

АНАЛИЗ КЕТОПРОФЕНА МЕТОДОМ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Абдуллаева М.У.¹, Халилова Н.Ш.², Сидаметова З.Э.¹,
Олимов Н.К.¹, Исматуллаева М.А.¹

¹Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: abdullayeva19530101@gmail.com, тел. 97 7050355

²Республиканский центр судебной экспертизы имени Х.Сулаймановой, г.Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: halilova79@inbox.ru, тел. 97 4127010

Аннотация: В работе приводится методика криминалистического исследования неизвестной таблетки при помощи хромато-масс-спектрометрического анализа.

Установлены: время удерживания, молекулярные и осколочные ионы, их интенсивность, индивидуальность фрагментации молекулярного иона действующего вещества исследуемой таблетки. Эти параметры рекомендуется использовать для обнаружения неизвестных лекарственных веществ в составе сложных смесей, а также установления родовой и групповой принадлежности и их общего источника происхождения.

Доказано, что данный метод обладают высокой чувствительностью, быстротой и простотой использования.

Ключевые слова: неизвестная таблетка, метод хромато-масс-спектрометрии, время удерживания, молекулярный ион, осколочные ионы.

Введение. В медицинской практике лекарственные средства занимают ведущее место в лечении и профилактике различных заболеваний. В результате синтеза лекарственных средств в больших количествах увеличивается возможность их приобретения, что приводит к увеличению случаев неправильного применения лекарственных средств. В некоторых случаях во время лечения, при превышении дозы могут возникать различные непредвиденные обстоятельства – возникновение аллергии, фармакологические и химические побочные эффекты. Случаи отравления происходят в основном при передозировке, также в результате случайного (непреднамеренного) и сознательного самолечения, употребления различных

химических соединений с целью отравления. Это приводит к патологическим изменениям, в некоторых случаях к нарушению функций, которые происходят в организме человека, необходимых для жизнедеятельности, иногда - к острым отравлениям [1].

Цель исследования: При криминалистическом исследовании лекарственных средств залогом получения новой информации служит использование методов и методик, максимально соответствующих каждому веществу и дающих максимально точный результат. Учитывая это, мы задались целью разработать методику анализа кетопрофена используя наиболее информативный и нетрудоёмкий метод - метод хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), так как кетопрофен является частым объектом исследования криминалистической экспертизы.

Кетопрофен - нестероидное противовоспалительное средство, производное пропионовой кислоты. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Кетопрофен входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Механизм действия связан с угнетением активности ЦОГ - основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, которые играют главную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Выраженное анальгезирующее действие кетопрофена обусловлено двумя механизмами: периферическим (опосредованно, через подавление синтеза простагландинов) и центральным (обусловленным ингибированием синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе, а также действием на биологическую активность других нейротропных субстанций, играющих ключевую роль в высвобождении медиаторов боли в спинном мозге). Кроме того, кетопрофен обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны, вызывает значительное торможение активности нейтрофилов у больных с ревматоидным артритом. Подавляет агрегацию тромбоцитов.

При передозировке кетопрофена, как и при других нестероидных противовоспалительных препаратах, могут отмечаться тошнота, рвота, рвота с кровью, боли в животе, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность. Специфического антидота нет. Лечение - симптоматическое. Воздействие кетопрофена на желудочно-кишечный тракт можно ослабить с помощью антагонистов H₂-рецепторов, ингибиторов протонной помпы и простагландинов. Показано промывание желудка и применение активированного угля [2].

Методы и материалы. Несмотря на то, что газохроматографический анализ и метод ВЭЖХ являются самыми распространенными методами анализа лекарственных средств [3, 4], в последнее время в мировой практике судебно-химической и медицинской экспертизы все большее применение находит метод хромато-масс-спектрометрии. Использование метода ГХ-МС является наиболее оптимальным при исследовании лекарственных средств, так как метод является информативным, позволяющим получать как хроматографические параметры, такие как время удерживания, молекулярную массу основного действующего вещества, так и его осколочные ионы после распада молекулы.

Этот метод, отличающийся простотой, высокой чувствительностью и легкой и нетрудоемкой подготовкой образцов для исследования, широко используется в криминалистических лабораториях [5, 6].

Так, в лабораторию криминалистического исследования материалов, веществ и изделий Республиканского центра судебной экспертизы им. Х. Сулаймановой из судебно-следственных органов поступили вещественные доказательства, изъятые с места обнаружения пострадавшего гр. В. Андреева. Вместе с другими вещественными доказательствами на исследование поступила таблетка белого цвета, без какого либо знака или надписи. Перед экспертами поставлено задание: Определить название таблетки, относится ли она к наркотическим или психотропным препаратам, если да, к какому виду.

С целью выполнения задания, поставленного перед экспертизой, ¼ часть таблетки измельчают до порошкообразного состояния, растворяют в 2 мл этилового спирта, отфильтровывают, упаривают до минимального объёма и используют для дальнейшего анализа.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование спиртового раствора таблетки проводят на хромато-масс-спектрометре фирмы АТ 5973 методом Drug SP-SHORTSPLITLESS-100H2.M (колонка капиллярная HP5MS, длиной 30 м, диаметр 0,25 мм, с 5 %-ным фенилметилсилоксаном, масс-селективный детектор) при следующих условиях анализа: энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура инжектора 280°C, температура печи от 150° до 280°C при программированном режиме со скоростью подъёма температуры 15°C в мин, величина пробы 1 мкл, давление паров исследуемого вещества 10 мм рт. ст., время анализа – 20 мин, газноситель-водород, скорость потока – 2,1 мл/мин, в режиме с делением потока 10:1.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученной хроматограммы и масс-спектра свидетельствует о том, на хроматограмме исследуемой таблетки выявлен пик молекулярного иона $M^{+}254$, а масс-спектр характеризуется наличием устойчивых фрагментов, характеристических ионов, образующихся по общим путям фрагментации молекулярного иона. Ниже представлены хроматограмма и масс-спектр (рис. 1, 2), идентификацию которых проводили с помощью библиотеки базы данных прибора.

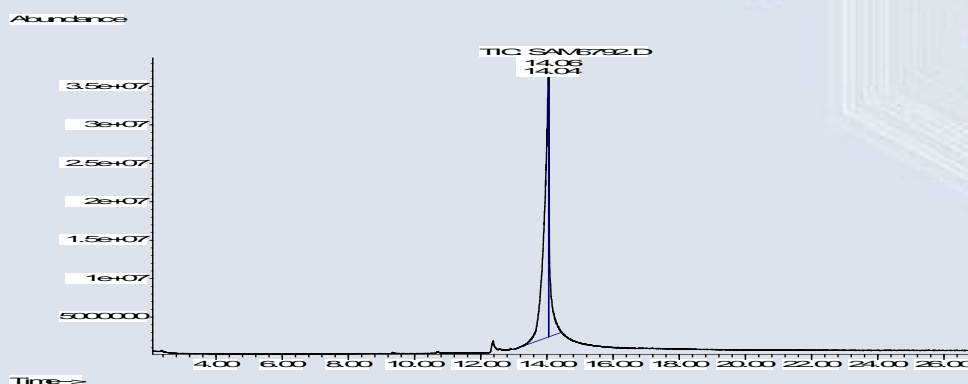


Рис. 1. Хроматограмма спиртового раствора неизвестной таблетки

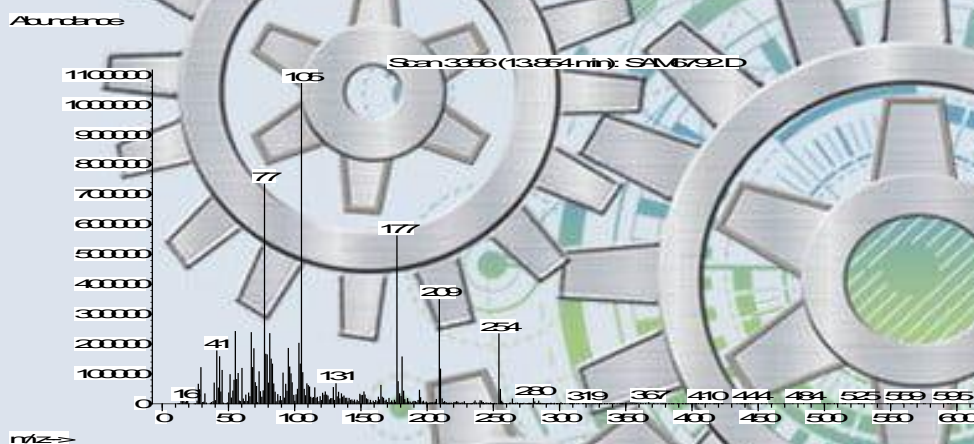
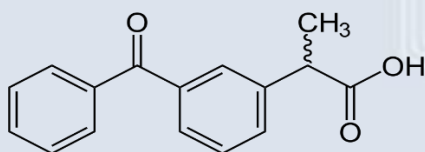


Рис. 2. Масс-спектр спиртового раствора неизвестной таблетки

При этом установлено, что основной пик, со временем удерживания 14.05 мин, молекулярным ионом M^+254 и осколочными ионами m/z 209, 177, 105, 77, 41, 16, соответствует кетопрофену.

Кетопрофен



Химическое название: 2-(3-

бензоилфенил) пропановая кислота

Брутто формула $C_{16}H_{14}O_3$

Молярная масса 254, 28056 г/моль

Другие названия: ОКИ, Артрозилен, Артрум, Быструм, Кетонал, Кетонал ДУО, Кетотоп Форте, Фастум-гель, Феброфид, Фламакс, Флексен.

Выводы: В результате проведенных исследований методом хромато-масс-спектрометрии разработана методика судебно-химического исследования кетопрофена в составе многокомпонентной смеси, которой является лекарственная форма в виде таблетки.

Установлены: время удерживания, молекулярный и осколочные ионы, их интенсивность, индивидуальность фрагментации молекулярного иона.

Эти параметры рекомендуется использовать для обнаружения лекарственных веществ в составе сложных смесей, а также установления родовой и групповой принадлежности и их общего источника происхождения.

Доказано, что данный метод обладают высокой чувствительностью, быстротой и простотой использования.

Использование данного метода позволяет быстро и с высокой точностью идентифицировать лекарственные вещества в составе многокомпонентных смесей без дополнительной пробоподготовки и исключая потерю вещества, когда на исследование поступают его микроколичества.

Использованная литература.

1. *Справочник Видаля. Лекарственные препараты в Узбекистане: Справочник.* –М.: АстраФармСервис, 2008. –133 с.
2. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. -15-е издание, М.: Новая волна, 2005. -1200 с. –ISBN 5-7864-0203-7.*
3. *Sidametova Z. E., Olimov N. K. Quality Assessment of Active Substances that Demonstrate Sedative Effect of «Flegmen» Syrup. Global Journal of Medical Research.-2022.- Vol. 22.-Issue 2.- P. 43-48. (SJIF =8,23).*
4. *Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. К изучению биологически активных веществ седативной настойки «Флегмен». Материалы V международной научно-практической конф. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів». - Харьков, 2021.-С. 723-724.*
5. *Абдуллаева М.У., Халилова Н.Ш. и др. «Метод экспертного исследования микроколичества психотропного вещества прегабалина с помощью газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором», В сб. материалов IV Международной научно-практической конференции, Украина, Харьков, 2020, с. 93-94.*
6. *Абдуллаева М.У., Халилова Н.Ш и др. Методика экспертного исследования микроколичеств неизвестных веществ с помощью метода хромато-масс-спектрометрии. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2022. №3., часть 2.-с 21-27.*