

УДК 615

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАЛЕПЛОНА, ЗОЛПИДЕМА И ЗОПИКЛОНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

В.А. Карташов¹, Г.П. Чепурная^{1*}, Л.В. Чернова¹

Резюме. Снотворные препараты третьего поколения – Z-препараты: залеплон (анданте), зопиклон (имован) и золпидем (ивадал) – широко применяются в медицине для лечения инсомний. Несмотря на ряд преимуществ перед производными барбитуровой кислоты и 1,4-бензодиазепина, указанные препараты обладают токсичностью. Описаны случаи отравлений, в том числе со смертельным исходом. Для диагностики интоксикаций указанными лекарственными средствами и других целей (для мониторинга концентрации указанных веществ в крови, изучения фармакокинетики, оценки лекарственного взаимодействия, оптимизации контроля за лечением) важное значение приобретает разработка методов определения Z-препаратов в биологических объектах, которые в настоящее время разработаны недостаточно. Поэтому целью настоящей работы является изучение и анализ специальной литературы, посвящённой химическим, физико-химическим, фармакологическим свойствам, методам анализа исследуемых веществ, способам их экстрагирования, очистки, методам идентификации и количественного определения при исследовании биологических объектов.

Ключевые слова: инсомния, Z-препараты, биологические объекты, идентификация, количественное определение.

DEFINITION OF ZALEPLON, ZOLPIDEM AND ZOPICLON IN BIOLOGICAL OBJECTS

V.A. Kartashov¹, G.P. Chepurnaya^{1*}, L.V. Chernova¹

Abstract. Soporific substances of the third generation – Z-preparations: Zaleplon (Andante), Zopiclone (Imovane) and Zolpidem (Ivadal) – are widely used in medicine for the treatment of insomnia. Despite a number of advantages over of barbiturate derivatives and 1,4-benzodiazepine, the identified preparations are toxic. Poisoning incidents, including fatalities, are described. To diagnose intoxications by these medicines and other purposes (for monitoring the concentration of these medicines in the blood, studying pharmacokinetics, evaluating drug interactions, optimizing treatment control), the development of methods for defining Z-preparations in biological objects becomes important, that is currently developed insufficient. Therefore, the purpose of this work is to study and analyze the specialized literature on the chemical, physico-chemical, pharmacological properties, methods of analysis of investigated substances, methods of extraction, purification, methods of identification and quantification while studying the biological objects.

Keywords: insomnia, Z-preparations, biological objects, identification, quantitative determination.

1 – ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», 385000, Россия, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Советская, д. 197-а

1 – Maykop State Technological University, 197-a, Sovetskaya str., Maykop, 385000, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: velichkogatina@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Инсомния (бессонница) продолжает сохранять своё медицинское и социальное значение. Некоторые авторы считают, что нарушениями сна страдает почти половина населения планеты, поэтому снотворные средства являются предметом постоянного внимания учёных в области медицины и практикующих врачей. Несмотря на все многообразие имеющихся снотворных препаратов, проблема нарушения сна остается актуальной. Препараты первого поколения – барбитураты – сегодня практически не применяются, так как вызывают зависимость и обладают токсичностью. Снотворные средства другой группы – 1,4-бензодиазепины – менее токсичны, однако они также вызывают лекарственную зависимость и, кроме того, оказывают седативное действие, тем самым способствуя развитию дневной сонливости и ког-

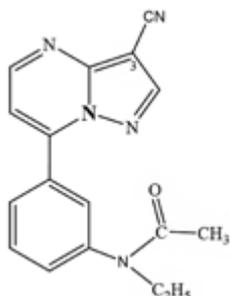
нитивных нарушений [1, 2]. Появление нового, третьего, поколения снотворных препаратов стало значительным шагом в лечении инсомний. Одними из главных представителей этого класса являются залеплон, золпидем и зопиклон, которые широко и эффективно используют в медицинской практике за рубежом, а в последние годы и в России. Кроме того, из этой группы препаратов применяется правовращающий стереоизомер зопиклона – эсзопиклон.

В настоящее время эти препараты активно изучаются в различных направлениях: химическом, клиническом, фармакологическом, токсикологическом и др.

По химическому строению залеплон, золпидем и зопиклон – производные пирозолпиримидина, имидазопиридина и пирролопиразина соответственно. Они являются азотсодержащими

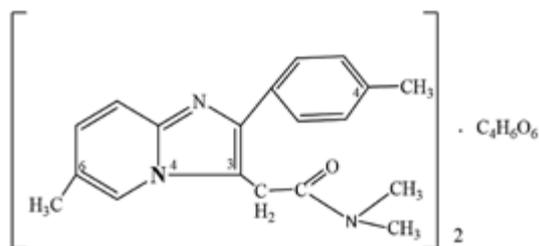
веществами основного характера, обладают гидрофобностью, т.к. содержат в своих структурах сложноэфирные группы, атомы галогенов, циклы и другие гидрофобные фрагменты.

ЗАЛЕПЛОН



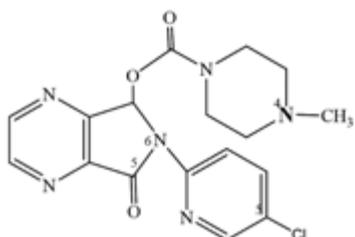
Залеплон (Zaleplonum) (N-[3-(цианопиразо-ло[1,5-a]пиримидин-7-ил)фенил]-N-этилацетамид) является производным пиразолопиримидина. Залеплон – белый или почти белый порошок, практически нерастворим в воде, труднорастворим в этаноле и пропиленгликоле, умеренно растворим в ацетоне, легко-растворим в диметилформамиде, log P (октанол/вода) 1,23 в диапазоне значений pH 1-7 [3–8]. Препараты залеплон окрашены в ярко-синий цвет (индигокармин).

ЗОЛПИДЕМ



Золпидем (Zolpidem, Ivadal, Ambien) (N,N,6-триметил-2-(4-метилфенол)имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ацетамид (тарtrat)) является производным имидазопиридина [6, 9–12]. Золпидем – белый или почти белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в метиленхлориде, малорастворим в воде, умеренно растворим в спирте и пропиленгликоле [6, 13, 14], pKa=6,2, log P=3,85 [15, 16].

ЗОПИКЛОН



Зопиклон (Zopiclone) (6-(5-хлор-2-пиридил)-[(4-метилпиперазин-1-ил)-карбонилокси]-5,6-дегидропирроло[3,4-b]пиразин-5-он) является производным пирролопиразина (циклопирролона), представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров [17–19]. Это белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, легко растворимый в хлороформе, метиленхлориде, диметилформамиде и 0,1 н растворе соляной кислоты, практически нерастворим в воде, эфире и этаноле, малорастворим в ацетоне, растворяется в разбавленных минеральных кислотах, pKa=7,11, log P=1,54 [17, 19, 20].

ЭСЗОПИКЛОН

Eszopiclone (S-zopiclon, Lunesta, Estorra, Zopiclone-Septacor) является правовращающим стереоизомером зопиклона –(+)-(S)-изомер. В настоящее время применяется в США в качестве снотворного средства.

По фармакологической классификации названные препараты относятся к группе снотворных средств третьего поколения [6, 9, 12, 21–25]. В зарубежной литературе их часто называют Z-препаратами, Z-лекарствами, Z-снотворным, небензодиазепиновыми снотворными, бензодиазепиноподобными средствами [6, 9, 10, 25–32]. Последние названия связаны, по-видимому, с тем, что Z-препараты и бензодиазепины сходны по механизму действия: они взаимодействуют с одним и тем же ГАМКА – бензодиазепиновым рецепторным комплексом, местами с ω-бензодиазепиновых α-субъединиц. К настоящему времени выявлена гетерогенность бензодиазепинового рецептора и определены локализация и функции его основных подтипов: ω₁, ω₂ и ω₅. Подтип ω₁ расположен преимущественно в вертикальной и субкортикальной областях и ответствен за появление собственно гипнотического действия, тогда как подтипы ω₂ и ω₅ локализируются главным образом в спинном мозге и периферических тканях и связаны с возникновением множества других эффектов. Таким образом, последнее поколение гипнотиков (Z-препараты: залеплон, золпидем и зопиклон) отличается от бензодиазепинов по фармакокинетике и фармакодинамике наибольшей степенью селективности к ω₁-подтипам бензодиазепинового рецептора, которые в соответствии с современными представлениями непосредственно связаны с появлением «чистого» гипнотического эффекта [21, 33]. Кроме того, отличаясь по химическому строению, каждый из Z-препаратов обладает индивидуальным фармакокинетическим профилем, отличается по биодоступности, объёму распределения, периоду полувыведения, продуктам биотрансформации [33–35].

Исследуемые препараты обладают побочными действиями, общими из которых являются сонливость, вялость, утомляемость, головная боль, сухость во рту, боль в животе, диспепсия, зуд, кожная сыпь, головокружение, раздражительность, спутанность сознания,

подавленное настроение, депрессия, парадоксальные реакции (усиление бессонницы, ночные кошмары, возбуждение, агрессивность, приступы гнева, галлюцинации), нарушения поведения [12, 21–24, 30, 35–39]. Кроме того, при длительном применении развивается лекарственная зависимость и привыкание [12, 22, 32, 37, 39, 40–42]. Авторы [22] отнесли залеплон, золпидем и зопиклон к наркотическим средствам, вызывающим зависимость; в источнике [43] они включены в список галлюциногенов. Неблагоприятное влияние на когнитивные функции Z-препаратов указано в статье [43]. В работах [36, 38, 39] выявлено отрицательное влияние залеплона и зопиклона на время последовательного реагирования, логическое мышление, способность к последовательному вычислению, мультизадачный тест; ухудшение способности управлять автомобилем через час после приёма терапевтических доз залеплона и даже через 10 ч после приёма золпидема и зопиклона. У пациентов старше 65 лет, принимавших Z-препараты, на 50% повышался риск развития болезни Альцгеймера, в пять раз увеличивался риск преждевременной смерти [9]. В источнике [6] сообщается о значительных повреждающих эффектах залеплона золпидема и зопиклона, в том числе о повышении злокачественных заболеваний мозга, лёгких, кишечника, груди, мочевого пузыря и кожи по сравнению с плацебо. Многие исследователи считают, что побочные эффекты Z-лекарств практически не отличаются от побочных действий бензодиазепинов. В отечественной и зарубежной литературе приведены многочисленные случаи как смертельных, так и не смертельных отравлений залеплоном, золпидемом и зопиклоном, несмотря на их низкий по сравнению с бензодиазепинами летальный токсический индекс [27, 44].

В связи с вышеизложенным определение Z-препаратов в биологических объектах (крови, плазме, моче, слюне, волосах, тканях внутренних органов и др.) имеет важное значение для мониторинга концентрации указанных веществ в крови, изучения фармакокинетики, оценки лекарственного взаимодействия, оптимизации контроля за лечением, диагностики смертельных и не смертельных отравлений и для других целей. Поэтому в зарубежной и отечественной специальной литературе описаны методы определения указанных веществ в биологических объектах, причём как индивидуальных соединений, так и их смесей.

Для изолирования залеплона, золпидема, зопиклона и их метаболитов из различных биологических объектов использовались экстракционные методы. Так, для выделения из жидких образцов (крови, плазмы, мочи, слюны или водных извлечений из образцов тканей) были применены варианты жидкостной и твёрдофазной экстракции. В некоторых случаях, особенно для экстракции метаболитов, авторы предварительно проводили кислотный, щелочной или ферментативный гидролиз, например [33, 45–51]. Для жидкостной экстракции, выполняемой, как правило,

при pH 8,0–10,5, были использованы различные органические растворители или смеси растворителей: хлороформ [5, 15, 52, 53], хлороформ-1 – бутанол (6:1) [40, 54] и (9:1) [55], хлороформ – пропанол-2 (9:1) [56, 57], хлороформ – пропанол-2 – н-гептан (60:14:26) [58], н-бутилхлорид [47], метилбутиловый эфир – н-гексан (75:25) [41], гексан – дихлорметан (30:40) [59], дихлорметан – пропанол-2 (9:1) [60], этилацетат [61], этилацетат – н-гексан (3:1) [48], этилацетат – гептан (4:1) [62], н-бутилацетат [29, 63], метилхлорид [15], толуол [64].

Твёрдофазная экстракция была применена для извлечения Z-препаратов и их метаболитов из жидких образцов с использованием колонок и дисков, содержащих различные сорбенты: Lichrolut TSC, элюент: дихлорметан – ацетон (4:1) [50]; картридж C18, элюент: дихлорметан (8:2) [65]; Extrelut NT, элюент: дихлорметан – пропанол-2 (85:15) [66]; Silica SPE, элюент: метанол – ацетонитрил (60:40) [64]; диски SPEC C18 и SPEC MP3, элюент: дихлорэтан – пропанол-2 – 25% раствор гидроксида аммония (80:20:2) [40, 67].

Выделение залеплона, золпидема и зопиклона из тканей внутренних органов и волос авторы работ проводили путём экстрагирования веществ с использованием гидрофильных, липофильных и амфифильных растворителей. Для этой цели были использованы вода, подкисленная щавелевой или серной кислотой [15, 55], фосфатный [65] и боратный [66] буферные растворы, хлороформ [68], н-бутилхлорид [47], диэтиловый эфир – метилхлорид (1:1) [25], диэтиловый эфир – этилацетат (1:1) [11], метанол [26,49], этанол, подкисленный щавелевой кислотой [55], ацетонитрил [18, 69], ацетон [53, 70–73] и некоторые другие экстрагенты.

Идентификацию и количественное определение залеплона, золпидема и зопиклона, выделенных из биологических образцов, исследователи выполняли с помощью физико-химических методов. Для этой цели были использованы методы ВЭЖХ, ЖХ-МС-МС, ГХ-МС, капиллярного электрофореза, как более экспрессные и чувствительные, позволяющие разделять смеси Z-препаратов, их метаболитов и других психотропных веществ, идентифицировать и определять их количественное содержание. Наиболее часто для этих целей применялся метод ВЭЖХ в разных модификациях с использованием различных стационарных и мобильных фаз, разных систем детектирования и условий анализа [18, 28, 41, 46, 47, 50, 51, 59, 62, 68, 74–79].

Разделение и анализ залеплона, золпидема, зопиклона и эсзопиклона методами ВЭЖХ авторы проводили на колонках Varian Pursuit 3 C18 [22], BDS Hypersil phenyl [62], LiChrospher 60 RP-Select-B [58], Separon C18 [18], Waters Atlantis dC18 [62], Nova Pak C18 [58], Superspher 60 RP Select B [11], Phenomex Kinetex [46], Hypersil GOLD PFP [80], Hypersil BDS C18 [41], Spherisorb ODS-2 [60], Bondapak C18 [49], OD-5-100 C18 [81], AC QUNITY UPLC BEH C18 [69], Supelcosil C8 [82] и др.

В качестве подвижных фаз, как правило, использовались смеси буферных растворов с ацетонитрилом или метанолом, например 5 мМ аммоний – буферный раствор (pH 3,5) – метанол [46], формиатный буфер (pH 3,0) – ацетонитрил [76, 78], 25 мМ триэтиламмоний-фосфатный буферный раствор (pH 3) – ацетонитрил [50], 40% фосфатный буфер в ацетонитриле [47], смесь 1,5 М раствора ацетата аммония, ацетонитрила, метанола и воды (раствор А – 3:10:10:77, раствор В – 3:40:40:17) [41], ацетонитрил – этанол – метанол (6:2:2) [65], раствор фосфата натрия – метанол (4,5:5,5) [60], ацетонитрил – 5 М раствор ацетата аммония (pH 5) [62], смеси метанола и воды [83], смесь 20 мМ раствора ацетата натрия и 0,2% раствора муравьиной кислоты – ацетонитрил (75:25) [6], 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде – 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (35:65) [69], метанол – тетрагидрофуран–фосфатный буфер pH 2,6 [58] и др.

Детектирование исследуемых веществ осуществлялось чаще всего с помощью масс-селективных детекторов [46, 47, 50, 51, 62, 65, 68, 75, 76, 79, 84, 85], а также УФ-детекторов [47, 50, 75, 86] и детекторов по флюоресценции [59, 60, 77, 78, 82, 87]. Кроме того, применялись методы ВЭЖХ-МС/МС и УВЭЖХ-МС/МС с применением следующего оборудования: системы жидкостной хроматографии – триплетной квадрупольной масс-спектрометрии [78], ультраэффективной жидкостной хроматографии – tandemной масс-спектрометрии Waters Xevo TQ-S (MS-MS) [69] и Waters AQUITY UPLC [88], Agilent RapidFire-MS-MS-системы [45], Waters Quattro Ultima Pt-тандемной масс-спектрометрии [62], технологии LC-MS-MS с программным обеспечением ACD/Chrom LC Simulator [23].

Для определения в биологических объектах залеплона, золпидема и зопиклона и их метаболитов применялись также методы газовой хроматографии с использованием разных условий анализа и систем детектирования. Как правило, исследования проводились с использованием капиллярных колонок: DB-5 MS [41], DB-5 и DB17 [41, 89], Rtx-IMS [66], Silica Ultra 2 [90], Restek RXi-5MS [91] и др.

Детектирование исследуемых веществ чаще всего осуществлялось с помощью масс-селективных детекторов [15, 16, 18, 33, 45, 46, 50, 54, 57, 61, 66], масс-анализатора с ионной ловушкой [41], а также азотно-фосфорных [63, 92, 93] и термоионного [74] детекторов. Кроме того, в ряде работ были использованы приборы с двумя детекторами, например азотно-фосфорный и электронный захвата [90], ионизации пламени и масс-селективный [50], ионизации пламени и электронного захвата [29], масс-селективный и электронный захвата [64], азотно-фосфорный и масс-селективный [94]. В указанных случаях один детектор чаще всего использовался для идентификации исследуемых веществ, другой – для количественного определения.



Waters Xevo TQ-S

Сравнительно реже для анализа залеплона, золпидема и зопиклона, выделенных из биологического материала, использовался метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). Метод применялся главным образом для обнаружения исследуемых веществ на хроматограммах, а также с целью очистки, предварительной идентификации и препаративного выделения [15, 18, 29, 34, 53, 55, 68, 70, 84, 95, 96]. Детектирование веществ проводили по флюоресценции после воздействия УФ-излучения с помощью реактивов Драгендорфа, йод-платината калия, прочного черного К и др.

УФ-спектрофотометрическому методу анализа залеплона, золпидема и зопиклона, выделенных из биологических объектов, посвящено значительно меньше работ по сравнению с хроматографическими методами [15, 29, 34, 53, 55, 68, 71, 72, 84, 96]. Чаще всего метод применялся вкуче с другими методами для идентификации и количественного определения с использованием характерных спектров Z-препаратов и величины абсорбции веществ в максимумах поглощения.

С целью выполнения иммуноферментного анализа залеплона и золпидема и их основных метаболитов получены высокочувствительные поликлональные антитела, которые могут быть использованы в токсикологических, судебно-медицинских и клинических исследованиях [97]. Для определения золпидема в моче пациентов использован иммуноферментный метод [91], результаты которого не отличались от данных, полученных ме-



Waters AQUITY UPLC

тодом ГХ-МС. Методы радиоиммунного анализа [98] и поляризационного флюороиммуноанализа [99] были применены для определения N-дезметилзопиклона в моче как показателя употребления нативного вещества.

Капиллярный электрофорез с детектором по флюоресценции, индуцированной He-Cd-УФ-лазером, авторы [56] применили для определения зопиклона и его энантиомеров в моче и слюне волонтеров. Те же авторы [100] с помощью капиллярного электрофореза разделили золпидем и его метаболиты, выделенные из мочи. По мнению исследователей, метод капиллярного электрофореза по сравнению с ВЭЖХ является более простым и экспрессным.

В ряде работ изложены методики по одновременному исследованию в биологических матрицах смесей трёх или двух анализируемых веществ. Приводим некоторые из них.

Метод жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС-МС) использован для определения трёх Z-лекарств и 21 препарата из группы бензодиазепина в волосах людей [26]. После экстракции веществ метанолом или смесью метанола и воды для их разделения были применены две дифференциальные ВЭЖХ-МС-системы с ионизацией электрораспылением, колонка Phenomenex Kinetex, мобильная фаза – 5 мМ аммоний – боратный буфер (pH 3,5) – метанол, скорость потока – 0,75 мл/мин, пределы количественного определения – 0,6–16 пг в 1 мг волос.

Залеплон, золпидем, зопиклон и 17 производных бензодиазепина были разделены и определены в слюне методом ЖХ-МС/МС после экстракции веществ из 0,5 мл образца 3 мл смеси диэтилового эфира с метилхлоридом (50:50) при pH 8,4 [25]: предел количественного определения – 0,1–0,2 нг/мл, линейность соблюдалась до 20 нг/мл, коэффициент вариации для всех веществ лежал в пределах 4–8%, кроме зопиклона (34%), выход веществ был не ниже 90%.

М.К. Vjork с соавт. [22] разработали метод ВЭЖХ-МС-МС для определения в цельной крови 19 наркотических средств, их метаболитов и трёх Z-препаратов: прибор Agilent HPLC 1100, МС/МС (Waters Quattro), колонка Varian Pursuit 3 C18, градиентный режим, продолжительность анализа – 35 мин, предел количественного определения – 0,5–10 мкг/кг, выход для всех аналитов составлял 34–97%, кроме залеплона (6%). Метод был успешно применён в 412 судебно-медицинских случаях, из которых 267 были связаны с нарушениями правил уличного движения.

С. Kratzsch с соавт. [11] описали применение метода жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении для анализа залеплона, золпидема, зопиклона и 23 производных бензодиазепина и флумазенила. Аналиты выделяли из плазмы крови с помощью экстракции смесью диэтилового эфира и этилацетата (1:1) в при-



Agilent 1260 Infinity

сутствии насыщенного раствора сульфата натрия. После отделения органической фазы экстракцию повторяли из щелочной среды. Разделение и определение исследуемых веществ в градиентном режиме выполняли, используя в качестве стационарной фазы Superspher 60 RP Select B, подвижной фазы – смесь водного раствора формиата аммония с добавлением муравьиной кислоты до pH 3 (элюент 1) и ацетонитрила (элюент 2), внутренних стандартов – три дейтерированных бензодиазепина и тримипрамин-d3. В результате исследований найдено, что линейность при определении залеплона наблюдалась в пределах 0,005–0,125 мг/л, золпидема – 0,04–0,5 мг/л и зопиклона – 0,005–0,188 мг/л, выход исследуемых веществ соответственно был равен 109,8%, 104,1% и 99,7%. Методика была апробирована на образцах плазмы пациентов и рекомендована для изолирования, разделения, скрининга, идентификации и количественного определения указанных лекарственных веществ в клинической и судебной токсикологии.

Экспрессный с высоким разрешением метод жидкостной хроматографии – триплетной квадрупольной масс-спектрометрии (RRLC/QqQ-MS) был разработан авторами [80] для количественного определения 34 производных бензодиазепина, их метаболитов и трёх Z-препаратов в моче. Одновременному хроматографическому разделению и определению исследуемых веществ подвергали разбавленную в 10 раз мочу без стадии экстракции. Был использован прибор Agilent 1200 серии RRLC с предколонкой (Zorbax SB-C8) и колонкой (Hypersil GOLD PFP); мобильная фаза состояла из двух растворителей: воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты и 1 мМ аммония формиата, и ацетонитрила, также содержащего 0,1% муравьиной кислоты и 1 мМ

аммония формиата, режим – градиентный, скорость потока – 0,3 мл/мин, внутренние стандарты – дейтерированные золпидем-d6 и празепам-d5, продолжительность анализа составляла 17 мин, выход для всех веществ был равен 80,2–98,5%, предел количественного определения – от 0,01 до 0,5 нг/мл, линейность при определении залеплона, золпидема и зопиклона соблюдалась в диапазоне концентраций 0,1–500,0 нг, 5,0–500,0 нг и 0,1–250,0 нг в 1 мл мочи соответственно. Авторы показали, что, несмотря на отсутствие стадии пробоподготовки (только разведение мочи), матричный эффект был незначительным. Предложенный метод валидирован и рекомендован для применения в клинической практике.

Разработан ультрабыстрый и точный метод анализа Z-лекарств в моче с помощью системы Agilent RapidFire/MS/MS [28]: продолжительность анализа – 15 с, линейность – 5–500 нг/мл, внутренние стандарты – дейтерированные золпидем-d6 и зопиклон-d4. Полученные результаты не отличались от результатов, выполненных методом жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии.

В работе авторов [101] приведены результаты определения залеплона, золпидема и зопиклона в биологических образцах крыс после острого комбинированного отравления животных смесью указанных препаратов. Исследования проводили по разработанной авторами методике, основанной на изолировании веществ с помощью ацетона, экстракционной и хроматографической очистке, идентификации методами ТСХ-скрининга, УФ-спектрофотометрии, ВЭЖХ и количественном определении спектрофотометрическим методом. В результате Z-препараты были выделены из ткани печени, почек, крови, легких, разделены, идентифицированы и количественно определены.

Определение золпидема, зопиклона, ряда наркотических средств и их метаболитов в слюне (всего 32 вещества) методом ЖХ-МС/МС описано в работе [62]: 0,5 мл слюны смешивали с 50 мкл раствора внутренних стандартов (некоторые дейтерированные производные исследуемых веществ) и 250 мкл аммоний-карбонатного буферного раствора с pH 9,3. Аналиты экстрагировали 1,3 мл смеси этилацетат – гептан (4:1), органическую фазу выпаривали при 40°C под током азота, остаток растворяли в 60 мкл смеси ацетонитрил – вода (10:90). Для разделения и определения использовали систему Waters Quattro Ultima Pt – тандемную масс-спектрометрию: колонка Waters Atlantis dC18, ионизация электрораспылением, подвижная фаза – ацетонитрил (растворитель 1) и 5 М раствор ацетата аммония pH 5 (растворитель 2), градиентный режим, скорость потока – 0,3 мл/мин, линейность при определении зопиклона наблюдалась в пределах 0,005–0,05 мкмоль/л, выход в среднем был равен 65%, предел определения – 0,97 мкг/л.

Простой, специфичный и селективный метод разделения золпидема и зопиклона в плазме осуществ-

лён с помощью газовой хроматографии с азотно-фосфорным детектированием [93]. Метод является чувствительным (предел обнаружения золпидема – 1 нг/мл, зопиклона – 2 нг/мл) и может быть использован для изучения фармакокинетики исследуемых веществ, а также в токсикологии.

С помощью метода жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии авторы [79] выполнили одновременное определение 26 веществ, производных бензодиазепина, их метаболитов, золпидема и зопиклона в крови, моче и волосах. Исследуемые образцы были собраны у добровольцев, не принимавших лекарств, водителей при автодорожном контроле, а также у лиц в криминальных случаях. В качестве внутренних стандартов использовали дейтерированные производные бензодиазепинов. Образцы мочи подвергали предварительному ферментативному гидролизу с использованием β-глюкуронидазы в среде ацетатного буфера (pH 4,6) в течение 1 ч при 56 °C. Волосы вначале обрабатывали дважды дихлорметаном, по одному разу водой и метанолом и в течение 15 мин воздействовали ультразвуком. 20 мг волос измельчали до порошкообразного состояния, инкубировали при встряхивании с 1 мл метанола при 45 °C в течение 2 ч, центрифугировали, супернатант концентрировали и исследовали.

A.W. Jones и A. Holmagren [63] в течение 10 лет определяли золпидем и зопиклон в периферической крови живых субъектов (водителей, нарушивших правила дорожного движения) и трупов лиц, погибших от разных причин, используя судебно-медицинские материалы. Образцы экстрагировали с помощью н-бутилацетата и исследовали методом ГХ с азотно-фосфорным детектором. В результате показано, что в случае смерти от отравлений концентрация в крови золпидема была выше (0,30 мг/л) по сравнению с другими причинами смерти (0,13 мг/л) и с живыми лицами (0,19 мг/л). В случаях смертельных отравлений, когда в крови не было обнаружено других веществ, кроме золпидема, его концентрация была равна 1,35 мг/л. Предел определения зопиклона в крови был равен 0,02 мг/л, средняя посмертная концентрация составляла 0,20 мг/л и была значительно выше (0,70 мг/л), если причиной смерти был только зопиклон, по сравнению с концентрациями при комбинированных отравлениях (0,06–0,07 мг/л).

K.W. Simonson и др. [88] разработали метод ультраэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (система Waters AQUITY UPLC) для скрининга и определения залеплона, зопиклона и 23 производных бензодиазепина в цельной крови живых лиц и трупов: минимально определяемые концентрации веществ были равны 0,002–0,005 мг/кг, выход лежал в пределах 73–108%.

Авторы [58] описали методику выделения из плазмы крови, разделения и обнаружения зопиклона, золпидема, суриклона и алпидема. Экстракцию осу-

ществляли с помощью смеси растворителей – хлороформ – прапонол-2 – н-гептан (60:14:26), для разделения и идентификации использовали метод ВЭЖХ: колонка Nova-Рас С18, подвижная фаза: метанол – тетрагидрофуран – фосфатный буфер (рН 2) (65:5:30), детектор – диодная матрица.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленном обзоре отечественной и зарубежной специальной литературы приведены данные по определению залеплона, золпидема и зопиклона в биологических объектах. Идентификация и определение указанных веществ в крови, моче, тканях внутренних органов и других биологических образцах имеет важное значение для решения многих задач, в том числе связанных с диагностикой и лечением отравлений. Для выделения Z-препаратов из объектов исследования авторы работ использовали экстракционные методы, а с целью обнаружения и определения количественного содержания веществ и их метаболитов чаще всего принимали высокочувствительные и специфичные методы анализа – ВЭЖХ и ГЖХ с использованием современных систем детектирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. М.Н. Дадашева. Применение препарата анданте (залеплона) при кратковременной инсомнии // Неврологич. журн. 2008. № 6. С. 49–51.
2. М.Н. Дадашева. Лечение инсомний препаратом залеплон // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 7. С. 82–83.
3. АНД 42-13 662-05. Анданте, капсулы 5 мг и 10 мг. Инструкция по применению лекарственного препарата / «Гедеон Рихтер АОА». – Будапешт. 2008. 2 с.
4. ЛРС-009924/08- 111208. Залеплон (субстанция-порошок). Введ. 14.10.2000. – М.: МЗ РФ, Фармакопейный гос. ком., 2002. 10 с.
5. Залеплон. URL: http://smed.ru/guides/72975/?bukva=%C7&search_type=alf (дата обращения 20.12.2017).
6. Non benzodiazepine // Wikis. Wikipedia. URL: <http://www.thefullwiki.org/Nonbenzodiazepine> (дата обращения 20.12.2017).
7. Sonata (zaleplon) Capsules. URL: <http://www.rxlist.com/sonata-drug.htm> (дата обращения 20.12.2017).
8. Zaleplon. URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Zaleplon?action=history> (дата обращения 20.12.2017).
9. Снотворное повышает риск развития болезни Альцгеймера // Медицинский вестник. URL: http://www.medvestnik.by/ru/issues/n_8079.html (дата обращения 20.12.2017).
10. M.G. Terzano et al. New Drugs for Insomnia. Comparative Tolerability of Zopiclone, Zolpidem and Zaleplon // Drug Safety. 2003. V. 26, N 4. P. 261–282.
11. C. Kratzsch et al. Screening, library-assisted identification and validated quantification of 23 benzodiazepines, flumazenil, zaleplon, zolpidem and zopiclone in plasma by liquid chromatography/mass-spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization // J. Mass Spectrometr. 2004. V. 39. № 8. P. 856–872.
12. C. Victorri-Vigneau, E. Dailly. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 64. № 2. P. 198–209.
13. ФС 42-11888-01. Золпидема тартрат (субстанция). Введ. 26.09.2001. – М.: МЗ РФ, Фармакопейный гос. ком., 2002. 8 с.
14. EP 992-93-6. Zolpidem Tartrate (Zolpidemi tartars) (anhydrous substance). – Washington. 2005. 3 p.
15. Е.И. Егорова. Исследование золпидема в химико-токсикологическом отношении: автореф. дис. ... к.фарм.н. – Пермь. 2011. 24 с.
16. Т.Р. Rohrig, С.М. Moore. Zolpidem. Forensic Aspects Toxicol // Patolog. 2005. V. 1, № 2. P. 81–90.
17. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2012. 1215 с.
18. Р.Р. Краснова и др. Химико-токсикологический анализ имована в биологических объектах // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики: материалы 4 Всерос. съезда судеб. медиков. – Пермь. 2005. С. 163–164.
19. EP 43200-80-2. Zopiclone (Zopiclonum). – Washington. 2003. 2 p.
20. ФСП 42-0341404803. Зопиклон таблетки 0,0075 г. Введ. 01.06.2004. – М.: МЗ РФ, Фармакопейный гос. ком., 2004. 12 с.
21. Медицинский справочник: Z-препараты в лечении инсомнии // Медицинский справочник. URL: http://doctorpb.ru/articles.php?article_id=1522 (дата обращения 20.12.2017).
22. M.K. Bjork et al. Determination of 19 drugs of abuse and metabolites in whole blood by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2010. V. 396. № 7. P. 2393–2401.
23. M.J. Meng et al. Fast chiral chromatographic method and validation for the quantitation of eszopiclone in human using LC-MS/MS // J. pharmac. biomed. Analysis. 2010. V. 53. № 4. P. 973–982.
24. O. Schulz. Die Bedeutung der neueren Hypno-Sedativa Zopiclon und Zolpidem im klinisch-toxicologischen Untersuchungs-gut unter besonderer Berücksichtigung der klassischen Benzodiazepine: dis.dokt. medizin. – Hamburg. 2009. 90 p.
25. P. Kintz, M. Villain, M. Concheiro, V. Cirimeli. Screening and confirmatory method for benzodiazepines and hypnotics in oral fluid by LC-MS/MS // Forensic Sci Int. 2005. V. 150. № 2/3. P. 213–220.
26. K.Y. Rust, M.R. Baumgartner, N. Meggiolaro, T. Kramer. Detection and validated quantification of 21 benzodiazepines and 3 “z-drugs” in human hair by LC-MS/MS // Forensic Sci Int. 2012. V. 215. № 1/3. P. 64–72.
27. N. Gunja. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs // J. Med Toxicol. 2013. V. 9. № 2. P. 155–162.
28. M. Joussef, V.P. Miller. Ultrafast Analysis of Z-Drugs in Urine Using the Agilent RapidFire High-Throughput Mass Spectrometry System. URL: www.agilent.com/lifesciences/rapidfire (дата обращения 20.12.2017).
29. L. Khodasevich. Acute poisoning by new psychotropic substance Zopiclone. URL: <http://www.medline.ru/monograf/sudmed/a2/5tsast-1.shtml> (дата обращения 20.12.2017).
30. E.K. Stranks, S.F. Crowe. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis // J. Clin Exp Neuropsychol. 2014. V. 36. № 7. P. 691–700.
31. M.A. Tonon, P.S. Bonato. Methods for the analysis of nonbenzodiazepine hypnotic drugs in biological matrices // Summ. Bioanalysis. 2012. V. 4. № 3. P. 291–304.

32. Z-drug: a review of the evidence of misuse and harm. Advisory Council on the Misuse of Drugs. – London. 2013. 29 p.
33. Е.А. Крылова, Ю.А. Хомов. Фармакокинетика и биотрансформация золпидема: анализ главных метаболитов // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 2. URL: www.science-education.ru/108-8576 (дата обращения 20.12.2017).
34. Ю.А. Хомов, Е.А. Крылова, Е.И. Егорова. Изолирование, обнаружение и количественное определение золпидема в биологических жидкостях // *Современ. проблемы науки и образования*. 2012. № 2. URL: www.science-education.ru/102-5868 (дата обращения 20.12.2017).
35. D.R. Drover. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone // *Clin Pharmacokinet*. 2004. V. 43. № 4. P. 227–238.
36. N. Gunja. The Effects of Z-drugs on Performance and Driving // *J. Med Toxicol*. 2013. V. 9. № 2. P. 163–171.
37. M. Heydari, M.S. Isfeedvajani. Zolpidem dependence, abuse and withdrawal: A case report // *J. Res. Med Sci*. 2013. V. 18. P. 1006–1007.
38. M.A. Paul, G. Gray, G. Kenny, R.A. Pigeau. Impact of mlatonin, zaleplone and temazepam on pshychomotor performance // *Aviat Space Environ Med*. 2003. V. 74. № 12. P. 1263–1270.
39. A. Patat, I. Paty, I. Hindmarsh. Pharmacodynamic profile of Zaleplon, a new non benzodiazepine hypnotic agent // *Human Psychopharmacol*. 2001. V. 16. № 5. P. 369–392.
40. Е.А. Шилова и др. Исследование экстракции золпидема из водных растворов // *Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств: материалы российской науч.-практич. конф., посвященной 70-летию ПГФА*. – Пермь. 2007. С. 236–241.
41. J. Van Bocxlaer et al. Analysis of Zopiclone (Imovane) in Postmortem Specimens by GC-MS and HPLC with Diode-Array Detection // *J. Analyt Toxicol*. 1996. V. 20. № 1. P. 52–54.
42. M.A. Tonon, P.S Bonato. Capillary electrophoretic enantiselective determination of zopiclone and its impurities // *Electrophoresis*. 2012. V. 33. P. 1606–1612.
43. A. Sawsan et al. Development of Stability Indicating Densitometric and Enhanced Sensitivity Spectrofluorimetric Methods for Determination of Zaleplon in Presence of its Acid Degradation Products // *Pharm. Anal. Acta*. 2013. V. 4. № 6. P. 256–262.
44. N.A. Buckley, P.R. McManus. Changes in fatalities due to overdose of anxiolytic and sedative drugs in the UK (1983-1999) // *Drug Saf*. 2004. V. 27. № 2. P. 135.
45. Е.А. Крылова. Метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии при анализе золпидема и его метаболитов в биологических жидкостях для экспертных целей: автореф. дис. ... к.фарм.н. – Пермь. 2013. 25 с.
46. Е.А. Крылова. Способ доказательства метаболитов золпидема в моче // *Здоровье и образование в XXI веке: материалы 12 междуна. конгр.* – М.: РУДН, 2011. С. 254–259.
47. P.J. Boniface, S.G.G. Russel. Two Cases of Fatal Zopiclone Overdose // *J. Analyt. Toxicol*. 1996. V. 20. P. 131–133.
48. X. Cui, P. Xiang, J.J. Zhang. Segmental Hair Analysis after a Single Dose of Zolpidem: Cmparison with a Previous Study // *Toxicol*. 2013. V. 37. № 6. P. 369–375.
49. B.A. El Zeany, A.A. Moustafa, N.F. Farid. Determination of zolpidem hemitartrate by quantitative HPTLC and LC // *J. pharmac. biomed. Analysis*. 2003. V. 33. № 3. P. 393–401.
50. E. Mannaert, J. Tytgat, P. Daenens. Detection of 2-Amino-5-Chlorpyridine in Urine as a Parameter of Zopiclone (Imovane) Intake using HPLC with Diode Array Detection // *J. Analyt. Toxicol*. 1997. № 3. P. 208–212.
51. L. Pichard et al. Oxidative metabolism of zolpidem by human liver cytochrome P 450 S // *Drug Metabol. Dispos*. 1995. V. 23. № 11. P. 1253–1262.
52. Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова. Изолирование и определение золпидема, залеплона и зопиклона при исследовании мочи // *Современные проблемы гуманитарных и естественных наук: материалы XX междунар. науч.-практ. конф.* – М. 2014. С. 297–302.
53. Г.П. Чепурная. Химико-токсикологическое исследование залеплона и других Z-препаратов: автореф. дис. ... к.фарм.н. – Пятигорск. 2016. 24 с.
54. С.С. Катаев и др. Хромато-масс-спектрометрическое определение зопиклона в моче // *Журн. аналитич. химии*. 2007. Т. 62. № 5. С. 510–514.
55. М.Г. Мусина, В.В. Килин, А.А. Мингазов. Смертельное отравление залеплоном // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2010. № 1/2. С. 45–46.
56. G. Hempel, G.J. Blaschke. Enantioselective determination of zopiclone and its metabolites by capillary electrophoresis // *Chromatogr. B*. 1996. V. 675. № 1. P. 139–146.
57. J.H. Levis, J.H. Vine. A simple and rapid method for the identification of zolpidem carboxylic acid in urine // *J. Analytic. Toxicol*. 2007. V. 5. № 1. P. 72–78.
58. A. Tracqui, P. Kintz, P. Mangin. High-performance liquid chromatography assay with diode-array detection for toxicological screenibg of zopiclone, zolpidem, suriclone and alpidem in human plasma // *J. Chromatog. B*. 1993. V. 616. № 1. P. 95–103.
59. J.G. Bramness et al. Fatal Overdose of Zopiclone in an Elderly Woman with Bronchogenic Carcinoma // *J. Forensic Sci*. 2001. V. 46. № 5. P. 1247–1249.
60. A. Le Liboux, A. Frydman, J. Gaillot. Simultaneous determination of zopiclone and two major metabolites (N-oxide and N-desmethyl) in human biological fluids by reversed-phase high-performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. B*. 1987. V. 417. P. 151–158.
61. Eszopiclone. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Eszopiclone> (дата обращения 20.12.2017).
62. E.L. Oistad, U. Johansen, A.S. Christophersen. Drug Screening of Preserved Oral Fluid by Liquid Chromatography-Tandem Mass-Spectrometry // *Clin. Chem*. 2007. V. 53, № 2. P. 300–309.
63. A.W. Jonas, A. Holgrem. Concentrations of zolpidem and zopiclone in venous blood samples from impaired drivers compared with femoral blood forensic autopsies // *Forensic Sci Intern*. 2012. V. 222. № 1. P. 118–123.
64. D.T. Anderson, R.D. Budd. Zaleplon (Sonata) Analysis in Postmortem Specimens by Gas Chromatography-Electron Capture Detection // *J. Analyt. Toxicol*. 2009. V. 33. № 8. P. 481–485.
65. M. Kuntze, A.H. Bullenger, F. Mutller-Spabn. Excessive use of zopiclone: a case report // *Swiss Med Wkly*. 2002. V. 132. P. 523.
66. T. Takayasu, Y. Ishiada, A. Kimura. Distribution of zolpidem in bodi fluids and organ tissues in five autopsy cases // *Forensic Toxicol*. 2008. V. 26. № 2. P. 80–84.
67. Е.А. Шилова и др. Изолирование золпидема и его основного метаболита методом твёрдофазной экстракции // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2008. Т. 8. № 1(29). С. 37–40.
68. Л.Ю. Клименко. Хіміко-токсикологічне дослідження зопіклону: автореф. дис. ... к.фарм.н. – Киев. 2007. 26 с.
69. K.S. Thomson, R.J. Lewis, R.M Ritter. Analysis of Zolpidem Postmortem Fluids and Tissues Using Ultra-Performance Liquid Chromatography-MassSpectrometry. – Washington. 2014. P. 1–11.

70. Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова. Определение зопиклона, золпидема и залеплона в ткани печени // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства: сб. материалов 5-й междунар. науч.-практ. телеконф. – Белгород. 2015. С. 187–191.
71. Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова. Определение золпидема в биологических объектах лабораторных животных // Эффективность исследования современности: материалы X междунар. науч. конф. – М. 2015. № 10. Ч. 1. С. 77–79.
72. Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова. Изучение сохранности золпидема и залеплона в ткани печени // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. № 4. С. 26–28.
73. Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова. Изолирование и определение Z-препаратов в трупной ткани желудка и кишечника // Инновационные технологии в фармации: сб. науч. тр. – Иркутск. 2016. Вып. 3. С. 174–180.
74. D. Debruynne, J. Lacotte, V.H. Ligny, M. Moilin. Determination of zolpidem and zopiclone in serum by capillary column gas chromatography // J. Pharmac. Sci. 1991. V. 80. № 1. P. 71–74.
75. M.J. Royer-Morrot et al. Determination of zopiclone in plasma using column liquid chromatography with ultraviolet detection // J. Chromatog. B: Biomed. Sci. Application. 1992. V. 581. № 2. P. 297–299.
76. S.R. Dhaneshwar, V.K. Bhusari. Development of Validated Stability-Indicating HPLC assay method for Eszopiclone // Inter. J. Chem Tech Res. 2011. V. 3. № 2. P. 680.
77. E. Mannaert, J. Tutgat, P. Daenens. Detection and quantification of the hypnotic zopiclone, connected with an uncommon case of drowning // Forensic Sci Int. 1996. V. 83. № 1. P. 67–72.
78. R.V.S. Nirogi et al. Quantification of zolpidem in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection // Biomed. Chromatogr. 2006. V. 20. № 10. P. 1103–1108.
79. M. Laloup et al. Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of 26 Benzodiazepines and Metabolites, Zolpidem and Zopiclone, in Blood, Urine, and Hair // J. Analyt. Toxicol. 2005. V. 29. № 7. P. 616–626.
80. D.R. Drover. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone // Clin Pharmacokinet. 2004. V. 43. № 4. P. 227–238.
81. Q. Wang, L. Sun, C.E. Lau. Determination of zolpidem in serum microsomes by high-performance liquid chromatography and its application to pharmacokinetics in rats. // J. Chromatog B. 1999. V. 734. № 2. P. 299–305.
82. Deng Ming et al. Determination of Zaleplon in Human Plasma by RP-HPLC with Fluorescence // Chinese J. Pharmac. Anal. 2004. V. 24. № 6. P. 611–613.
83. S. Sessia. Analytical profile of zolpidem // Boll Soc Ital Sper. 1994. V. 70. № 5/6. P. 151–157.
84. Н.И. Запольская. К вопросу об идентификации имована. // Теория и практика судебной медицины: тр. Петербург. науч. общества судеб. медиков. 2002. Вып. 6. С. 94–96.
85. R.C. Irving, S.J. Dikson. The detection of sedatives in hair and nail samples using tandem LC-MS-MS // Forensic Sci Int. 2007. V. 166. № 1. P. 58–67.
86. Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова и др. Применение метода ВЭЖХ для анализа некоторых антипсихотических и снотворных лекарственных средств, выделенных из биологических объектов // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сб. науч. тр. – Нижний Новгород. 2015. Вып. VIII. С. 178–182.
87. R.N. El-Shaheny, A. Alattas, J.J. Nasr. Simultaneous determination of zopiclone and its degradation product and main impurity (2-amino-5-chloropyridine) by micellar liquid chromatography with time-programmed fluorescence detection: Preliminary investigation for biological monitoring // J. Chromatog. B. 2012. V. 907. P. 49–55.
88. K.W. Simonsen et al. A validated method for simultaneous screening and quantification of twenty-three benzodiazepines and metabolites plus zopiclone and zaleplone in whole blood by liquid-liquid extraction and ultra-performance liquid chromatography-tandem spectrometry // J. Analyt. Toxicol. 2010. V. 34. № 6. P. 332–341.
89. S.B. Gock et al. Acute zolpidem overdose – report of two cases // J Anal Toxicol. 1999. V. 23. P. 559–562.
90. Y. Gaillard, J. Gay-Montchamp, M.J. Ollagnier. Simultaneous screening and quantitation of zolpidem, buspirone and benzodiazepines by dual-channel gas chromatography using electron-capture and nitrogen-phosphorus detection after solid-phase extraction // Chromatog. B. 1993. V. 622. № 2. P. 197–208.
91. L. Reidy et al. Zolpidem Urine Excretion Profiles and Cross-Reactivity with ELISA Kits in Subjects Using Zolpidem or Ambien CR a Prescription Sleep Aid // J. Analyt. Toxicol. 2011. V. 35. P. 294–301.
92. T.P. Rohrig, L.A. Harriman, M.C. Norton. Identification and Quantitation of Zolpidem in Biological Matrices Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) // Clin. Applic. Mass Spectrometry. 2010. V. 603. P. 519–526.
93. F. Stanke, N. Jourdil, J. Bessard, G. Bessard. Simultaneous determination of zolpidem and zopiclone in human plasma by gas chromatography-nitrogen-phosphorus detection // J. Chromatog. B. 1996. V. 675. № 1. P. 43–51.
94. B. Levine, S.C. Wu, J.E. Smialek. Zolpidem distribution in postmortem cases // J. Forensic Sci. 1999. V. 44. № 2. P. 369–371.
95. Е.А. Крылова, Б. Харири. Определение золпидема в образцах мочи при различных сроках хранения // Вестн. Пермск. гос. фармацев. акад. 2012. № 9. С. 141–142.
96. Ю.А. Хомов, Н.В. Кокшарова, М. Дайех, В.П. Гаранин. Химико-токсикологический анализ имована // Проблемы экспертизы в медицине. 2004. № 1. С. 96–97.
97. M.E. Benchikh et al. Development of sensitive polyclonal antibodies for the detection of zaleplon and zolpidem. URL: [www.randox-lifesciences.com/Zaleplon%20Zolpidem%20\(polyclonal\)](http://www.randox-lifesciences.com/Zaleplon%20Zolpidem%20(polyclonal)) (дата обращения 20.12.2017).
98. E. Mannaert, P. Daenens. Development of radioimmunoassay for the determination of N-desmethylzopiclone in urine // Analyst. 1994. V. 119. P. 2221–2226.
99. E. Mannaert, P. Daenens. Development of fluorescence polarization immunoassay for the routine detection of N-desmethylzopiclone in urine samples // Analyst. 1996. V. 121. P. 857–861.
100. G. Hempel, G. Blaschke. Direct determination of zolpidem and its metabolites in urine using capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection // J. Chromatogr. B. 1996. V. 675. P. 131–137.
101. Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова. Определение Z-препаратов в биологических объектах лабораторных животных // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фарм. фак-та. – Курск. 2016. Т. 3. С. 127–132.