

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

А.В. Василенко¹, О.Н. Дворская¹, С.С. Катаев², Е.А. Крылова³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российской Федерации

²«Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», г. Пермь, Россия

³ГБУЗ ПК «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы и патолого-анатомических исследований», г. Пермь, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Моксонидин, клонидин и тизанидин – широко применяемые в качестве лекарственных средств производные имидазола. При этом для них отмечаются довольно низкие границы терапевтических концентраций. В биологических образцах вещества находятся в незначительных количествах, что, соответственно, усложняет обнаружение фактов употребления анализируемых аналитов при экспертных исследованиях.

Из литературных источников известно, что доказанные случаи отравления моксонидином, тизанидином и клонидином встречаются достаточно часто, в том числе их находят в сочетании с другими лекарственными веществами и этанолом. В статьях описывают, как правило, клиническую картину отравлений и они редко посвящены анализу биологических объектов на наличие этих соединений.

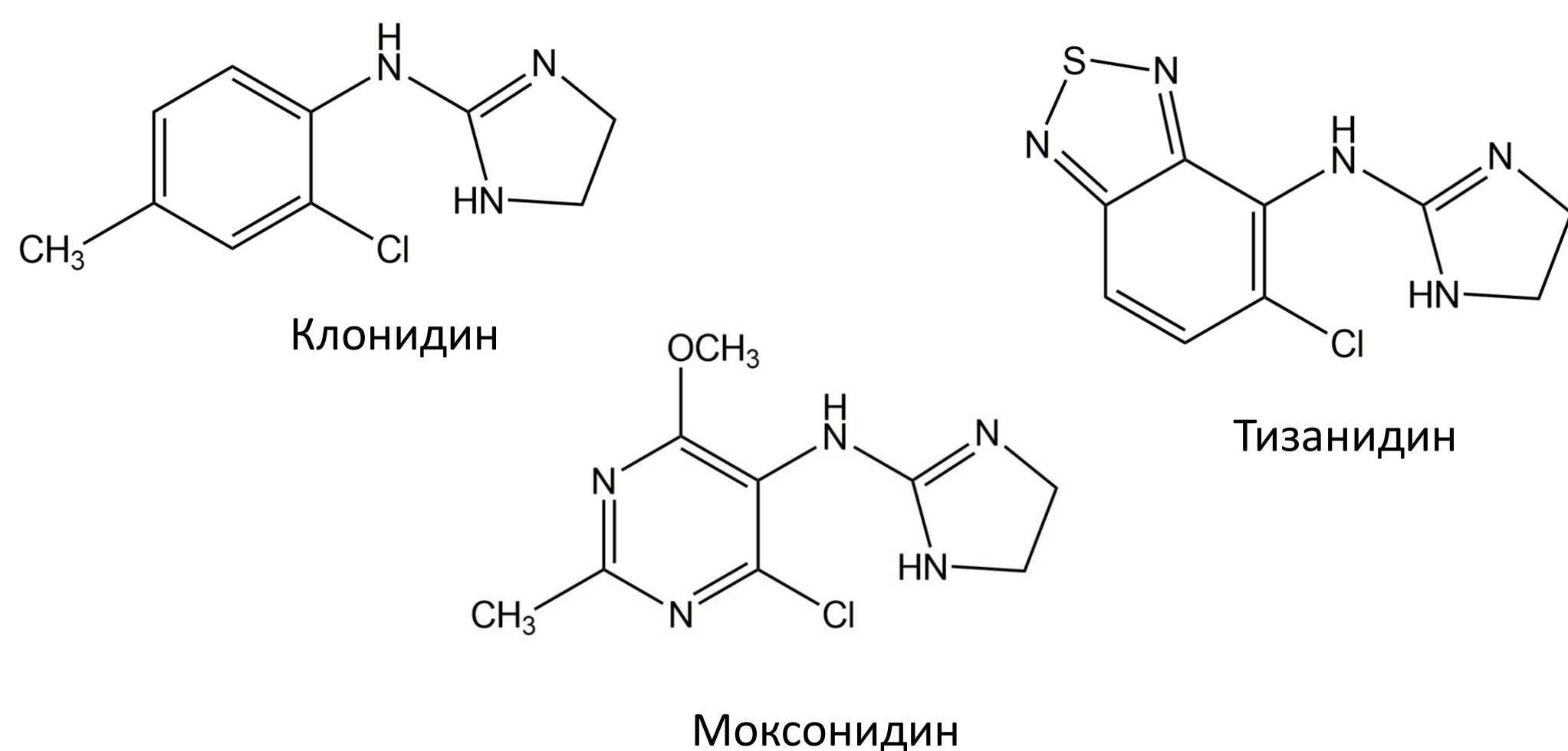
По данным Государственного реестра лекарственных средств на 2024 год найдено, что рассматриваемые производные имидазола по фармако-терапевтической группе относятся: клонидин - антигипертензивное средство центрального действия; моксонидин – антигипертензивные средства, антиадренэргические средства центрального действия, агонисты имидазолиновых рецепторов; тизанидин – миорелаксант центрального действия.

На первом этапе исследования осуществлен поиск данных литературных источников по терапевтическим, токсическим и летальным концентрациям клонидина, моксонидина и тизанидина, на основании которого был сделан вывод об отсутствии токсических концентраций моксонидина и тизанидина и летальных - для моксонидина.

КОНЦЕНТРАЦИИ КЛОНИДИНА, МОКСОНИДИНА И ТИЗАНИДИНА В КРОВИ

| Соединение | Концентрация в крови, нг/мл | | |
|------------|-----------------------------|-------------|------------|
| | терапевтическая | токсическая | летальная |
| Клонидин | 0,22 – 6,3 | 6,4- 27,0 | >27,0 |
| Моксонидин | 1 – 2 (4) | нет данных | нет данных |
| Тизанидин | 3,2 – 25,8 | нет данных | 2340,0 |

СТРУКТУРЫ АНАЛИЗИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

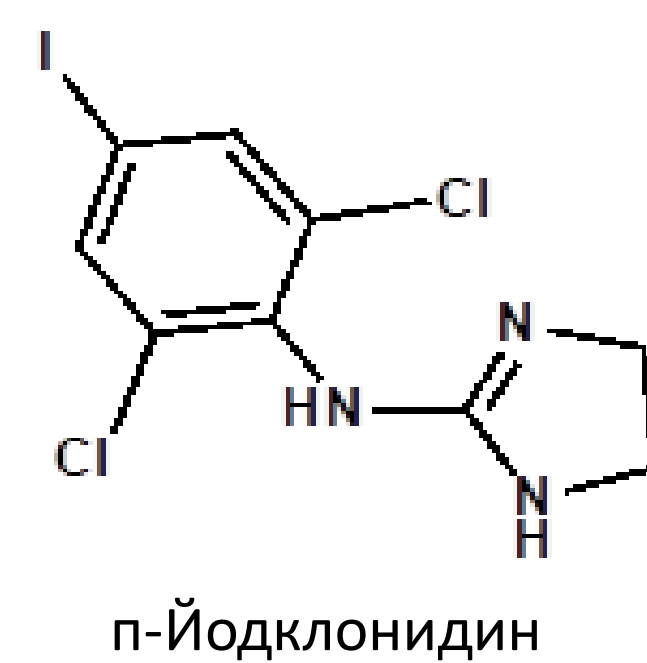


Целью работы является разработка метода совместного определения производных имидазола в крови с использованием газовой хроматографии с масс-селективным детектированием для целей химико-токсикологического и судебно-химического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Газовый хроматограф Agilent 7820, масс-спектрометрический детектор Agilent 5975, автосамплер Agilent 7683 (Agilent, США); вакуумный коллектор Visiprep™ SPE (Supelco, США); насос низкого вакуума (AIR CADET, США); СВЧ-печь бытовая Supra MWS1824SW (Россия). Картриджи SampliQ EVIDEX (200 мг/3 мл) (Agilent, США).

ВНУТРЕННИЙ СТАНДАРТ



Для исследования выбран метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии, как универсальный, доступный для использования в химико-токсикологических лабораториях и судебно-химических отделениях БСМЭ на территории Российской Федерации.

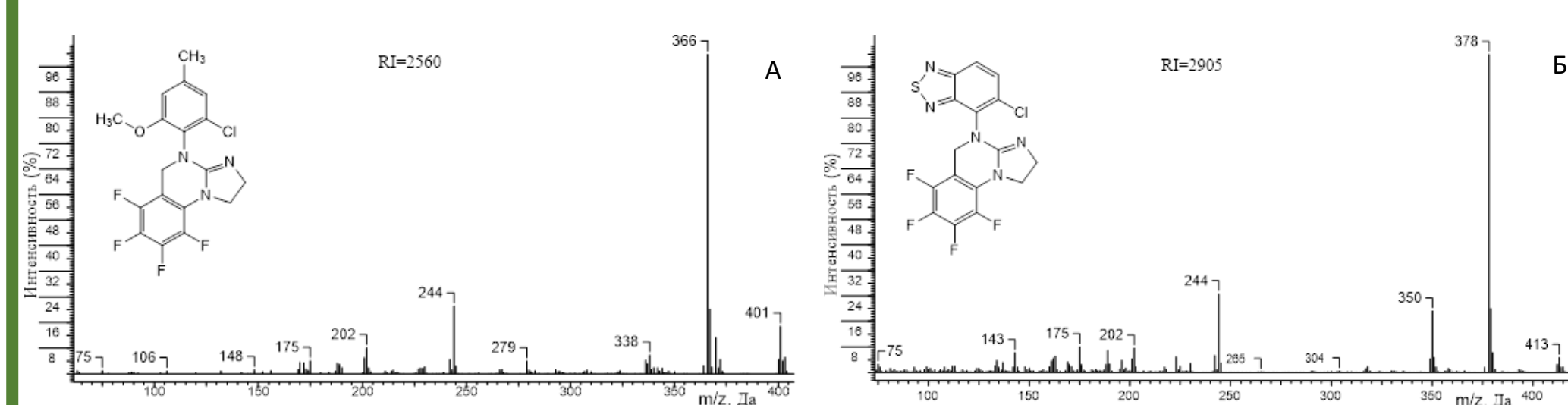
Для пробоподготовки применяли метод ТФЭ на патронах со смешанной фазой.

В качестве внутреннего стандарта использовали близкий по строению всем исследуемым соединениям п-йодклонидин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Проведен обзор литературных источников по поиску данных рассматриваемых производных имидазола в ГРЛС и базе Pubmed на предмет отнесения их к ФТГ и токсикологической оценке, а также поиску терапевтических, токсических и летальных концентраций, обнаруживаемых в биологических объектах.
2. Рассчитаны константы диссоциации (рКа) и липофильности (logP) для рассматриваемых соединений. Все соединения являются низколипофильными основаниями.
3. Для более сильного удерживания ионообменным сорбентом целевых аналитов процесс ТФЭ был дополнен промывкой патронов раствором уксусной кислоты.
4. Вместо конвенционального нагревания выбран вариант обработки проб микроволновым излучением для получения дериватов (для сокращения временных затрат исследования).
5. Установлено, что из-за высоких температур при газохроматографическом анализе производное моксонидина образует теплоизомер (артефакт). Режим программирования печи колонки в интервале 240°C – 245°C давал минимум образования аддукта.
6. Предел обнаружения разработанного метода (SNR 3:1) в режиме селективного ионного мониторинга для клонидина составил 0,31 нг/мл, для моксонидина 0,31 нг/мл и для тизанидина – 0,23 нг/мл.

МАСС-СПЕКТРЫ ПФБ-ПРОИЗВОДНОГО МОКСОНИДИНА (А) И ТИЗАНИДИНА (Б)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Подобраны условия для совместного определения тизанидина, клонидина и моксонидина в крови методом ГХ-МС с учетом факта того, что моксонидин при высоких температурах модернизируется в теплоизомер (артефакт) в процессе газохроматографического анализа.
2. При изолировании с применением твердофазной экстракции на патронах со смешанной фазой промывка патронов дополнена уксусной кислотой; для последующей дериватизации использован пентафторбензилбромид и СВЧ-излучение для получения дериватов производных имидазола.
3. Получены масс-спектры и описаны газохроматографические данные ПФБ-производных тизанидина, моксонидина, клонидина.
4. Рассчитан предел обнаружения ГХ-МС метода и сделан вывод о том, что метод подходит для терапевтического мониторинга и выявления случаев передозировки рассматриваемых соединений.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Василенко А.В.
E-mail: LAV_chem@mail.ru

Южно-Уральский государственный
медицинский университет
Вебсайт: <https://susmu.su/>
Телефон: +7(351)240-20-20