



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

УДК 615.074

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДЕСОРБЦИОННО-ИОНИЗАЦИОННОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ КОМПЛЕКСНЫХ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

М.Ю. Новикова
Д.А. Фадеева
М.А. Халикова
Н.Н. Попов
Д.И. Писарев

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: MNovikova@bsu.edu.ru

Разработана методика идентификации кетопрофена, ибупрофена, дротаверина гидрохлорида, парацетамола, кофеина и из смеси с помощью лазерной десорбционно-ионизационной масс-спектрометрии (МАЛДИ).

Ключевые слова: МАЛДИ, ненаркотические анальгетики, кетопрофен, ибупрофен, дротаверина гидрохлорид, парацетамол, кофеин.

Введение. Существующий фармацевтический рынок ненаркотических анальгетиков-антипиретиков включает широкий ассортимент комбинированных лекарственных препаратов. Одним из наиболее популярных ненаркотических обезболивающих средств, предназначенных для купирования умеренно выраженного болевого синдрома и лихорадочных состояний различной этиологии, является «Пенталгин-ICN» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск), содержащий такие компоненты, как парацетамол, метамизол, кофеин, кодеина фосфат и фенобарбитал. Однако в последнее время безопасность использования анальгина вызывает сомнение. Это обусловлено подтвержденной частотой развития осложнений со стороны системы крови (агранулоцитоз). В связи с этим в ряде комплексных анальгетиков начали использоваться различные обезболивающие компоненты. Целесообразно разработать комбинированное лекарственное средство с включением в его состав эффективного нестероидного противовоспалительного компонента, а также спазмолитика – дротаверина гидрохлорида. Кроме того, целесообразным, на наш взгляд, является отказ от использования в разрабатываемых составах фенобарбитала из-за комплекса его побочных эффектов. Коллективом ученых кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии разработаны экспериментальные составы двух лекарственных форм многокомпонентных анальгетиков, содержащих парацетамол, дротаверина гидрохлорид, кетопрофен, ибупрофен, кофеин.

Целью исследования стала разработка методики идентификации компонентов разрабатываемых составов таблетированных лекарственных форм при совместном присутствии с помощью лазерной десорбционно-ионизационной масс-спектрометрии (МАЛДИ) [1].

МАЛДИ – десорбционный метод «мягкой» ионизации, обусловленной воздействием импульсами лазерного излучения на матрицу с анализируемым веществом.

Матрица представляет собой материал, свойства которого обуславливают понижение деструктивных свойств лазерного излучения и ионизацию анализируемого вещества. МАЛДИ масс-спектрометрия находит свое широкое применение для анализа нелетучих высокомолекулярных соединений [2].

Материалы и методы. Для идентификации исследуемых веществ в смеси методом масс-спектропии на первом этапе определяли масс-спектры отдельных компонентов. Используя масс-спектрометр «Autoflex II» «MALDI TOF/TOF» фирмы Bruker Daltonics, получили масс-спектры компонентов изучаемых составов. Для этого небольшое количество каждого компонента растворяли в ацетонитриле. Пробы наносили на мишень «MTP 384 target plate ground steel TF», высушивали, сверху наносили каплю матрицы. В качестве матрицы использовали α -цианокоричную кислоту, регистрацию спектров вели с помощью программы «Flex Control», обработку данных осуществляли в программе «Flex Analis» в режиме reflex positive.

Аналогично проводили исследование экспериментальных составов.

Результаты и обсуждение.

Парацетамол. В масс-спектре парацетамола наблюдается наиболее интенсивный пик положительного иона с зарядом $m/z = 152,336$ отвечающий его протонированной форме, а также два менее интенсивных пика иона с зарядами $m/z = 174,321$, отвечающие его натриевой форме, и пик иона с зарядом $m/z = 190,256$, отвечающий его калиевой форме (рис. 1). Также при регистрации спектров находятся формы, имеющие только калиевую форму, что может являться индикаторным признаком при обнаружении парацетамола в смеси (рис. 2).

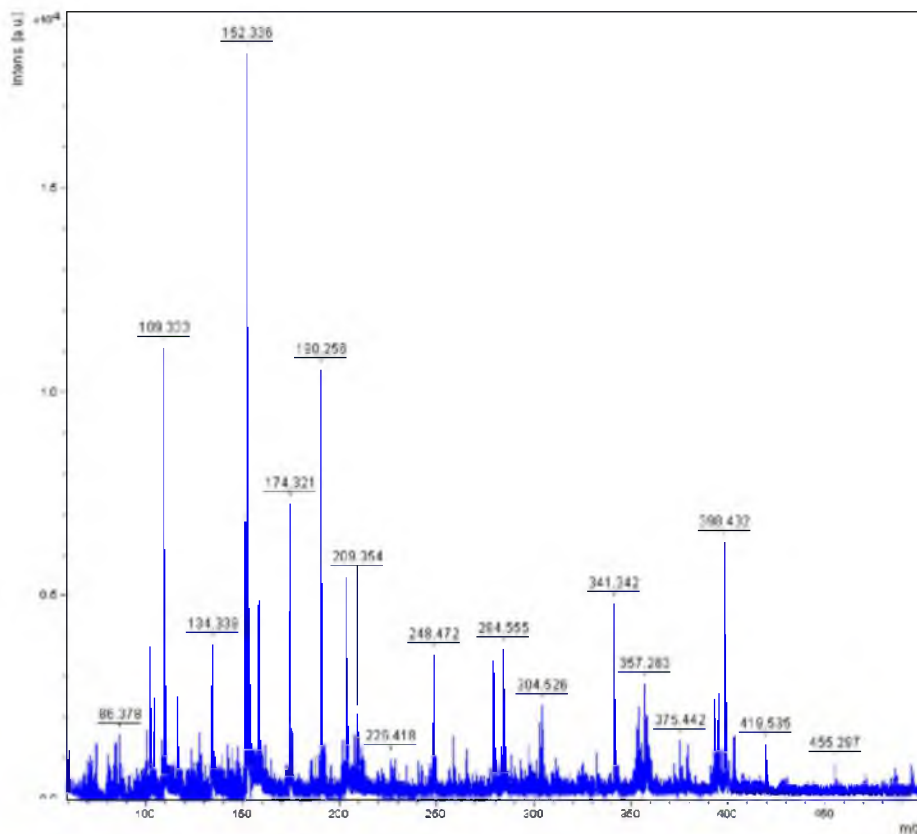


Рис. 1. Масс-спектр парацетамола

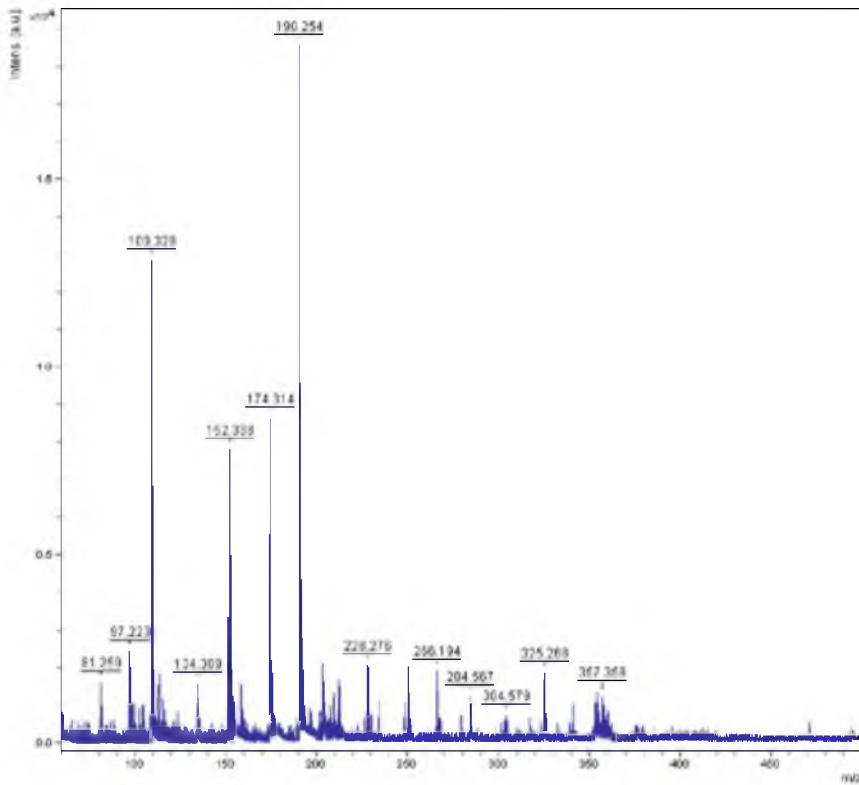


Рис. 2. Масс-спектр калиевой формы парацетамола

Дротаверина гидрохлорид. В масс-спектре дротаверина гидрохлорида наблюдается один интенсивный пик положительного иона с зарядом $m/z = 395,282$, отвечающий протонированной форме бессолевой формы чистого основания дротаверина (рис. 3).

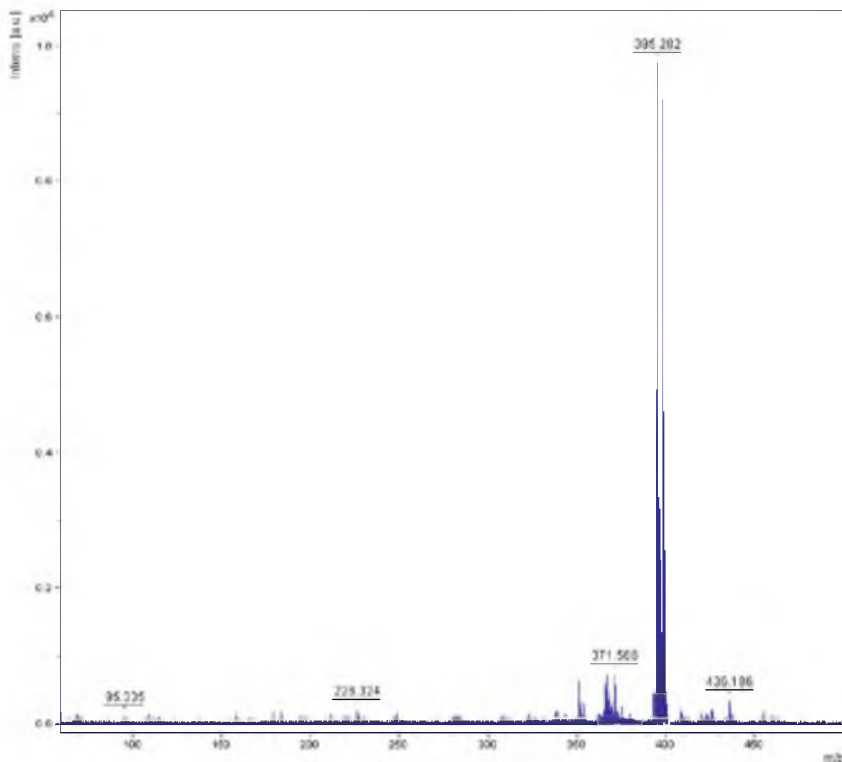


Рис. 3. Масс-спектр дротаверина гидрохлорида



Кофеин. В масс-спектре кофеина наблюдается наиболее интенсивный пик положительного иона с зарядом $m/z = 195,327$, отвечающий его протонированной форме, а также два менее интенсивных пика с зарядами: $m/z = 217,310$, отвечающий его натриевой форме, и $m/z = 233,248$, отвечающий его калиевой форме. Наличие данных пиков может явиться характеристическим признаком кофеина при обнаружении его в смеси (рис. 4).

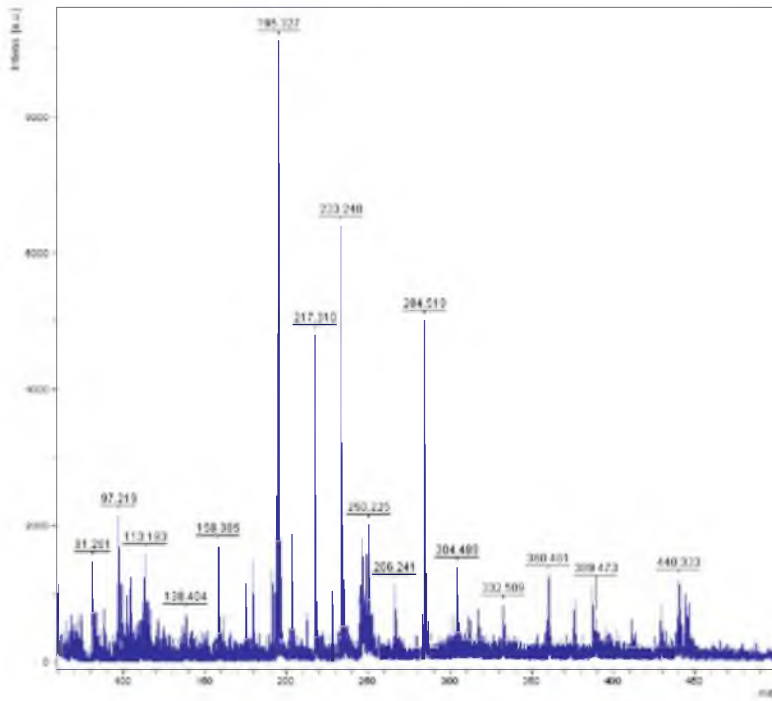


Рис. 4. Масс-спектр кофеина

Ибупрофен. В масс-спектре ибупрофена наблюдаются два интенсивных пика положительного иона с зарядами: $m/z = 195,382$, отвечающие его протонированной форме, и $m/z = 398,391$, по-видимому, отвечающий его димерной форме (рис. 5).

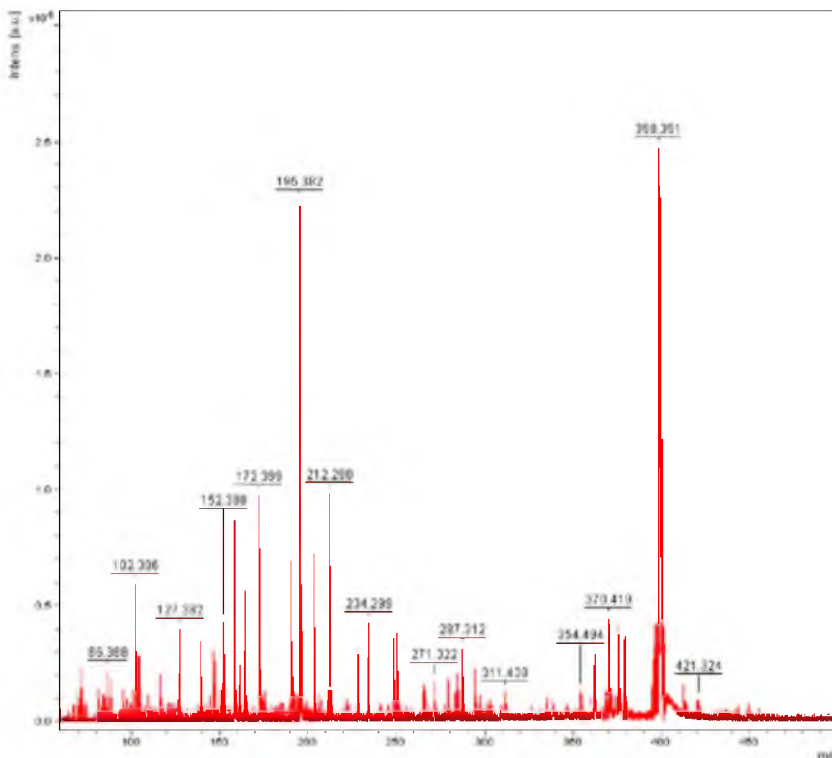


Рис. 5. Масс-спектр ибупрофена

Кетопрофен. В масс-спектре кетопрофена наблюдаются два интенсивных пика положительного иона с зарядами: $m/z = 195,382$, отвечающий его протонированной форме, и $m/z = 255,319$ (рис. 6).

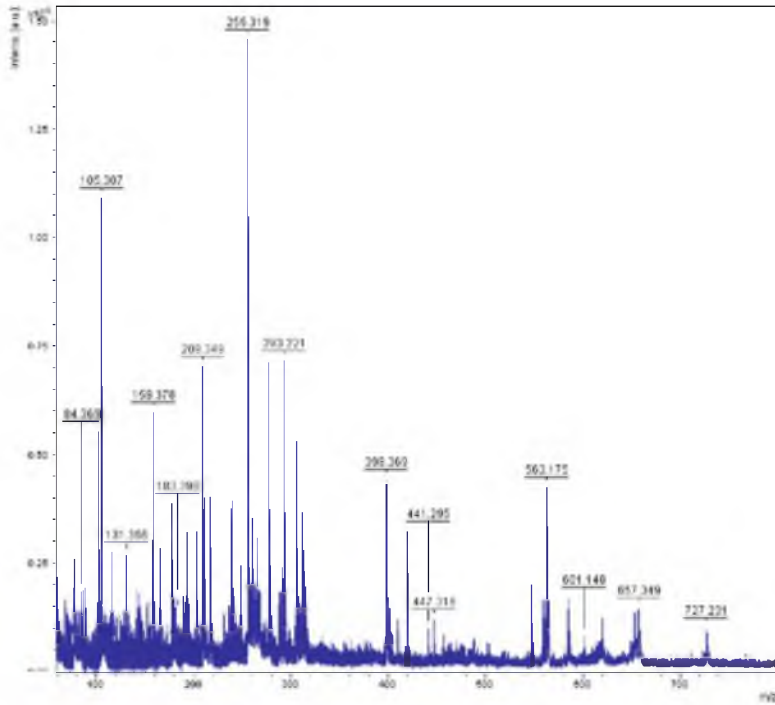


Рис. 6. Масс-спектр кетопрофена

При масс-спектрометрическом анализе составов 1 и 2 обнаруживаются все вышеперечисленные пики ионов индивидуальных веществ, поэтому масс-спектроскопию можно использовать для анализа данной смеси (рис. 7, 8).

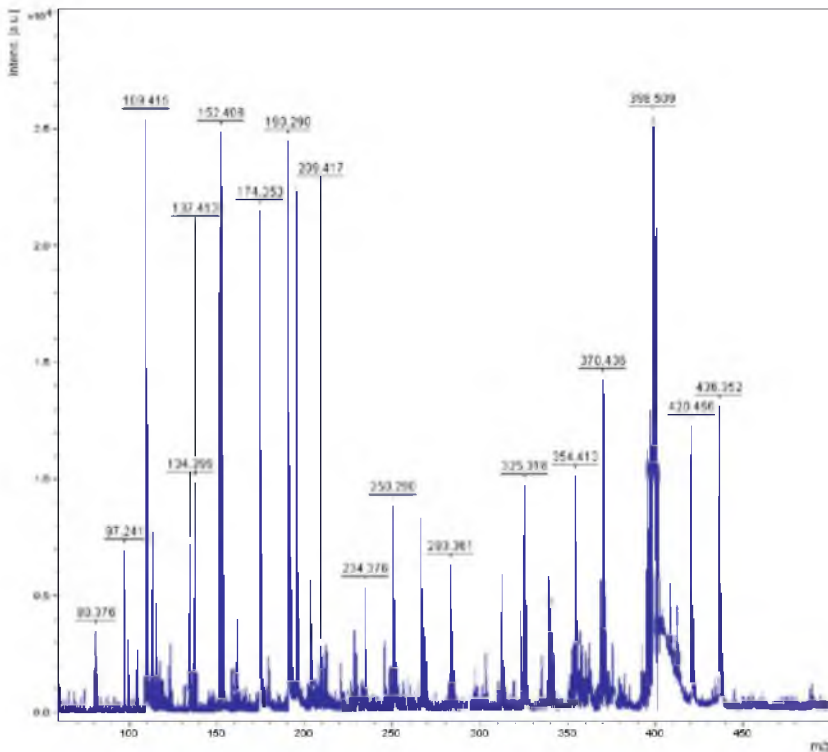


Рис. 7. Масс-спектр состава 1

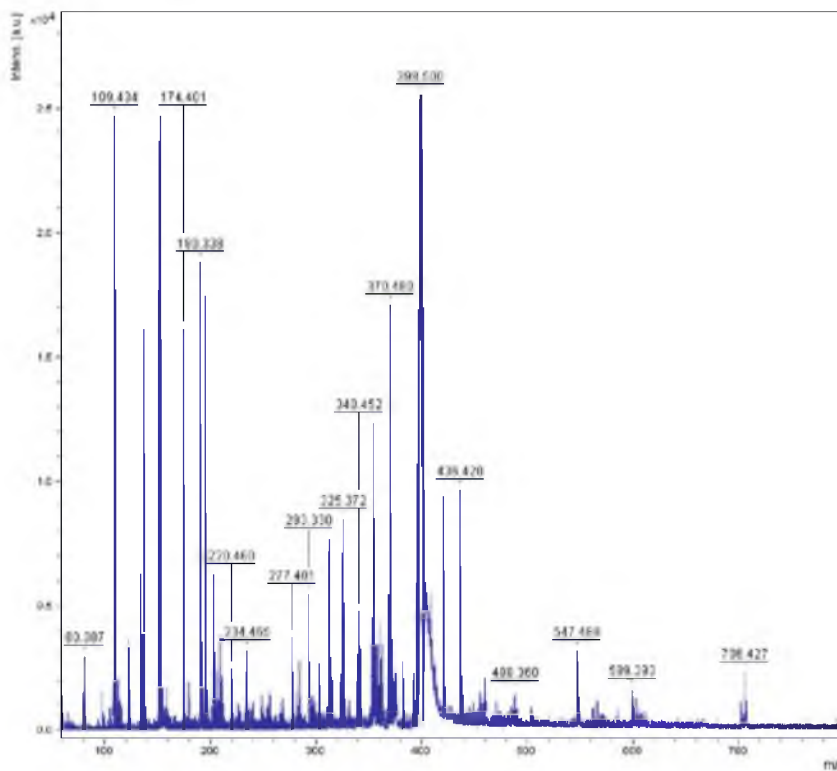


Рис. 8. Масс-спектр состава 2

При масс-спектрометрическом анализе изучаемых составов обнаруживаются все вышеперечисленные пики ионов индивидуальных веществ, поэтому масс-спектроскопию можно использовать для анализа данных смесей. Таким образом, разработана методика качественного анализа компонентов комплексных анальгетиков, позволяющая идентифицировать все соединения в смеси.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., Государственный контракт № П1342 от 11 июня 2010 г., тема исследования «Разработка отечественных многокомпонентных составов лекарственных форм анальгетиков».

Литература

1. Емшанова, С. В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм) / С.В. Емшанова: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2007. – 42 с.
2. Karas, M. Matrix-assisted ultraviolet-laser desorption of nonvolatile compounds / M.Karas, D.Bachmann, D.Bahr et al. // Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc. – 1987. – №78. – С.53-68.

THE USE OF MALDI IN THE ANALYSIS OF INTEGRATED NONNARCOTIC ANALGESICS

M.Yu. Novikova
D.A. Fadeeva
M.A. Khalikova
N.N. Popov

Belgorod National Research University

e-mail: MNovikova@bsu.edu.ru

The MALDI technique was developed for identification of ketoprofen, ibuprofen, Drotaverine hydrochloride, caffeine, paracetamol and their mixtures.

Key words: MALDI, nonnarcotic analgesics, ketoprofen, ibuprofen, Drotaverine hydrochloride, caffeine, paracetamol.