

ПОИСК СПЕЦСИСТЕМЫ ДЛЯ ТСХ-РАЗДЕЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АНАЛЬГЕТИКОВ ПРИ ИХ ХИМИКО- ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Борисевич С.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Острые бытовые отравления чаще всего возникают в результате случайного, а иногда и умышленного приёма химических веществ, а также приёма завышенных доз лекарственных средств. Пострадавшие от отравления составляют 15-20% всех лиц, экстренно поступающих на стационарное лечение. Исход отравления зависит от того, насколько быстро будет поставлен диагноз, эффективно и целенаправленно оказана медицинская помощь пострадавшему.

Работа по обнаружению и количественному определению токсических веществ в таких объектах как биожидкости человека, а также продукты питания, лекарства и другие вещественные доказательства с места отравления производят химико-токсикологические лаборатории Центров по лечению острых отравлений и отделений реанимации больниц. Причиной острого отравления чаще всего является алкоголь и его суррогаты, алкалоиды, лекарственные средства снотворного, психотропного и анальгетического рядов, ядовитые грибы, угарный газ [1].

По данным Центра по лечению острых отравлений г.Минска, который находится в Больнице скорой медицинской помощи (БСМП), общее число отравлений в 2008 году составило 33 835 случаев, из них число лекарственных отравлений – 11 248, т. е. около 30%.

Нередки случаи отравления препаратами группы нестероидных противовоспалительных средств, обладающими болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Они отпускаются в аптеке преимущественно без рецепта врача, широко применяются населением и являются причиной отравлений чаще всего из-за передозировки. Так, количество случаев отравления анальгином в 2008 году (по данным БСМП) составило 587, или приблизительно 5% от всех лекарственных отравлений, парацетамолом – 170 случаев (1,5%); отмечены и случаи отравления ацетилсалициловой кислотой (аспирином).

Показаниями к применению анальгина являются болевой синдром различного генеза и локализации, почечная и желчная колика (в комбинации со спазмолитиками); лихорадочные состояния, в т.ч. при гриппе, ОРВИ. Часто назначают анальгин вместе с фенацетином, фенobarбиталом, кофеином и другими средствами. Как и все производные пиразолона препарат хорошо и достаточно полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная

концентрация в крови создаётся через 1-2 часа. Из организма вещество выделяется почками в виде метаболитов и конъюгатов и лишь в незначительной степени – в неизменном виде. Главными метаболитами являются 4-метиламинофеназон, 4-аминофеназон, 4-формиламинофеназон и 4-ацетиламинофеназон. Приблизительно 70% дозы выделяется с мочой в течение 24 часов в виде метаболитов. Период полувыведения составляет 10 часов.

При длительном применении анальгина обязателен контроль состава периферической крови. Угрожающим моментом является возможность развития агранулоцитоза, который может завершиться смертельным исходом. В связи с этим применение анальгина и амидопирина во многих странах существенно сокращено или прекращено полностью.

По химическим свойствам анальгин является основанием; в окислительно-восстановительных реакциях проявляет восстановительные свойства, которые используются при испытаниях подлинности препарата. Так, с раствором хлорида железа (III) анальгин образует продукты окисления ярко-малинового цвета. Окрашенные продукты образуются и под действием других окислителей – хлорамина, нитрата серебра, йодата калия, концентрированной азотной кислоты, раствора хлороводородной кислоты [2].

Парацетамол относится к ненаркотическим анальгетикам центрального действия. Механизм жаропонижающего действия связан с ингибированием синтеза простагландинов с преимущественным влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе. По эффективности он примерно соответствует ацетилсалициловой кислоте. Препарат быстро и полно всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови устанавливается через 30-60 минут. Период полувыведения составляет 1-3 часа. В отличие от ацетилсалициловой кислоты не оказывает повреждающего влияния на слизистую оболочку желудка и не влияет на агрегацию тромбоцитов. Основным недостатком парацетамола – небольшая терапевтическая широта. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические дозы всего в 2-3 раза. При остром отравлении парацетамолом он вызывает серьезные поражения печени и почек. Связаны они с накоплением токсического метаболита-N-метил-п-бензохинонимина. При приеме терапевтических доз этот метаболит инактивируется за счет конъюгации с глутатионом. В токсических дозах полной инактивации метаболита не происходит. Оставшаяся часть активного метаболита взаимодействует с клетками и вызывает их гибель. Это приводит к некрозу печеночных и почечных канальцев, который развивается через 24-48 часов после отравления.

В химическом отношении парацетамол проявляет слабокислые свойства, что обусловлено наличием в его молекуле свободного фенольного гидроксила. Наличие гидроксильной группы позволяет для испытания подлинности парацетамола использовать цветную реакцию с раствором хлорида железа (III), в присутствии которого возникает сине-фиолетовое окрашивание. Под действием сильных окислителей (перманганат калия, нитрит натрия в кислой среде, концентрированная азотная кислота) парацетамол дает разнообразно

окрашенные продукты гидролиза и последующего окисления с образованием индофенола [2].

Ацетилсалициловая кислота является типичным представителем нестероидных противовоспалительных средств; широко применяется при лечении ревматоидных состояний; в малых дозах проявляет антиагрегантный эффект. При введении внутрь салицилаты абсорбируются быстро и полно, 50% от введенной дозы экскретируется почками через 10-20 часов в виде конъюгатов и неизменных соединений. При длительном применении или приеме завышенных доз вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее изъязвления и геморрагии.

В химическом отношении аспирин является карбоновой кислотой и проявляет выраженные кислотные свойства. Продукты его гидролиза идентифицируют, подтверждая фенольный гидроксил цветной реакцией с раствором хлорида железа (III), в присутствии которого возникает фиолетовое окрашивание.

При остром отравлении анальгином, парацетамолом или ацетилсалициловой кислотой клиническая картина не выразительна и решающее значение в постановке диагноза имеют результаты химико-токсикологического исследования.

При проведении химико-токсикологического анализа (ХТА) в лабораториях Центров острых отравлений необходимо получить как можно больше информации о природе токсикантов в короткий срок при минимальном объеме образца, содержащего большое количество примесей. В качестве предварительного метода исследования в таких лабораториях в наибольшей степени подходит экспрессный, селективный, чувствительный, доступный и экономически выгодный метод тонкослойной хроматографии.

Для проведения ТСХ-анализа соединений основного характера, в том числе анальгина, в литературе нами найдено 5 хроматографических систем [3-5]. Для исследования различных образцов на наличие веществ кислотного характера, включая парацетамол и аспирин, описано 10 систем растворителей для проведения тонкослойной хроматографии [3-5].

Целью нашей работы явился поиск оптимальных условий тонкослойнохроматографического определения трех препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств – анальгина, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты.

Методика исследования. 10 мл модельной биожидкости, содержащей 20 мг/мл исследуемого препарата, помещают в делительную воронку, добавляют 10% раствор аммиака до pH 9-10 по универсальному индикатору (при исследовании анальгина); или добавляют 1М раствор хлороводородной кислоты до pH 1-2 по универсальному индикатору (при исследовании парацетамола и аспирина). Экстрагируют 15 мл хлороформа. Хлороформный слой отделяют, хлороформ отгоняют, остаток в выпарительной чашке растворяют в нескольких каплях хлороформа. Полученный раствор наносят на стартовую линию хроматографической пластинки «Сорбфил». На стартовую линию также наносят 2-3 капли стандартного раствора соответствующего

препарата в хлороформе (40 мг/мл). Проводят хроматографирование и проявление хроматограммы путём опрыскивания. Результаты исследования представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1. Результаты хроматографирования анальгина в разных системах растворителей (проявитель – 5% раствор FeCl₃)

№ п/п	Подвижная фаза	Скорость движения подвижной фазы	Значение R _f
1	Хлороформ-бутанол (98:2)	0,5 см/мин	0,15
2	Диоксан-хлороформ-ацетон-25% аммиак (47,5:45:5:2,5)	0,18 см/мин	0,7
3	Раствор 0,05М NaCl-ацетон (30:70)	0,13 см/мин	0,8
4	Хлороформ-этанол-вода (2:0,5:30)	0,3 см/мин	0,55
5	Бутанол-этанол-25% аммиак (5:1:1)	0,07 см/мин	0,81

Таблица 2. Результаты хроматографирования парацетамола в разных системах растворителей (проявитель – 5% раствор FeCl₃)

№ п/п	Подвижная фаза	Скорость движения подвижной фазы	Значение R _f
1	Толуол- ацетон-этанол-25% аммиак (45:45:7,5:2,5)	0,3 см/мин	0,52
2	Хлороформ-ацетон (9:1)	0,23 см/мин	0,13
3	Этилацетат	0,28 см/мин	0,28
4	Хлороформ-этанол (99:1)	0,1 см/мин	0,03
5	Хлороформ-бутанол (98:2)	0,5 см/мин	0
6	Хлороформ-этанол- вода (2:0,5:30)	0,3 см/мин	0,8

Таблица 3. Результаты хроматографирования аспирина в разных системах растворителей (проявитель – 5% раствор FeCl₃)

№ п/п	Подвижная фаза	Скорость движения подвижной фазы	Значение R _f
1	Циклогексан-ацетон (40:50)	0,3 см/мин	0,13
2	Хлороформ-ацетон (1:1)	0,25 см/мин	0,78
3	Этилацетат	0,28 см/мин	0,95
4	Циклогексан-хлороформ-пиридин (20:60:5)	0,5 см/мин	0,1

5	Циклогексан-хлороформ-ледяная уксусная кислота (40:50:10)	0,15 см/мин	0,42
6	Хлороформ-этанол- вода (2:0,5:30)	0,3 см/мин	0,95

Как видно из таблиц, при исследовании анальгина, парацетамола и аспирина общей системой для их хроматографического определения с успехом может служить система хлороформ-этанол-вода 2:0,5:30 ($R_f=0,55$ для анальгина, $R_f=0,80$ для парацетамола, $R_f=0,95$ для аспирина). Названная система может быть использована при необходимости одновременного обнаружения препаратов в одном биологическом образце с использованием в качестве реагента-проявителя 5%-ного раствора хлорида железа (III).

Литература

1. *Клиническая токсикология детей и подростков*, в 2 ч./ Под ред. И.В.Марковой, В.В.Афанасьева, Е.К. Цыбулькина. – СПб: Интермедика, 1999.
2. *Методы анализа лекарств*/ Н.П.Максютина и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
3. *Clark, E.G.C. Isolation and Identification of Drugs in Body Fluids and Postmortem Material V. 1,2* / E.G.C.Clark. – London: The Pharm. Press, 1986.
4. *Шаршунова, М.* Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии, в 2 ч. / М.Шаршунова, В.Шварц, Ч.Михалец. – М.: Мир, 1980.
5. *Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание: метод. указания*/ С.К.Еремин и др. – М.: МЗ СССР, 1987. – 122 с.

**THE SEARCH OF A SPECIAL SYSTEM FOR THIN-LAYER
CHROMATOGRAPHY DIVISION OF ANALGETIC MEDICINES ON
THEIR CHEMI-TOXICOLOGICAL RESEARCH**

Borisevitch S.N.

Belorussian State Medical University, Minsk

The author realized the search of a general system for chemi-toxicological research of analginum, paracetamol and aspirinum, which may be a system chloroform-aethanol-water (2:0,5:30). This system may be used for the same-time discovery of medicines in one biological sample using 5% solution of ferrum(III)-chloride as a detector reagent.

Борисевич С.Н., Поиск спецсистемы для ТСХ-разделения препаратов группы анальгетиков при их химико-токсикологическом исследовании / Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр., 2009. – Вып. 13 / Мин-во здравоохранения РБ, Респ. науч.-практ. центр гигиены. - с. 269-272.

