

# Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2011

Е. С. Чернецова<sup>1</sup>, Р. А. Абрамович<sup>1</sup>, И. А. Ревельский<sup>2</sup>

## МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ DART: БЫСТРЫЙ АНАЛИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

<sup>1</sup> ГОУ ВПО "Российский университет дружбы народов", Москва, Россия;

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Рассмотрена возможность применения метода масс-спектрометрии DART для быстрого анализа мягких лекарственных форм. Представлены результаты исследования мазей "Тетрациклин", "Линимент синтомицина", "Левомеколь" и суппозитория на основе твердого жира. Обсуждаются возможности использования данного метода для быстрого скрининга лекарственных препаратов на фальсификаты. Возможность анализа суппозитория методом масс-спектрометрии DART показана впервые.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия DART, быстрый скрининг лекарственных средств на фальсификаты, мягкие лекарственные формы.

Важной особенностью метода масс-спектрометрии DART, разработанного в 2005 г., является возможность проведения анализа без пробоподготовки и хроматографирования [1, 2]. В 2006 г. опубликована первая работа о возможности использования масс-спектрометрии DART для скрининга таблетированных антималярийных препаратов на фальсификаты [3]. Возможность использования масс-спектрометрии DART для контроля качества таблетированных лекарственных препаратов показана в работах [4 – 6]. Достоинством метода является отсутствие мешающего влияния компонентов матрицы, что связано с отсутствием ионизации высокомолекулярных нелетучих компонентов в источнике DART. При этом, как правило, действующему веществу препарата в соответствующем масс-спектре соответствовал сигнал протонированного молекулярного иона  $[M+H]^+$  с соотношением  $m/z$  на единицу большим молекулярной массы. Поэтому наличие заданных действующих веществ в изученных таблетках можно было подтвердить мгновенно, так как длительность регистрации 1 спектра составляла несколько секунд, и для того, чтобы убедиться в наличии искомого компонента, не требовалось никаких последующих операций по расшифровке масс-спектра.

Вместе с тем имеющиеся литературные данные о возможности применения масс-спектрометрии DART в анализе мягких лекарственных форм ограничены лишь 1 статьей, в которой проанализирован только 1 образец мази [7]. В целом, можно предположить, что интерпретация масс-спектров мягких лекарственных форм должна быть сложнее, чем для таблетированных лекарственных препаратов, поскольку их основа может содержать большое количество низкомолекулярных компонентов, мешающих определению. Требуется дальнейшее изучение возможности анализа мягких

лекарственных форм методом масс-спектрометрии DART.

В данной работе была изучена возможность быстрого анализа методом масс-спектрометрии DART мягких лекарственных форм на примере мазей "Тетрациклин", "Линимент синтомицина" и "Левомеколь", а также суппозитория на основе твердого жира типа А.

### Экспериментальная часть

В работе использовали времяпролетный масс-спектрометр "AccuTOF" (JEOL, Япония), оснащенный ионным источником DART (IonSense, США). Для внесения объектов анализа в зазор между источником DART и первым скиммером масс-спектрометра использовали стеклянные капилляры с запаянным кончиком, на которые наносили около 5 мкл исследуемых мягких лекарственных форм. Для ионизации использовали гелий чистотой не менее 99,999 % со скоростью потока 2 л мин<sup>-1</sup>. Температура нагревательного элемента ионного источника составляла 260 °С. Напряжение на газоразрядной игле источника DART составляло 4 кВ. Потенциал на первом скиммере масс-спектрометра был равен 10 В. Масс-спектры регистрировали в диапазоне  $m/z$  50 – 800.

Анализировали мази "Тетрациклин", "Линимент синтомицина 5 %" и "Левомеколь" (ОАО "Нижфарм", Россия), закупленные в розничной аптечной сети г. Москвы, а также суппозитории на основе твердого жира типа А, содержащие бензалконий фторид и метронидазол, отлитые на оборудовании Центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов.

## Результаты и их обсуждение

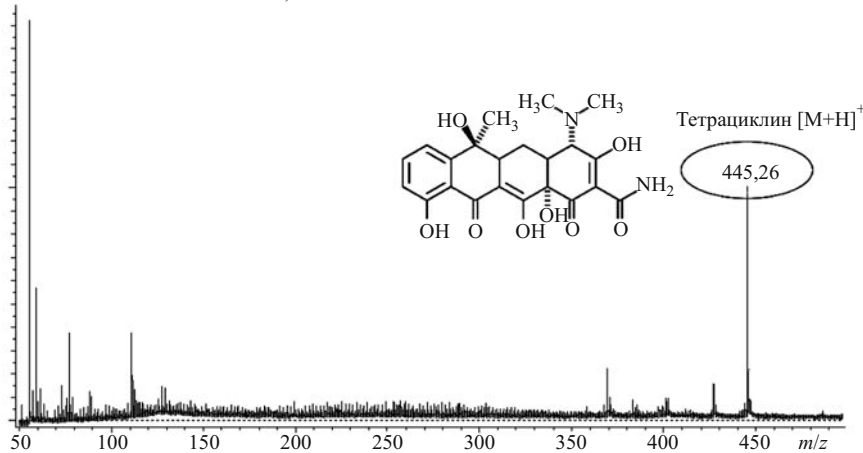
Действующими веществами изученных препаратов являлись тетрациклин (“Тетрациклин”), хлорамфеникол (“Линимент синтомицина”, “Левомеколь”), метилурацил (“Левомеколь”), а также метронидазол и бензалконий фторид (суппозитории). Данные о составе изученных препаратов приведены в таблице. Представляло интерес изучение возможности идентификации действующих веществ в изученных препаратах с целью контроля их качества методом масс-спектрометрии DART.

Для всех изученных препаратов масс-спектры были получены в течение 3 – 7 с без предварительной пробоподготовки и оказались весьма характеристичными. Идентификацию действующих веществ изученных препаратов проводили путем сопоставления значений молекулярных масс этих соединений со значениями  $m/z$  интенсивных сигналов в масс-спектре. На рисунке приведены масс-спектры DART изученных препаратов.

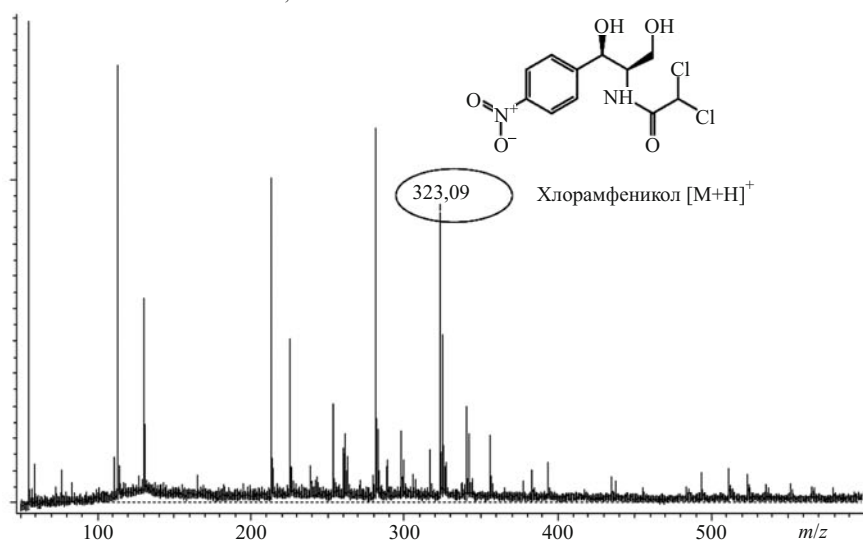
Из полученных данных видно, что масс-спектры мази “Тетрациклин” и суппозитория на основе твердого жира типа А содержали интенсивные сигналы протонированных молекулярных ионов действующих веществ — тетрациклина ( $m/z$  445) и метронидазола ( $m/z$  172). Сигнала бензалкония в спектре суппозитория не наблюдалось, так как органическая часть молекулы была представлена массивным катионом четвертичного аммонийного основания, который, видимо, не переходил в газовую фазу в условиях ионизации DART. Благодаря простоте интерпретации соответствующих масс-спектров можно предположить, что масс-спектрометрию DART можно использовать для быстрого подтверждения наличия тетрациклина и метронидазола в соответствующих препаратах (таблица).

Масс-спектры мазей “Линимент синтомицина” и “Левомеколь” сложнее по составу, что, видимо, объясняется наличием большого количества низкомолекулярных компонентов, входящих в основу препаратов и факторы отклика ко-

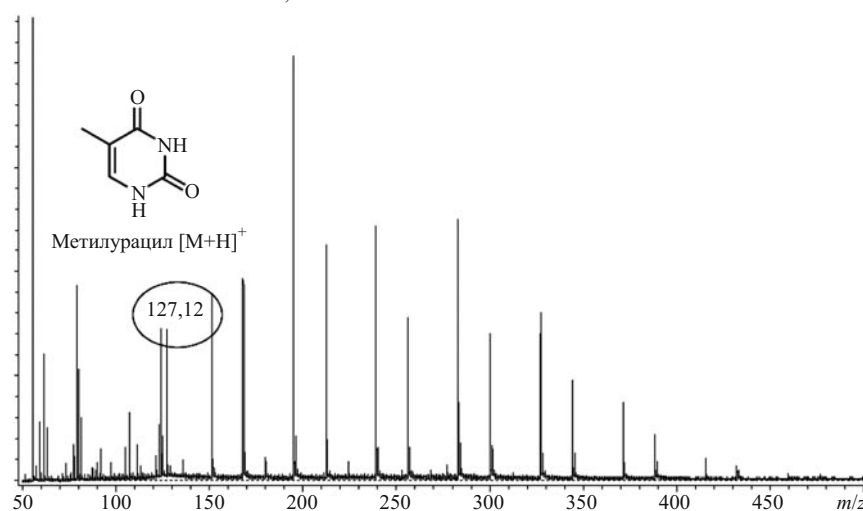
Относительная интенсивность, %



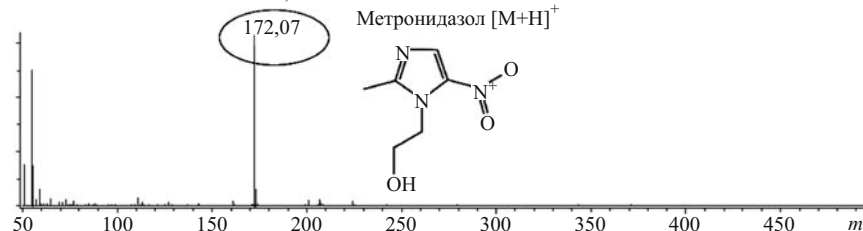
Относительная интенсивность, %



Относительная интенсивность, %



Относительная интенсивность, %



Масс-спектры DART изученных лекарственных препаратов (сверху вниз): мазь “Тетрациклин”, мазь “Линимент синтомицина”, мазь “Левомеколь”, суппозитории на основе твердого жира типа А

## Данные о составе изученных лекарственных препаратов

Название препарата	Состав основы	Действующее вещество	Содержание, %	Брутто-формула	Молекулярная масса, г/моль
“Тетрациклин”	ланолин безводный, парафин, церезин, натрий сернистокислый, вазелин	тетрациклин	3	$C_{22}H_{24}N_2O_8$	444
“Линимент синтомицина”	масло касторовое, эмульгатор № 1, кислота сорбиновая, натрий-карбоксиметилцеллюлоза очищенная (бланоза)	хлорамфеникол	5	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	323
“Левомеколь”	полиэтиленоксид-400, полиэтиленоксид-1500	хлорамфеникол	0,8	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	323
Суппозитории на основе твердого жира	твердый жир тип “А”, вода очищенная, декстрозы моногидрат	метилурацил	4	$C_5H_6N_2O_2$	126
		метронидазол	9	$C_6H_9N_3O_3$	171
		бензалконий фторид	0,7	$[(C_6H_5)CH_2N(CH_3)_2R]F$ , где $R = C_nH_{2n+1}$ ( $n = 8 - 18$ )	–

торых в масс-спектрометрии DART велики. Тем не менее в масс-спектре мази “Линимент синтомицина” был обнаружен сигнал протонированного молекулярного иона хлорамфеникола ( $m/z$  323), а в масс-спектре мази “Левомеколь” — сигнал метилурацила ( $m/z$  127). Соответствие этих ионов сигналам хлорамфеникола и метилурацила было дополнительно подтверждено путем расчета их элементного состава при использовании высокого разрешения прибора.

В масс-спектрах мази “Левомеколь” не наблюдалось сигнала хлорамфеникола. Предположительно, это могло быть связано с низким качеством проанализированной мази. Образец был закуплен в аптечной сети Москвы случайным образом, и его качество не было подтверждено независимым методом.

В результате проведенного исследования впервые получены масс-спектры DART ряда мазей отечественного изготовления и суппозиториев. Установлено, что масс-спектрометрию DART можно успешно использовать для сверхбыстрой идентификации низкомолекулярных компонентов соответствующих лекарственных препаратов. Для большинства действующих компонентов изученных препаратов наблюдались интенсивные ионы

$[M+H]^+$ , благодаря которым можно было мгновенно подтвердить наличие искомого действующего вещества в соответствующих препаратах. Длительность анализа одного образца не превышала 7 с. Предлагаемый подход может быть использован для быстрого скрининга мягких лекарственных форм на фальсификаты.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-594.2010.3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. R. B. Cody, J. A. Laramée and H. Dupont Durst, *Anal. Chem.*, **77**(8), 2297 – 2302 (2005).
2. R. B. Cody, *SpectroscopyEurope*, **18**, S12 (2006).
3. F. M. Fernandez, R. B. Cody, M. D. Green, et al., *Chem. Med. Chem.*, **1**(7), 702 – 705 (2006).
4. Е. С. Чернецова, П. О. Бочков, Г. В. Затонский, Р. А. Абрамович, *Хим.-фарм. журн.*, **45**(5), 50 – 52 (2011).
5. E. S. Chernetsova, P. O. Bochkov, M. V. Ovcharov, et al., *Drug Test. Anal.*, **2**, 292 – 294 (2010).
6. Е. С. Чернецова, Р. А. Абрамович, *Вест. Росздрава*, № 2, 51 – 53 (2010).
7. J. P. Williams, V. J. Patel, R. Holland, J. H. Scrivens, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **20**, 1447 – 1456 (2006).

Поступила 13.09.10

## DART MASS SPECTROMETRY: FAST ANALYSIS OF SOFT PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS

E. S. Chernetsova<sup>1</sup>, R. A. Abramovich<sup>1</sup>, and I. A. Revel'skii<sup>2</sup>

<sup>1</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow, 119992, Russia

The possibility of using direct-analysis real-time (DART) mass spectrometry for the fast analysis of soft pharmaceutical dosage forms has been considered. The results of analysis of a series of ointments including tetracycline, synthomycine liniment, levomecol, and related suppositories with solid fat are presented. Possibilities of the application of DART mass spectrometry for the fast screening of pharmaceuticals in search of counterfeits are discussed. The applicability of DART mass spectrometry for the analysis of suppositories is demonstrated for the first time.

**Key words:** DART mass spectrometry, fast screening of pharmaceuticals for counterfeits, soft dosage drug forms