.ru

SUMMARY

Introduction. According to the 2013-2017 statistics in the Russian Federation, 30.5% of all acute poisonings caused by the intoxication of drugs, among them, psychotropic drugs, particularly antidepressants, made up the largest proportion. Poisonings with venlafaxine were noted to increase in Russia. Those with this drug during overdose and its nonmedical use are most severe.

Objective: to develop procedures to determine the venlafaxine base in biological fluids during forensic chemical and chemotoxicological analyses.

Material and methods. Venlafaxine tablets (the active ingredient is venlafaxine hydrochloride 75 mg), biological fluids (blood and urine provided by the Forensic Medical Examination Bureau, Saint Petersburg), and laboratory animals, such as male rats (Center of Pharmacology, Saint Petersburg Chemopharmaceutical University), were employed.

The venlafaxine base isolated from the drug served as a working standard sample. The investigation was conducted using the checked equipment: Shimadzu UV mini 1240 and SF-56 ultraviolet spectrophotometers, a Waters 2695 liquid chromatograph, Kristall-2000M gas chromatographs with a photoionization detector, as well as Agilent Technologies 7890A with a 7693 autoinjector and a 5975C mass selective detector.

Results. The optimal conditions were determined for isolation of the venlafaxine base from biological fluids, by applying chloroform at pH 10. The test substance was identified using reactions, UV spectroscopy, thin-layer, gas chromatography-mass selective (GC/MS) detection, and high-performance liquid chromatography (HPLC). Quantitative determination was carried out by HPLC and GC/MS methods. The results obtained by the two techniques were comparable.

Conclusion. A general scheme has been developed for chemotoxicological analysis of the venlafaxine-base in biological fluids (blood, urine), which makes it possible to isolate, identify, and quantify the base.

Key words: venlafaxine base, biological fluids, isolation, identification, quantification.

For citation: Servie K.Yu., Apraksin V.F., Anisimova N.A., Kireeva A.V., Kuklin V.N. Determination of Venlafaxine in biological fluids. Farmatsiya, 2018; 67 (6): 13–19. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-03>

Введение

Одна из важнейших социальных и культурных проблем современного общества – употребление находящихся в нелегальном обороте наркотических средств, а также злоупотребление психотропными препаратами. Антидепрессанты занимают 2-е место по частоте назначения и использования в медицинской практике среди всех психотропных препаратов, уступая только транквилизаторам. Это обусловлено, по данным ВОЗ, широкой распространенностью депрессии среди всех психических расстройств. В мире от депрессии страдают около 350 млн человек всех возрастных групп. Данное психическое расстройство – основная причина инвалидности в мире [1]. Отравления антидепрессантами протекают крайне тяжело, а в

отдельных случаях приводят к смертельному исходу.

По статистике в Российской Федерации за период 2013–2017 гг. 30,5% всех острых отравлений приходилось на лекарственные препараты (ЛП), причем наибольшую долю составляли препараты психотропного действия, в частности антидепрессанты [2]. По данным французского Центра лечения отравлений и Центра токсикологического контроля, за 10 лет произошло 176 отравлений венлафаксином, препаратом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Отравления этим препаратом были наиболее тяжелыми. В России также наметился рост числа отравлений психотропными препаратами при передозировке и использовании их в немедицинских целях [3].

Целью исследования стала разработка методики определения венлафаксина-основания в биологических жидкостях при судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе.

Материал и методы

Исследовали ЛП «Венлафаксин» в таблетках, действующее вещество – венлафаксина гидрохлорид 75 мг (EGIS, Венгрия) и биологические жидкости (кровь и моча), предоставленные БСМЭ Санкт-Петербурга. Апробацию разработанной методики проводили на лабораторных животных – крысах-самцах (Центр фармакологии СПХФУ).

В качестве рабочего стандартного образца (РСО) использовали венлафаксин-основание, выделенный из ЛП. Для этого таблетки венлафаксина измельчали в ступке, остаток растворяли в воде очищенной (растворимость венлафаксина гидрохлорида в воде составляет 572 г/л), фильтровали от вспомогательных веществ. К фильтрату, содержащему венлафаксина гидрохлорид, добавляли натрия гидроксида 10% раствор до pH среды 12, упаривали на ротаторном испарителе при температуре 40–50°C. Сухой остаток перекристаллизовывали из этилацетата до постоянного значения оптической плотности при длинах волн 224 и 273 нм и температуры плавления. Подлинность и чистота РСО, подтвержденная химическими и физико-химическими методами (ВЭЖХ, ГХ/МС, ТСХ, УФ-спектрофотометрия, ИК-спектроскопия) соответствовали данным литературы [4–6].

В ходе исследования использовали поверенное оборудование: ультрафиолетовые спектрофотометры «SHIMADZU UV mini – 1240» и «СФ-56», жидкостной хроматограф «Waters 2695», газовые хроматографы Кристалл 2000М с фотоионизационным детектором и Agilent Technologies 7890А с автоинжектором 7693 с масс-селективным детектором 5975С.

Результаты и обсуждение

Предварительно для установления условий изолирования венлафаксина-основания из биологических жидкостей [7] изучали его изолирование из водных растворов разными растворителями – хлороформом, этилацетатом, н-гексаном, хлороформом : 2-пропанолом (9:1) – при значениях pH 8, 10 и 12. Для выбора оптимального значения pH среды при экстрагировании использовали боратный буферный раствор (pH=9,5 среды), аммония гидроксида 25% раствор и натрия гидроксида 10% раствор. Установили, что максимальное извлечение основания наблюдается при создании pH среды, равной 10, с помощью натрия гидроксида 10% раствора с последующей экстракцией хлороформом (табл. 1).

Идентификацию и определение чистоты выделенного из водных растворов венлафаксина-основания осуществляли с помощью пробирочных реакций и метода ТСХ. Подобраны условия для цветных осадочных реакций с использованием реактивов Вагнера, Драгендорфа, Марки и серной кислоты концентрированной (табл. 2). Хроматографический анализ проводили на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» в разных системах растворителей, детектором при этом служил реак-

Таблица 1

Извлечение венлафаксина-основания из водного раствора различными экстрагентами

pH среды	Переход венлафаксина-основания в экстрагент, %			
	хлороформ	хлороформ:2-пропанол (9:1)	н-гексан	этилацетат
8	55,87	32,54	29,97	21,17
10	89,01	66,98	40,13	38,25
12	76,13	47,60	34,67	29,86

Таблица 2

Результаты реакций венлафаксина-основания с реактивами

Реактив	Эффект реакции	Предел обнаружения, мкг
Реактив Драгендорфа	Оранжевое окрашивание	1
Реактив Марки	Красно-бурое окрашивание после нагревания	1
Серная кислота концентрированная	Оранжевое окрашивание, переходящее в бурое при нагревании	5
Реактив Вагнера	Оранжево-бурое окрашивание	10

тив Драгендорфа (табл. 3). Выявлена наилучшая система растворителей, а именно, этилацетат – этиловый спирт – аммиака концентрированный 25% раствор (17:2:1).

Идентификацию извлеченного из водных растворов венлафаксина-основания осуществляли физико-химическими методами исследования: УФ-спектрофотометрия (хлористоводородная кислота 0,1М раствор), ИК-спектроскопия (таблетки в калия бромиде), газовая хроматография с фотоионизационным детектором (капиллярная колонка (100% метилполисилоксан) длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм; газ-носитель – гелий; скорость газа-носителя: первые 4 мин – 35 мл/мин, последующее время – 5 мл/мин; начальная температура – 50°C; конечная температура – 280°C; вводимая проба – 2 мкл) и масс-спектрометрия – с селективным детектированием (капиллярная колонка с внутренним диаметром 0,25 мм и длиной 30 м (HP-5MS); газ-носитель – гелий, скорость потока – 1 мл/мин; температура инжектора – 260°C, интерфейс – 290°C; температура колонки: начальная – 75°C в течение 1,2 мин, прогрев до 100°C со скоростью программирования 50°C/мин; затем – прогрев до 290°C со скоростью 20°C/мин; выдержка при конечной температуре – 8,3 мин. Масс-селективный детектор с температурой источника 230°C; масс-квадрупольный анализатор; энергия ионизации – 70 эВ/вольт. Режим работы испарителя split/splitless без деления потока. Время задержки растворителя 3,7 мин после ввода пробы. Регистрация масс-спектров в режиме Scan полного сканирования ионов в интервале масс 42–450 а.е., высокоэффективная газовая

хроматография (капиллярная колонка с внутренним диаметром 0,25 мм и длиной 30 м (HP-5MS); газ-носитель – гелий; скорость потока – 1 мл/мин; температура инжектора – 260°C, интерфейс – 290°C; температура колонки: начальная – 75°C в течение 1,2 мин, прогрев до 100 °C со скоростью программирования 50°C/мин; затем – прогрев до 290°C со скоростью 20°C/мин; выдержка при конечной температуре – 8,3 мин).

Показано, что все физико-химические характеристики выделенного РСО венлафаксина-основания соответствуют данным литературы [6]: время удерживания вещества, установленное методом газовой хроматографии, – 41,2 мин, методом ВЭЖХ – 1,76 мин, масс-спектр выделенного образца – m/z 58(100), 134, 91, 119, 79, 42.

Процент извлечения венлафаксина-основания из биологических жидкостей (кровь, моча) установили с применением модельных смесей. К биологическим жидкостям добавляли определенное количество рабочего стандартного раствора с концентрацией 250 мкг/мл до получения концентраций венлафаксина-основания в них от 25 до 200 мкг/мл.

Для извлечения венлафаксина-основания из крови 5 мл полученного модельного комплекса разводили водой очищенной в 2 раза, затем добавляли 5 мл натрия вольфрамата 10% раствора и серной кислоты 10% раствор до pH 2. Полученный раствор центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин. Центрифугат перенесли в делительную воронку, pH среды доводили до 10 раствором натрия гидроксида 10% и экстрагировали хлороформом по 5 мл 3 раза. Хлороформные извлечения объединяли, центрифугировали, пропускали через

слой натрия сульфата безводного в фарфоровые чашки, затем выпаривали до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в хлористоводородной кислоте разведенной и определяли количественное содержание венлафаксина-основания в модельных комплексах методом УФ-спектрофотометрии по предварительно построенному градуировочному графику, отражающему зависимость оптической плотности от концентрации исследуемого вещества [7,8]. Предел об-

Таблица 3

Хроматографическая подвижность венлафаксина-основания

Система растворителей	Фактор удерживания (Rf)
Этиловый спирт – аммиака раствор концентрированный 25% (100:1,5)	0,83
Этилацетат – этиловый спирт – аммиака раствор концентрированный 25% (17:2:1)	0,58
Этиловый спирт – ацетон – хлороформ – аммиака раствор концентрированный 25% (30:30:5:2)	0,80
Хлороформ – этиловый спирт (9:1)	0,48
Гексан – ацетон – аммиака раствор концентрированный 25% (20:20:1)	0,90
Гексан – ацетон (1:1)	0,40

наружения вещества данным методом составил 8 мкг/мл. Согласно полученным результатам, предлагаемая методика пригодна для выделения венлафаксина-основания из крови, так как при этом наблюдается умеренная степень его связывания с белками [9].

Для изолирования венлафаксина-основания из мочи (табл. 4) были использованы 2 метода: прямая экстракция жидкость – жидкость (метод А) и экстракция после кислотного гидролиза (метод Б).

Метод А. 5 мл модельного раствора мочи внесли в пенициллиновый флакон, содержащий 0,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Флакон закрывали резиновой пробкой, помещали в металлический контейнер, нагревали 30 мин на кипящей водяной бане и охлаждали. Содержимое флакона центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин. Центрифугат переносили в делительную воронку, рН доводили до 10 натрия гидроксидом 10% раствором и экстрагировали хлороформом по 5 мл 3 раза. Хлороформные извлечения объединяли и пропускали через слой натрия сульфата безводного в фарфоровые чашки, выпаривали до сухого остатка и анализировали, как описано выше.

Метод Б. 5 мл модельного раствора мочи помещали в делительную воронку, устанавливали рН 10 натрия гидроксидом 10% раствором и экстрагировали хлороформом по 5 мл 3 раза. Хлороформные извлечения объединяли и пропускали через слой натрия сульфата безводного в фарфоровые чашки, выпаривали до сухого остатка и анализировали, как описано выше (см. табл. 4).

Разработанные методики были апробированы при определении венлафаксина-основания в биологических жидкостях животных. Эксперимент проводился на крысах-самцах массой 180–220 г в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклини-

ческих исследований лекарственных средств». Вводимую дозу для лабораторных животных рассчитывали, исходя из максимальной суточной дозы для человека с учетом массы животного [10, 11].

Подопытным животным перорально через зонд вводили суспензию ЛП в воде очищенной в дозе 8 мг на 1 особь. Контрольная группа животных получала в том же объеме воду очищенную. Забор крови из десны проводили через 1, 2, 3, 4 и 5 ч после введения препарата. Сбор мочи осуществляли на протяжении 1, 2 и 3 сут у одной и той же группы экспериментальных животных.

Из полученных проб крови и мочи венлафаксин-основание изолировали по разработанным методикам. Венлафаксин-основание был обнаружен в извлечениях из крови лабораторных животных после 1, 2, 3, 4 и 5 ч, а в извлечениях из мочи – через 24, 48 и 72 ч с момента приема. Для количественного определения вещества в пробах биологических жидкостей метод УФ-спектрофотометрии оказался непригодным из-за низкого значения удельного показателя поглощения венлафаксина-основания. Поэтому были использованы методы газовой хроматографии и ВЭЖХ. Предварительно были построены градуировочные графики зависимости отклика

Таблица 4

Извлечение венлафаксина-основания из биологических жидкостей

Исходная концентрация венлафаксина-основания, мкг/мл	Извлечение венлафаксина-основания, %		
	кровь	моча	
		после кислотного гидролиза	без кислотного гидролиза
50	37	90	88
100	42	87	78
150	30	93	87
200	35	–	–

Таблица 5

Время удерживания венлафаксина-основания, выделенного из биологических жидкостей (метод газовой хроматографии)

PCO	Время удерживания венлафаксина-основания, мин							
	кровь, ч					моча, ч		
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	24 ч	48 ч	72 ч
42,27	42,3	42,1	42,3	42,1	42,05	42,06	42,07	42,08

Таблица 6

Содержание венлафаксина-основания в биологических жидкостях, определенное разными методами

Биологическая жидкость	Время, спустя которое был осуществлен забор, ч	Концентрация, ВН-ос, мкг/мл		
		метод ГХ	метод ВЭЖХ	
Кровь	1	0,629	0,660	
	2	1,164	1,250	
	3	0,372	0,327	
	4	0,316	0,284	
	5	0,256	0,219	
Моча	Без гидролиза	24	0,473	0,515
		48	0,306	0,356
		72	0,186	0,204
	Кислотный гидролиз	24	1,107	1,145
		48	0,817	0,795
		72	0,427	0,395

Примечание. ВН-ос – венлафаксин-основание.



детектора от концентрации анализируемого вещества с помощью РСО. В методе газовой хроматографии внутренним стандартом служил нафталин (табл. 5, 6). Результаты, полученные 2 независимыми методами, были сопоставимы. Относительная погрешность методов составляла не более 10%, что допускается в химико-токсикологическом анализе.

На основании полученных данных предложена схема химико-токсикологического анализа препарата венлафаксин в биологических жидкостях (см. рисунок).

Заключение

Разработана общая схема химико-токсикологического анализа венлафаксина-основания в биологических жидкостях (кровь, моча). Изолирование венлафаксина-основания из биологических жидкостей следует проводить экстракцией хлороформом при pH 10 после осаждения белков и форменных элементов для крови и после кислотного гидролиза для мочи. Идентифицировать выделенный венлафаксин-основание позволяют методы УФ-спектрофотометрии, ГХ/МС, ВЭЖХ и качественные реакции. Количественное определение осуществляют методами газовой хроматографии с фотоионизационным детектором и ВЭЖХ, что позволяет получать сопоставимые результаты. Относительная погрешность методов составляет около 10%. Установлена максимальная концентрация венлафаксина-основания в крови, которая наблюдается через 2 ч после его приема.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Литвинова О.С., Калиновская М.В. Токсикологический мониторинг причин острых отравлений химической этиологии в Российской Федерации. Токсикологический вестник, 2017;1(142): 5–9.

2. Дубницкая Э.Б. Антидепрессант двойного действия венлафаксин (обзор зарубежной литературы). Психические расстройства в общей медицине, 2009; 4: 34–43.
3. Зобнин Ю.В., Савьюк Ф. Психотропные средства: отравление и пристрастие. Сибирский медицинский журнал, 2011; 4 (103):146–8.
4. Галкина М.А., Галкин О.М., Кочетков К.А. Кристаллизация фармацевтической субстанции венлафаксина и изучение ее качества. Химико-фармацевтический журнал, 2012; 1(46): 45–8.
5. Kokate S.J., Talekar U.M., Aher H.R., Kuchekar S.R.. Gas chromatographic determination of venlafaxine hydrochloride from tablet. Analytical Chemistry: An Indian Journal, 2009; 8 (4): 636–9.
6. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B., editors. Clarke's Analysis Of Drugs And Poisons 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011: 2473.
7. Баярка С.В., Карпушина С.А., Степаненко В.И., Томаровская Л.Ю. Розробка УФ-спектрофотометричного та екстракційно-спектрофотометричного методі в кількісного визначення венлафаксину, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу. Український біофармацевтичний журнал, 2014;1: 56–61.
8. Баярка С.В., Карпушина С.А., Степаненко В.И., Полуян С.М., Томаровська Т.О. Аналіз венлафаксину в крові методами тонкошарової хроматографії та УФ-спектрофотометрії. Український біофармацевтичний журнал, 2015; 6(41): 40–4.
9. Dziurkowska E., Wesolowski M. Determination of venlafaxine and its metabolites in biological materials. Archives of Psychiatry and Psychotherapy, 2012; (4): 49–58.
10. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований. Токсикологический вестник, 2010; 5(104): 2–5.
11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012: 944.

Поступила 27 июня 2018 г.

References

1. Litvinova O.S., Kalinovskaja M.V. Toxicological monitoring of the causes of acute poisoning of chemical etiology in the Russian Federation. Toksikologicheskij Vestnik, 2017;1(142): 5–9 (in Russian).
2. Dubnickaja Je.B. Antidepressant double-action venlafaxine (review of foreign literature). Psihicheskie rasstroystva v obschey meditsine, 2009; 4: 34–43 (in Russian).
3. Zobnin Ju.V., Sav'juk F. Psychotropic drugs: poisoning and predilection. Sibirskiy medicinskiy zhurnal, 2011; 4 (103): 146–8 (in Russian).
4. Galkina M.A., Galkin O.M., Kochetkov K.A. Crystallization of the pharmaceutical substance venlafaxine and the study of its quality. Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal, 2012;1(46): 45–8 (in Russian).
5. Kokate S.J., Talekar U.M., Aher H.R., Kuchekar S.R. Gas chromatographic determination of venlafaxine hydrochloride from tablet. Analytical Chemistry: An Indian Journal, 2009; 8 (4): 636–9.
6. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B., editors. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons 4-th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011: 2473.
7. Bajurka S.V., Karpushina S.A., Stepanenko V.I., Tomarovskaja L.Ju. Development of UV-spectrophotometric and extraction spectrophotometric methods for quantification of venlafaxine, suitable for chemical-toxicological analysis. Ukrainskiy biofarmaceuticheskiy zhurnal, 2014;1: 56–61 (in Ukrainian).
8. Bajurka S.V., Karpushina S.A., Stepanenko V.I., Polujan S.M., Tomarov's'ka T.O. Analysis of venlafaxin in the blood by methods of thin-layer chromatography and UV-spectrophotometry. Ukrainskiy biofarmaceuticheskiy zhurnal, 2015; 6(41): 40–4 (in Ukrainian).
9. Dziurkowska E., Wesolowski M. Determination of venlafaxine and its metabolites in biological materials. Archives of Psychiatry and Psychotherapy, 2012; (4): 49–58.
10. Gus'kova T.A. Preclinical toxicological study of medicines as a guarantee of the safety of conducting their clinical studies. Toksikologicheskij Vestnik, 2010; 5(104): 2–5 (in Russian).
11. Mironov A.N. A guide to preclinical drug research. Moscow: Grif and Co, 2012; 944 (in Russian).