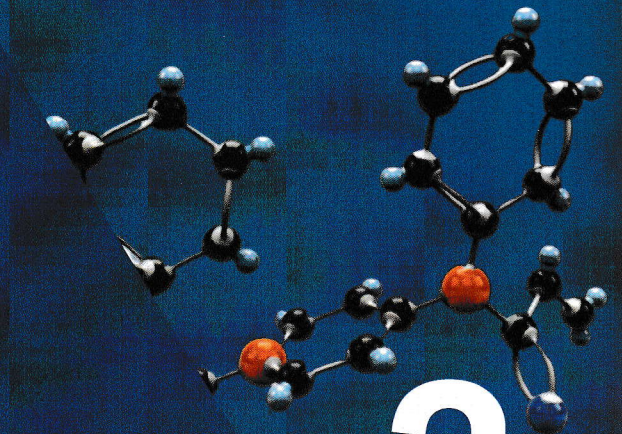
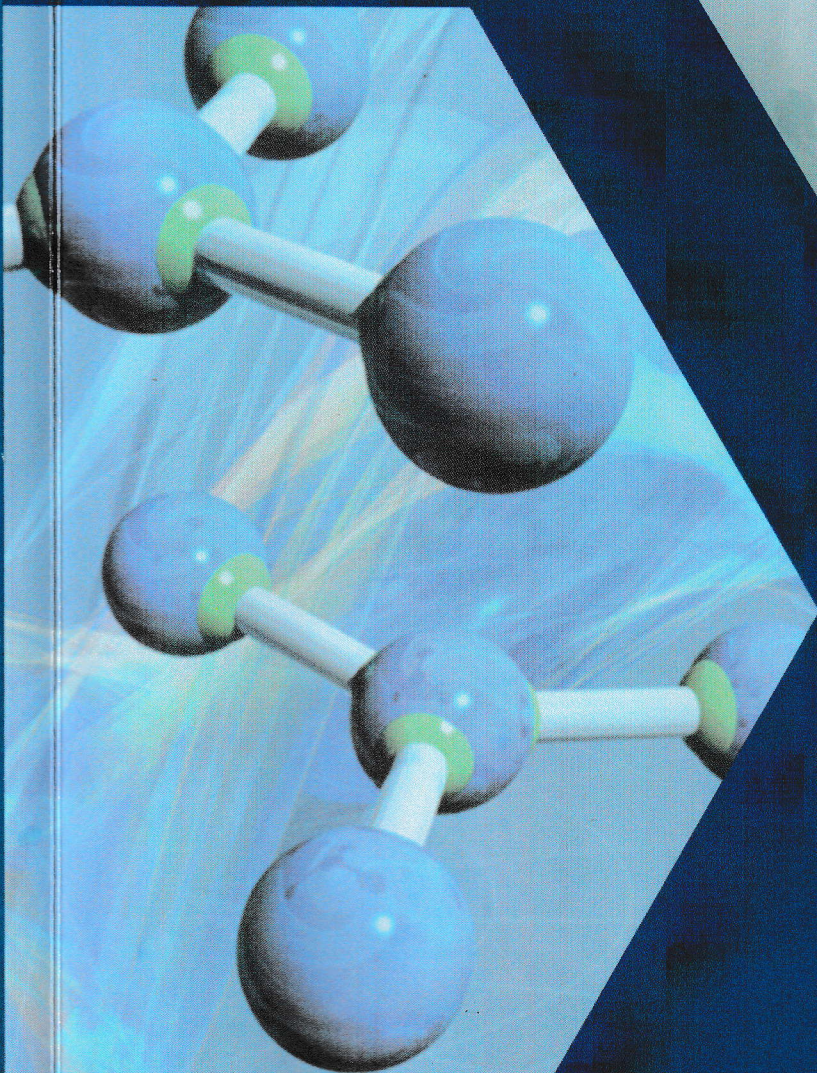
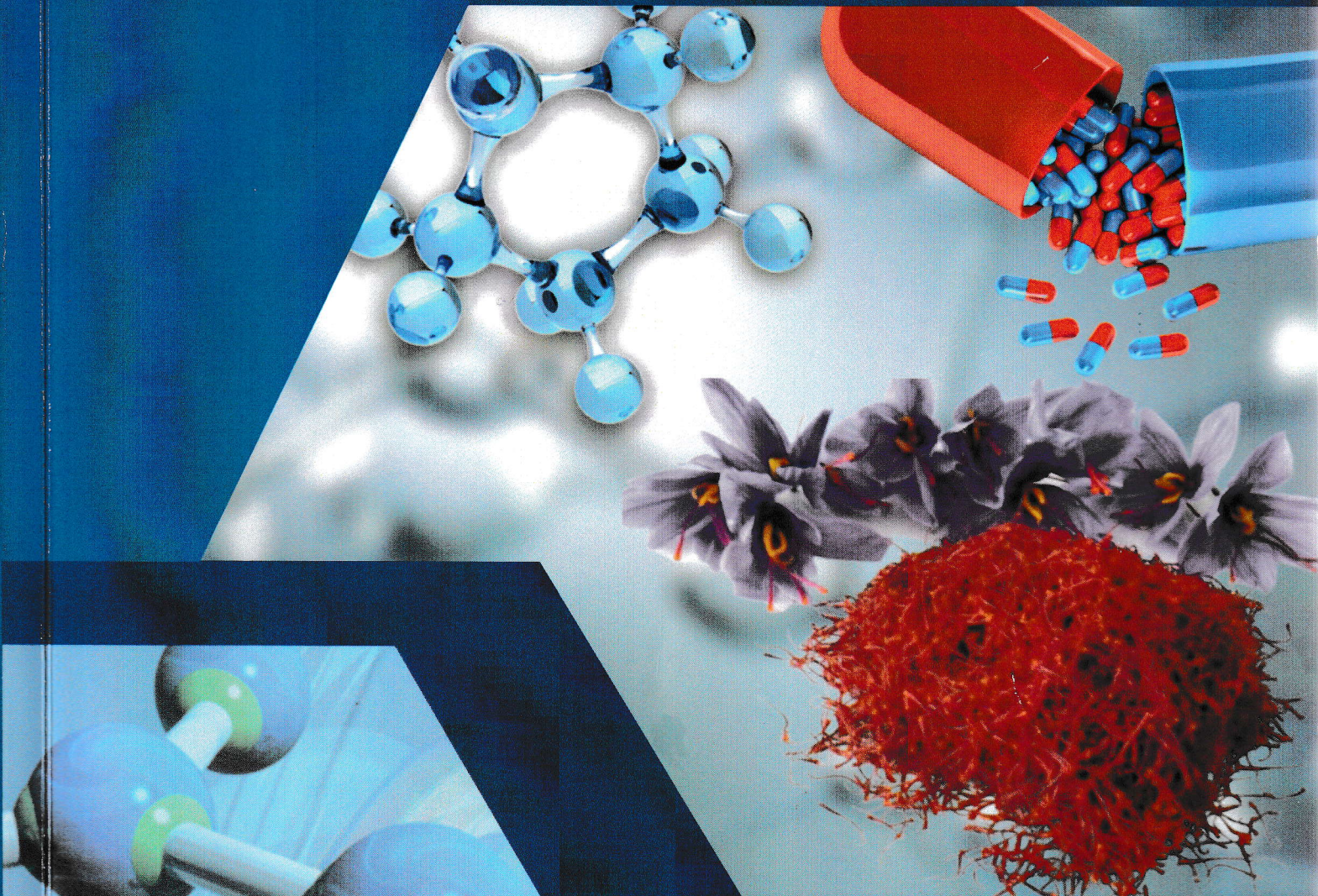


Farmatsiya



2

2022

FARMATSIYA

Ilmiy-amaliy jurnali

*2021 yilda tashkil etilgan
Yiliga 4 marta chiqadi*

№ 2 / 2022

FARMATSIYA

Научно-практический журнал

*Основан в 2021 г.
Выходит 4 раза в год*

TOSHKENT

2022

Tahrir hayyati:

Bosh muharir – professor Tillayeva G.U.

Dusmatov A.F., Iskandarova L.M., Iskandarova Sh.F., Karieva E.S., Komilov X.M., Mavlyanova M.B., Mirakilova D.B. (muharrir o'rinbosari), Nazarova Z.A., Rasulova S.A. (mas'ul kotib), Tulaganov A.A., Tulyaganov R.T., To'rayev A.S., Tukhtaev B.E., Tukhtaev Kh.R., Umarova Sh.Z., Urmanova F.F., Yunushodjaeva N.A.

Tahrir kengashi:

Krasnyuk I.I. (Rossiya), Grizodub A.I. (Ukraina), Dzhusupova Zh.D. (Rossiya), Kurmanov R. (Qirg'ziston), Ramenskaya G.V. (Rossiya), Shukirbekova A.B. (Qozog'iston), Ordabaeva S.K. (Qozog'iston), Sagdullayev Sh.Sh. (O'zbekiston), Sadchikova N.P. (Rossiya).

УДК 615.543.544

МЕТОДИКА ЭКСПЕРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОКОЛИЧЕСТВА ФЕНТАНИЛА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТОРОМ

М.У.Абдуллаева¹, Н.Ш.Халилова², А.Ю.Ташпулатов¹, М.С.Хакимова, Б.Хасанова¹

¹ Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан, г.Ташкент

² Республиканский центр судебной экспертизы им. Х.Сулаймановой, Узбекистан, г.Ташкент

Разработана методика судебно-химического исследования микроколичеств фентанила на предметах носителях с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.

Установлено, что применение этого метода, который обладает высокой чувствительностью, быстротой и простотой использования, позволяет быстро и с высокой точностью идентифицировать неизвестные вещества в микроколичествах, поступающих на экспертное исследование на предметах-носителях.

Ключевые слова: фентанил, метод ВЭЖХ/МС, время удерживания, молекулярный ион, осколочные ионы, фрагментация молекулы, интенсивность пиков, максимумы в УФ области спектра.

Введение. Фентанил (*Phentanylum*) – опиоидный анальгетик, мощный агонист μ -опиоидных рецепторов. Выпускается в виде цитрата. Применяется главным образом как анальгетик в анестезиологии.

Ранее широко применялся для нейролептанальгезии в сочетании с нейролептиками в составе комбинированного препарата «таламонал».

Фентанил является синтетическим анальгетиком, производным фенилпиперидина.

По химической структуре частично сходен с промедолом. Оказывает сильное, но кратковременное (при разовом введении) анальгезирующее действие.

После внутривенного введения максимальный эффект развивается через 1–3 мин и продолжается 15–30 мин. После внутримышечного введения максимальный эффект наступает через 3–10 мин.

Для медикаментозной подготовки к наркозу (премедикации) фентанил вводят в дозе 0,05–0,1 мг (1–2 мл 0,005 % раствора) внутримышечно за полчаса до операции.

При операциях под местной анестезией фентанил (обычно в комбинации с нейролептиком) может быть применен как дополнительное обезболивающее средство.

Вводят внутривенно или внутримышечно 0,5–1 мл 0,005 % раствора фентанила.

Фентанил может быть использован для снятия острых болей при инфаркте миокарда, стенокардии, инфаркте легкого, почечных и печеночных коликах.

Длительное увлечение фентанилом чревато развитием наркомании, причем токсическое действие этого препарата более разнообразно по сравнению с морфином, поскольку по своей химической структуре он имеет с ним мало общего.

Биологическое воздействие фентанила неразлично от того, которое вызывается героином, с тем исключением, что фентанил может быть в сотни раз сильнее. Фентанил чаще всего используется для внутривенного введения, но, как и героин, может выкуриваться или нюхаться.

В связи с тем, что фентанил имеет очень высокую токсичность, даже при незначительной передозировке фентанила возможны угнетение кашлевого центра, миоз (сильное сужение зрачков), возникновение галлюцинаций, понижение температуры тела, головокружение, головные боли, повышение тонуса гладкой мускулатуры, бронхоспазм, нарушения зрения, отёк лёгких, гипоксия, брадикардия, остановка сердца и остановка дыхания и смерть.

Несмотря на высокую токсичность, фентанил часто используется наркоманами, что приводит зачастую к летальному исходу. В таких случаях на судебно-экспертное исследование поступают

в качестве вещественных доказательств предметы-носители, на которых имеются микроколичества наркотического средства: шприцы, ампулы, тубики, флаконы, стаканы и т.д., связанные с событием преступления. Перед экспертами на решение в таких случаях ставятся вопросы, касающиеся наличия (отсутствия) остатков ядовитого вещества на вещественных доказательствах, при наличии – определения названия его, входит ли в список наркотических средств, психотропных веществ или прекурсоров и т.д.

Ранее для обнаружения остатков наркотических, психотропных веществ, прекурсоров, некоторых ядовитых и сильнодействующих препаратов на предметах-носителях нами была разработана методика анализа с помощью метода хромато-масс-спектрометрии, методика анализа с использованием метода ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором, а также метода ИК-спектроскопии [1-6].

Целью данных исследований является изучение возможности использования метода ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором при судебно-химическом анализе микроколичеств неизвестных ядовитых наркотических и сильнодействующих веществ.

При криминалистическом исследовании микрообъектов наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров залогом получения новой информации является применение наиболее адекватных и точных методов и методик исследования. Несмотря на то, что газохроматографический анализ является самым распространенным методом анализа наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, в последнее время в мировой практике судебно-химической и медицинской экспертизы все большее применение находит высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ/МС). Использование метода ВЭЖХ/МС является наиболее оптимальным при исследовании микрообъектов за счет сокращения времени пробоподготовки, т.к. отпадает необходимость стадии испарения реагентов и получения производных, а также появляется возможность идентифицировать нелетучие вещества, которые невозможно анализировать методом ГХ/МС.

Предложенная методика была апробирована при исследовании: наркотических средств, таких как героин, морфин, опий, психотропных

веществ золпидем, клофелин и прекурсоров: псевдоэфедрин, эфедрин и ядовитого вещества-скополамина.

Экспериментальная часть. Так, на экспертное исследование из судебно-следственных органов поступили вещественные доказательства, изъятые с места обнаружения трупа гр. А. Вместе с другими вещественными доказательствами на исследование поступили 3 использованные пустые ампулы, емкостью 2 мл, без какой-либо маркировки на них. Перед экспертами поставлены вопросы: Имеются ли остатки каких-либо веществ в ампулах, если имеются, то относятся ли эти вещества к ядовитым и сильнодействующим веществам? Определить название веществ. Входят ли эти вещества в список наркотических или психотропных веществ?

Первоначальным этапом при исследовании поступивших на экспертизу вещественных доказательств – ампул с целью обнаружения в них ядовитых, сильнодействующих, наркотических средств и психотропных веществ, является экстракция возможно присутствующих выщепленных веществ органическим растворителем. Для этой цели наиболее подходящим растворителем является этиловый спирт.

Вторым этапом исследования микроколичества неизвестных веществ является обнаружение активных компонентов с помощью инструментальных методов.

С целью подготовки образцов для анализа внутреннюю поверхность поступивших на исследование ампул промывали этиловым спиртом и объединяли. Полученные смывы упаривали до объема 100 мкл и использовали для дальнейшего анализа.

Материалы и методы. Анализ проводили на приборе Agilent Technologist 1100 серии с использованием дегазатора, насоса для подачи растворителей, автосамплера, термостата колонки, диодноматричного детектора DAD и масс-спектрометрического детектора.

Разделение проводили в изократическом режиме с использованием в качестве подвижной фазы метанола.

Хроматографические условия: колонка Zorbax Agilent Eclipse XDB-C8, 125x2 mm, 5 µm, подвижная фаза: метанол, скорость потока 0,5 мл/мин, температура колонки 250°C; объем инъекции – 5 мкл, время анализа 15 мин, длина волны 230 нм.

Масс-спектрометрические условия: источник электро-спрей-ионизации при атмосферном давлении (AP-ESI); анализ проводился в режимах: положительная (сигнал 1) и отрицательная (сигнал 2) ионизация, температура газа азота 250°C, скорость 12 л/мин, давление- 35 psi, температура испарителя 200°C, напряжение 3000 В, напряжение заряда 2000 В; ток – 4 мА, диапазон сканирования от 100 до 1000 m/z.

Для идентификации соединения использовалась информация о его времени удерживания, максимуму светопоглощения в УФ-области спектра и по фрагментарным ионам масс-спектров.

Результаты и обсуждения. В связи с тем, что ВЭЖХ/МС не предполагает использование стандартных баз данных библиотечных спектров при расшифровке неизвестных веществ, в задачу эксперта входит выявление одного пика соответствующего контролируемому веществу, при этом наилучшим идентифицирующим признаком является молекулярная масса данного вещества.

Так как напряжение, обеспечивающее хорошую фрагментацию, зависит от структуры вещества, исследуемое нами вещество подвергалось анализу с использованием двух режимов ионизации: положительной и отрицательной.

В результате проведенного исследования нами было установлено, что при анализе данного неизвестного наркотического вещества наилучшим режимом ионизации является использование положительной ионизации при атмосферном давлении. В этом случае, на хроматограмме, полученной по полному ионному току можно безошибочно выявить пик, соответствующий анализируемому веществу [7, 8].

Согласно полученной хроматограммы, УФ-спектра и масс-спектра исследованного соединения, оно имеет характерное время удерживания (рис.1), масс-спектр, характеризующийся наличием устойчивых фрагментов, характеристических ионов (рис.2), а также характерный УФ-спектр с максимумом светопоглощения, специфичный для данного соединения (рис.3).

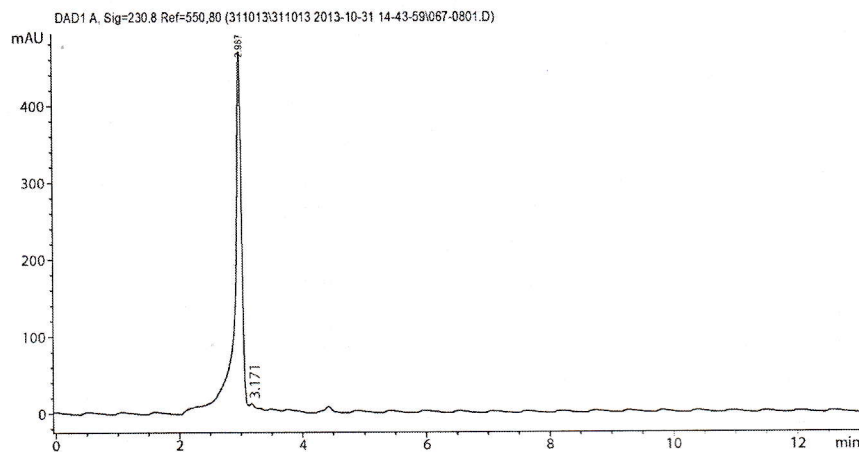


Рис. 1. Типичная хроматограмма исследуемого смыва из ампул

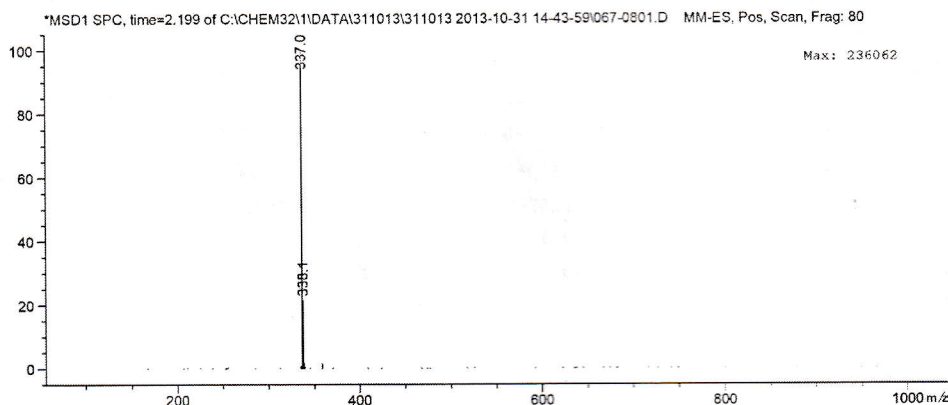


Рис.2. Масс-спектр исследуемого смыва из ампул

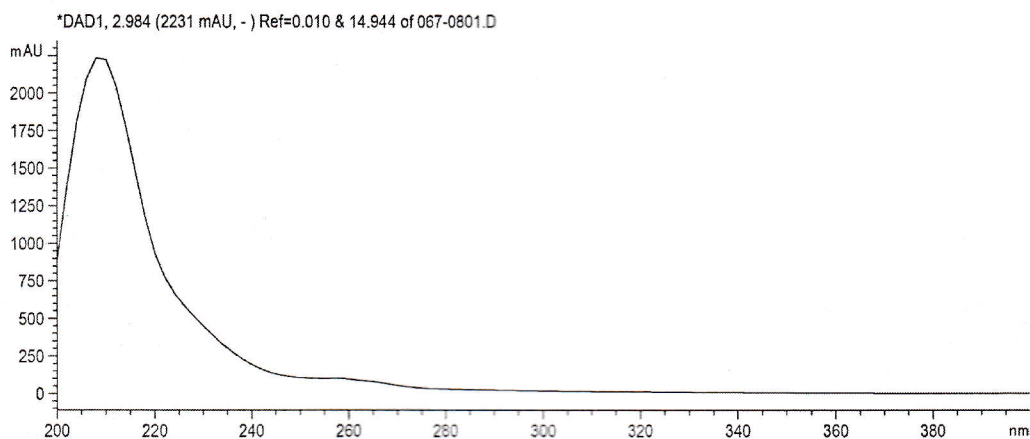
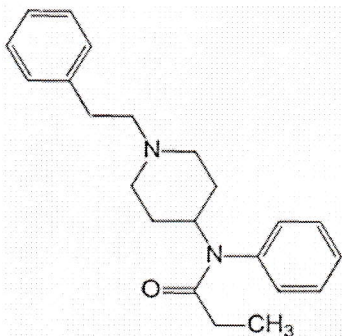


Рис. 3. УФ-спектр исследуемого смыва из ампул

Так, на всех хроматограммах смывов из ампул выявлен одинаковый основной пик со временем удерживания 2,98 мин., молекулярный ион (M+) – 336 и типичные ионы (m/z) 337 (100), 338 (+) (20), характерные максимумы на УФ-спектре,

равные 210, 260 нм, что соответствует фентанилу и полностью подтверждает его строение, брутто формулу и имеет следующую структурную формулу и молекулярный вес:

Структурная формула



Русское название

Фентанил

Английское название

Fentanyl

Латинское название вещества

Phentanylum (род. Phentanyli)

Химическое название

N-Фенил-N-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил] пропанами́д
(и в виде цитрата)Брутто-формула $C_{22}H_{28}N_2O$ Молекулярная масса **336,5**

Фентанил, обнаруженный в пустых ампулах, изъятых с места происхождения, относится к наркотическим средствам, в медицинской практике применяется как обезболивающее средство, выпускается в виде 0,0005 % раствора в ампулах по 1 и 2 мл [9].

В результате длительного применения его или превышения дозы может наступить острое отравление, часто заканчивающееся летально.

Так, применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором показал наличие в исследованных пустых ампулах остатков вещества фентанила, который является высокотоксичным наркотическим средством.

Фентанил, согласно Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан № 878 27 октября 2018 года О внесении изменений в постановление Кабинета Министров от 12 ноября 2015 года № 330 “О совершенствовании порядка ввоза, вывоза и транзита через территорию Республики Узбекистан наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, а также контроля за их оборотом” включен в «Список наркотических средств, оборот которых в Республике Узбекистан ограничен (Список II), позиция 47 [10].

Заключение. По результатам анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

установлены: присутствие в исследованных пу-
стых ампулах следов вещества фентанила; вре-
мя удерживания, молекулярные и осколочные
ионы, их интенсивность, индивидуальность
фрагментации молекулы, а также УФ-спектр
фентанила. Эти параметры рекомендуется ис-
пользовать для анализа микроколичества неиз-
вестных веществ, а также установления родовой
и групповой принадлежности и общего источни-
ка происхождения.

Таким образом, разработана методика судебно-
химического исследования микроколичества

фентанила на предметах носителях с помощью
метода высокоэффективной жидкостной хрома-
тографии с масс-спектрометрическим детекто-
ром.

Доказано, что применение этого метода, кото-
рый обладает высокой чувствительностью, бы-
стротой и простотой использования, позволяет
быстро и с высокой точностью идентифициро-
вать неизвестные вещества на предметах-носи-
телях, поступающих на экспертное исследова-
ние.

Литература:

1. Н.Ш.Халилова, М.У.Абдуллаева, З.У.Усманиева. Исследование эфедрина и псевдоэфедрина с помощью методов хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором. -Ташкент, Фармацевтический журнал -1, -2019, -С. 54-58;
2. Абдуллаева М.У., Усманиева З.У., Халилова Н.Ш., Кораблева Н.В., Боисхужаева А.А. Разработка методики исследования тропикамида с помощью метода хромато-масс-спектрометрии. Материалы международной конференции медицинского института Республики Таджикистан, -Душанбе, -2019, -С.17-18;
3. Халилова Н.Ш., Кораблева Н.В., Ветрова В.А., Абдуллаева М.У., Жалилов Ф.С. Метод судебно-химического исследования микроколичеств наркотических средств с использованием ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором. В сб. материалов международной научно-практической конференции, Украина, Харьков, 2019, с. 205-216.
4. Халилова Н.Ш., Боисхужаева А.А., Абдуллаева М.У., Усманиева З.У. Методика экспертного исследования малых количеств трамадола с помощью метода ИК-спектрофотометрии, Абу Али Ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар, В сб. материалов III Международной научно-практической конференции, 2020, Ташкент, с. 114-115;
5. Абдуллаева М.У., Усманиева З.У., Халилова Н.Ш., Боисхужаева А.А. «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., Ташпулатов А.Ю., Усманиева З.У. Методика экспертного исследования микроколичества залипона с помощью метода газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. -Ташкент, Фармацевтический журнал -4, -2020, -С. 34-38
7. K.Pfleger, H.Mauere, A.Weber. Mass Spektral and GS Data of Drugs. Part 2, 3. New York. 2010
8. Clarke's isolation and identification of drugs. London, V 1-2., 2016.

МИКРОМИҚДОРДАГИ ФЕНТАНИЛНИ МАСС-СПЕКТРОМЕТР ДЕТЕКТОРЛИ ЮҚОРИ САМАРАЛИ СУЮҚЛИК ХРОМАТОГРАФИЯ УСУЛИ ЁРДАМИДА ЭКСПЕРТИЗА ТАҲЛИЛ УСЛУБИ

М.У.Абдуллаева¹, Н.Ш.Халилова², А.Ю.Ташпулатов¹, М.С.Хакимова, Б.Хасанова¹

¹ Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш., Ўзбекистон.

² Х.Сулаймонова номидаги Республика суд экспертизаси маркази, Тошкент ш., Ўзбекистон.

Микромиқдордаги фентанилни масс-спектрометриқ детекторли юқори самарали суюқлик хроматография усули ёрдамида экспертиза таҳлил услуги ишлаб чиқилди. Юқори сезгирликка эга, тез ва осон бажариладиган ушбу усулни қўллаш эксперт таҳлиliga келган предмет ташувчилардаги номаълум моддаларни катта аниқликда текширишига имкон берди.

Таянч иборалар: фентанил, ЮССХ/МС, ушланиш вақти, молекуляр иони, ион парчалари, молекуляр фрагментланиши, чўққиларни интенсивлиги, УБ -спектр.

МУНДАРИЖА

Фармацевтика фанлари

<i>М.А.Абдуллаева, Н.Ш.Халилова, А.Ю.Таипулатов, З.Э.Сидаметова, Н.К.Олимов.</i> Спайс-ларнинг янги турини микроскопик ва хромато-масс-спектрометрик усуллари ёрдамида эксперт тахлил қилиш услуби	4
<i>М.У.Абдуллаева, Н.Ш.Халилова, А.Ю.Таипулатов, М.С.Хақимова, Б.Хасанова.</i> Микро-микдордаги фентанилни масс-спектрометр детекторли юқори самарали	10
<i>М.Б.Мавлянова, И.М.Иминова.</i> Фармацевтик бозор корхоналари учун сифатни бошқариш тизими (Фармацевтик сифат тизими)	15
<i>Д. Б. Касимова, Г.У.Тиллаева, Д.Т.Гаибназарова, Г.И. Садикова, М.Алланазарова.</i> Юпқа қаватли хроматография усулининг азитромицинни модель аралашмада чинлигини қўлланилиши.....	18
<i>У.М.Тиллаева, З.А. Раҳманова, Г.У.Тиллаева.</i> «Бензкетозон» гелини фармацевтик ва фармакологик тахлили	22
<i>Т.А.Миррахимова, Г.М. Исмоилова, Б.Ж.Хасанова.</i> «Цинарон био» 450 мгли капсулаларини олиш ва таркибидаги баъзи биологик фаъол моддаларини миқдорини аниқлаш	28
<i>Т.А. Миррахимова, Г.М. Исмоилова, И.Х.Рустамов.</i> Магнийнинг комплекс бирикмасини структурасини аниқлаш ва унинг ўткир захарлилигини ўрганиш.....	31
<i>Г.М.Абдурасулиева, Н.Т.Фарманова, Г.Е.Бердимбетова.</i> Қорақалпоғистонда ўсадиган оддий шафтоли барглари (<i>Persica Vulgaris Mill.</i>)нинг флавоноидлар таркибини ўрганиш	34
<i>Д.М. Ибрагимова, Н.Т. Фарманова.</i> Ўзбекистонда етиштирилаётган аниссимон лофант (<i>Lophanthus Anisatus Benth</i>) ер устки қисми таркибидаги аминокислоталарни ўрганиш.....	39
<i>Д.К.Арсланова, Ф.С. Жалилов, И.М.Иминова, Р.Х. Султанова.</i> «Сип нош-пе» дори воситасининг ўткир захарлилигини аниқлаш	45
Фармацевтика янгиликлари	49
Китоб жавони	53