

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2018
DOI:10.23888/HMJ20181133-143

МЕТОДЫ ЭКСПРЕСС-ИДЕНТИФИКАЦИИ КЕТОРОЛАКА ТРОМЕТАМИНА

А.С. ВОЛОДИНА¹, М.А. КОПАНИЦА², Л.Ю. КУЛЕШОВА²

ООО «Медилон-Фармимэкс», ул. Соколова-Соколенка, 31,
600035, г. Владимир, Российская Федерация (1)

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (2)

В настоящее время нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одной из самых востребованных групп лекарственных препаратов, используемых в терапии боли различной этиологии, а также в качестве компонента дооперационной и послеоперационной анальгезии. Почти 50% всех продаж аптечных учреждений составляют НПВС, отпускаемые как по рецепту врача, так и без него. Бесконтрольное применение их приводит к развитию тяжелых побочных эффектов и отравлений. Кроме того, в связи с широким использованием НПВС в лечебной практике, в последнее время участились случаи фальсификации этой группы препаратов. Целью нашей работы являлась разработка условий экспресс-идентификации кеторолакатрометамина (кеторолака), как одного из наиболее применяемых в группе НПВС производных гетероарилуксусной кислоты, поскольку данных об этом в литературных источниках не найдено. *Материалы и методы* Объектами исследования являлись лекарственные препараты, содержащие кеторолакатрометамин, в различных формах. Нами предложено проведение идентификации кеторолакатрометамина исходя из наличия в его структуре функциональных групп. Для подтверждения присутствия фенольного радикала в структуре препарата использована реакция нитрования. Присутствие кетогруппы в структуре препарата подтверждено конденсацией с аминопроизводными. Наличие третичного атома азота установлено реакциями с общеалкалоидными реактивами, а карбоксильной группы – по реакциям соле- и комплексобразования. *Результаты* использование метода микрокристаллоскопии с его простотой и быстротой выполнения в сочетании с высокой чувствительностью позволило наглядно представить присутствие лекарственного средства в анализируемых образцах. *Заключение.* Применение дорогостоящей аппаратуры, которая используется в настоящее время для идентификации кеторолакатрометамина, является нерентабельной в условиях аптеки. Использование минимальных объемов реагентов при проведении капельных реакций с общеалкалоидными реактивами в сочетании с методом микрокристаллоскопии позволяет наглядно представить присутствие (или отсутствие) лекарственного средства в анализируемых образцах различных производителей, представленных в виде таблеток, глазных капель, растворов для инъекций или геля для наружного применения. Это способствует быстрой идентификации токсиканта для оказания пострадавшему своевременной неотложной медицинской помощи.

Ключевые слова: экспресс-идентификация, микрокристаллоскопия, кеторолак-трo-метамин.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одной из самых востребованных групп лекарственных препаратов. Они используются в терапии боли различной этиологии, а также в качестве компонента дооперационной и постоперационной анальгезии [1,2]. Почти 50% всех продаж аптечных учреждений составляют НПВС, отпускаемые как по рецепту врача, так и без него [3,4]. Бесконтрольное применение их приводит к развитию тяжелых побочных эффектов и отравлений, клиническая картина которых сходна с отравлениями наркосодержащими лекарственными средствами [5]. Кроме того, в связи с широким использованием НПВС в лечебной практике, в последнее время участились случаи фальсификации этой группы препаратов. Применение капельных реакций в соответствии с методом микрокристаллоскопии с использованием минимальных объемов позволяет наглядно представить присутствие (или отсутствие) лекарственного средства в анализируемом образце, а также быстро провести идентификацию токсиканта для оказания пострадавшему своевременной неотложной медицинской помощи.

Цель исследования

Разработка условий экспресс-идентификации кеторолакатрометамина (кеторолака), как одного из наиболее применяемых в группе НПВС производных гетероарилуксусной кислоты, поскольку данных об этом в литературных источниках не найдено.

Материалы и методы

Согласно статье государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания (часть I) подлинность кеторолака подтверждают методами ИК- и УФ-спектроскопии, а также методом хроматографии в тонком слое сорбента [6]. Для их выполнения необходимо иметь дорогостоящую аппаратуру, что является нерента-

бельным в условиях аптеки. Поэтому при сомнении в качестве анализируемого образца нами предложено проводить идентификацию кеторолака исходя из наличия в его структуре функциональных групп [7].

Объектами исследования являлись лекарственные препараты, содержащие кеторолак-трo-метамин, в различных формах (таблетки, глазные капли, растворы для инъекций, гель для наружного применения), нескольких производителей. Для извлечения действующего вещества из таблеток «Кетанов» и «Кеторол» проводили растирание их в ступке, предварительно сняв пленочное покрытие, 0,3г (точная навеска) полученной массы помещали в пробирку, добавляли 2мл воды очищенной и интенсивно взбалтывали в течение 5 минут, полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр. Извлечение кеторолака из геля для наружного применения «Кеторол» проводили горячей водой очищенной из 0,3 г (точная навеска) с последующим фильтрованием через бумажный фильтр. Полученные растворы распределяли по 5-7 пробиркам и капельно выполняли реакции для экспресс-идентификации кеторолакатрометамина.

Для подтверждения присутствия фенольного радикала в структуре препарата использована реакция нитрования. Присутствие кетогруппы в структуре препарата подтверждено конденсацией с аминопроизводными. Наличие третичного атома азота установлено реакциями с общеалкалоидными реактивами, а карбоксильной группы – по реакциям соле- и комплексобразования.

Результаты и их обсуждение

С целью подтверждения фенольного радикала в кеторолаке нитрование было осуществлено раствором нитрата аммония в 85% серной кислоте с образованием нитропроизводных, имеющих желтую окраску, которая, в свою очередь, идентифицируется по образованию аци-соли крас-

ного цвета при действии растворов гидроксида натрия или калия. Присутствие кетогруппы в структуре кеторолака подтверждено реакциями с аминопроизводными, в частности, с 2,4-динитрофенилгидразином, сопровождающегося образованием соответствующего гидразона желто-оранжевой окраски с характерной температурой плавления. Для подтверждения присутствия третичного атома азота в кеторолаке были использованы общеалкалоидные реактивы. Положительный результат получен при взаимодействии с реактивом Шейблера – белый хлопьевидный осадок, с реактивом Зонненштейна – светло-зеленый, с реактивом Драгендорфа – бурое окрашивание раствора. При взаимодействии испытуемого образца с раствором пикриновой кислоты наблюдается выпадение желтого кристаллического осадка. Присутствие карбоксильной группы в кеторолаке подтверждено реакциями соле- и комплексообразования с солями тяжелых металлов: с раствором хлорида железа (III) – оранжево-бурый осадок, с солями меди – зелено-голубой, с солями кобальта осадка с характерной окраской не наблюдалось.

Последующее использование метода микрокристаллоскопии с его простотой и быстротой выполнения в сочетании с высокой чувствительностью позволило наглядно представить присутствие лекарственного средства в анализируемых образцах. Наблюдение проводили *extempore*, спустя 20 и 40 минут, 1 час и 24 часа. В тех случаях, когда просматривалась четко выраженная структура кристаллов, результаты фиксировали на фотокамеру и в дальнейшем приводили подробное их описание. Так, продукт взаимодействия препаратов кеторолака с раствором пикриновой кислоты представляет собой одиночные иглы с призматическим основанием, которые со временем превращаются в ветвящиеся ростки, напоминающие по форме ветви туи (рис. 1). Препараты кеторолака с реактивом Шейблера образуют прозрачные кристаллы V – образной формы, похожие на крылья стрекозы

(рис. 2). Взаимодействием кеторолака с реактивом Зонненштейна получены кристаллы в виде удлинённых игл, быстро срастающиеся в друзы (рис. 3). С реактивом Драгендорфа испытуемый образец кеторолака вначале образовал многогранные призматические кристаллы желто-бурого цвета, срастающиеся в мелкие друзы, размер которых увеличивался со временем (рис. 4). С солями меди (нитратом, сульфатом и ацетатом) кеторолак образовал осадки, окраска которых зависела в каждом конкретном случае от ряда факторов: количество добавленного реактива, аниона соли и вида лекарственной формы, из которой извлекалось действующее вещество. Продуктом взаимодействия кеторолака с раствором нитрата меди явились грязно-зеленые пластинки кубической или ромбической формы (рис. 5). При использовании в качестве реактивов растворов сульфата и ацетата меди получены сростки кристаллов удлинённых призм синего цвета, иногда с зелеными вкраплениями, но с раствором сульфата меди кристаллы отличались более рельефной структурой (рис. 6, 7). Следует отметить, что с увеличением сроков наблюдения за продуктами реакции с общеалкалоидными реактивами и солями меди (II) отмечен рост числа центров кристаллизации, что, в свою очередь, увеличивает количество и размер кристаллов. Представленные реакции легко воспроизводимы, кристаллы образующихся продуктов имеют однозначную характерную структуру и сохраняют ее при анализе всех лекарственных препаратов, содержащих кеторолакатрометамин после соответствующей пробоподготовки.

Выводы

Таким образом, были разработаны и апробированы методы экспресс-идентификации одного из наиболее часто применяемых НПВС – кеторолакатрометамин с использованием реакции на функциональные группы, содержащиеся в его структуре. Последующее применение метода микрокристаллоскопии с использованием минимальных объемов позволяет наглядно представить с высокой точно-



Рис. 1. Кристаллы продукта реакции кеторолака с пикриновой кислотой



Рис. 2. Кристаллы продукта реакции кеторолака с реактивом Шейблера

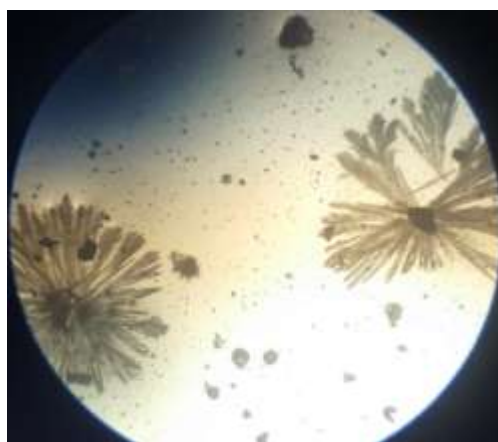


Рис. 3. Кристаллы продукта реакции кеторолака с реактивом Зонненштейна

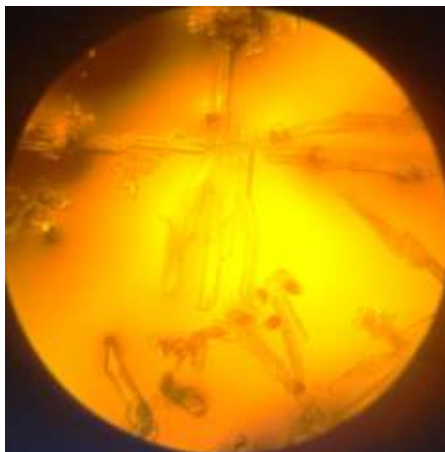


Рис. 4. Кристаллы продукта реакции кеторолака с реактивом Драгендорфа

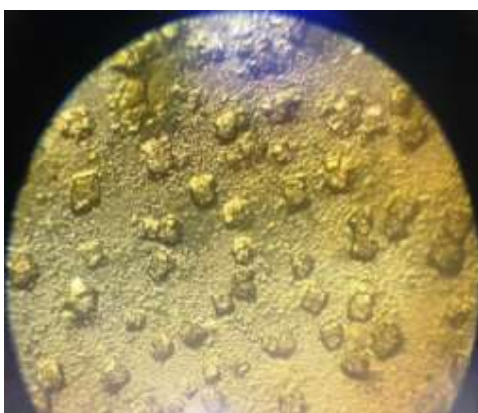


Рис. 5. Кристаллы продукта реакции кеторолака с нитратом меди (II)

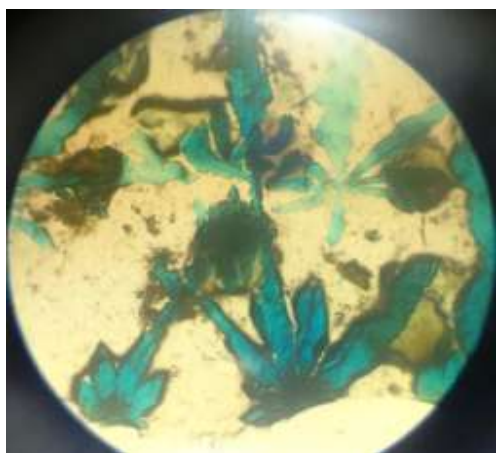


Рис. 6. Кристаллы продукта реакции кеторолака с сульфатом меди (II)



Рис. 7. Кристаллы продукта реакции кеторолака с ацетатом меди (II)

стью присутствие (или отсутствие) кеторолакатрометамин в анализируемом образце, а также быстро провести иден-

тификацию токсиканта для оказания пострадавшему своевременной неотложной медицинской помощи.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Орзиев З.М., Исамитдинова Н.Ш., Гиёсова Н.О. Особенности клинико-эндоскопических проявлений гастродуоденопатий индуцированных приемов нестероидных противовоспалительных средств // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. №1. С. 64-67.
2. Зотова Л.А., Петров В.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной практике: фокус на безопасность // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. №1. 25-30.
3. Каратеев А.Е. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации // Современная ревматология. 2015. Т. 9, №1. С. 4-23.
4. Борисевич С.Н. Применение метода микрокристаллоскопии при химико-токсикологическом исследовании препаратов группы НПВС // Здоровье и окружающая среда: сборник научных трудов. Минск, 2012. С. 554-558.
5. Карпеня Л.И. Изучение общетоксического действия мази ибупрофена // Химико-фармацевтический журнал. 2004. №4. С. 37-39.
6. ОФС.1.1.006.15, ФС 42. Кеторолак Трометамин. Доступно по: <http://pharmascopeia.ru/fs-2-1-0022-15-ketorolak-trometamol>.
7. Чекулаева Г.Ю., Платонова Н.А. Руководство к практическим занятиям и самостоятельной работе по фармацевтической химии для студентов 3 курса (6 семестр) фармацевтического факультета. Рязань: РязГМУ, 2014. С. 11-23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Володина А.С. – провизор. ООО «Медилон-Фармимэкс», ул. Соколова-Соколенка, г. Владимир, Российская Федерация; SPIN 6443-2271, ORCID ID 0000-0002-1124-5762.

Копаница М.А. – студент 4 курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация; SPIN 8147-5006, ORCID ID 0000-0001-7476-4538.

Кулешова Л.Ю. – ассистент, к.фарм.н, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация; SPIN 4039-5626, ORCID ID 0000-0002-9885-2839.

METHODS OF EXPRESS IDENTIFICATION OF KETOROLAC TROMETHAMINE

A.S. VOLODINA¹, M.A. KOPANITSA², L.Yu. KULESHOVA²

ООО «Medilon-Farmimeks», 31, Sokolov-Falcon str., 600035, Vladimir, Russian Federation (1)
Ryazan State Medical University, 9, Vysokovolttnaya str., 390026, Ryazan, Russian Federation (2)

Currently, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most popular groups of medical drugs used in therapy of pain of different etiology, as well as a component of preoperative and postoperative analgesia. NSAIDs account for almost 50% of sales in pharmacies both by prescription and over-the-counter. Their uncontrolled use leads to serious side effects and intoxications. Besides, due to widespread use of NSAIDs in