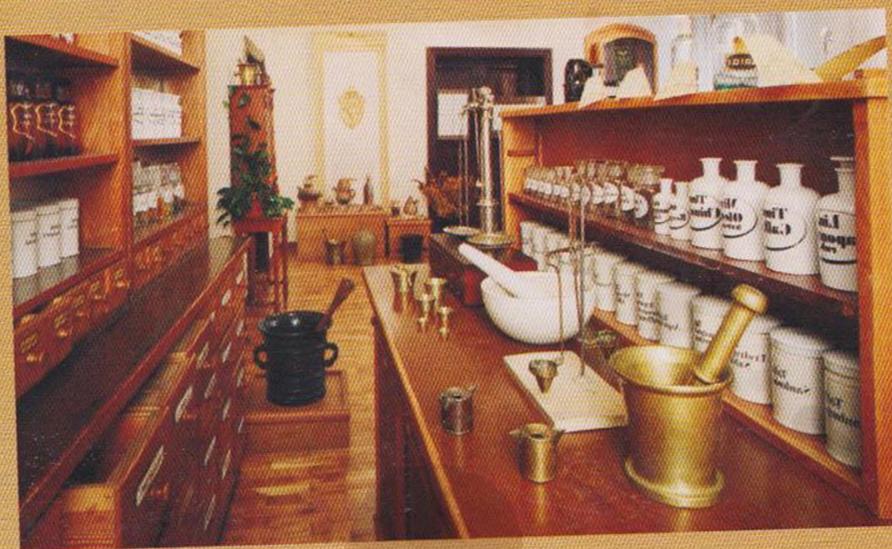




FARMATSEVTIKA JURNALI
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Фармацевтическому журналу – 25 лет!



1

2017

МУНДАРИЖА
ФАРМАЦЕВТИКА ЖУРНАЛИ
№ 1, 2017 й

Фармация ишнини ташкил итиш

З.У.Маматқулов, Ш.Ф.Искандарова. Ўзбекистон республикасида қайд этилган биологик фаол кўшимчалар ассортиментни таҳлили	3
Ш.З.Умарова, Х.В.Гаиров. Дорихона асосий воситаларининг таҳлили.....	8

Доривор ўсимликлар

Н.Т.Фарманова, Ф.Ф.Ўрмонова. Замонавий фармакотерапияда табиий диуретик воситалар	11
М.А. Ходжаева, Г.З. Хайдарова. Қорамаржон меваси таркибида токсик оғир металллар ва пестицидлар қолдиқ миқдори.....	17
Г.Қ.Рахимова. Тор баргли иван-чай ва «Трибулепил» йиғмаси таркибидаги пестицидлар қолдиғи ва радионуклидларни аниқлаш	21

Фармацевтик кимё

Р.А.Хусаинова, К.А.Убайдуллаев, С.Х.Кариев, Н.М. Ризаева. «Интралин» препарати таркибидаги триэтиламиннинг қолдиқ миқдорини аниқлаш методикаси валидацияси	24
Н.А. Юнусходжаева, Қ.А. Убайдуллаев. «Гемостат» суюқ экстракти флавоноидлар умумий йиғиндиси миқдорий таҳлил усулини ишлаб чиқиш ва валидацияси	29
А.Қ.Саидвалиев, Ш.Х.Мухитдинов, Д.А.Юсупова. Парманчак (<i>Rubus caesius</i>) ўсимлик меваси таркибидаги биофаол моддаларни аниқлаш	33
Ф.С. Жалилов, Л.Т.Пулатова, Ф.А.Хакимова, Ш.С.Ташмухамедова, Т.Х.Эрова, С.Мингбаева. Синтетик каннабиноид наркотиклар – спайсларни аниқлашга мажмуавий ёндашувни ишлаб чиқишда хроматография усулларида фойдаланиш	37
Д.Т.Гаибназарова, Д.Б.Касимова. Азитромицинни субстанцияда ЮССХ усулида миқдорий таҳлили услубининг валидацияси	42

Фармацевтик технология

Н.Б.Илхамова, Х.К.Джалилов. Тавсия этилаётган яллиғланишга қарши ва антигистамин препаратларнинг фармакотехнологик аспекти	48
Н.Б.Илхамова, Х.К.Джалилов, Х.М.Юнусова. Балғам кўчирувчи ва муколитик таъсирли қўшма қилинган тез эрувчи таблеткаларнинг технологиясини яратиш борасидаги тадқиқотлар	53
З.Д. Бобоев, С.А. Фазлиев, А.Т. Шарипов, С.Н. Аминов, А.А. Холмўминов. Олтингугурт гелининг реологик хоссалари тадқиқоти	58
Н.Б.Шодиева, Х.М.Юнусова. Болаларга мўлжалланган “Пирац” ва “Стигер-S” капсулаларини яратиш борасидаги тадқиқотлар	62
Г.Қ.Умарова, В.Р. Хайдаров, Х.М.Комилов. Ер бағирлаган темирликан ўсимлигидан олинган қуруқ экстракт асосидаги капсула дори турининг таркиби ва технологияси	67
К.Р.Хаджиметова, Ё.С.Кариева, Ф.Х.Максудова. Декспантенол гелининг реологик хоссаларини ўрганиш	71
М.А. Ким, З.А. Назарова, Т.Ф. Ибрагимов. Невроз касаллигини даволашда қўлланилувчи гомеопатик таблетка олиш технологиясини ишлаб чиқиш	75
Ш.Ж. Дустмуродова, Н.М.Ризаева, Н.С.Файзуллаева. Сўғални даволашга мўлжалланган суртма технологиясини ишлаб чиқиш ва маҳаллий китикловчи таъсирини ўрганиш	79
Ш.Т. Арипов, Х.К. Бекчанов, Х.С. Зайнутдинов. Тажрибани математик режалаштириш усули ёрдамида «Проксимин-RG» таблеткаси таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш	83
Ш.Ш. Хусенова, Н.С.Файзуллаева. «Дермостоп» суюқ экстракт-концентрати технологиясини ишлаб чиқиш ва сифатини баҳолаш	89

УДК 681.54+541.9+577.182.24

Ф.С. Жалилов, Л.Т. Пулатова, Ф.А. Хакимова, Ш.С. Ташмухамедова, Т.Х. Эрова, С. Мингбасва

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В РАЗРАБОТКЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА ОБНАРУЖЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИНОИДНЫХ НАРКОТИКОВ - «СПАЙСОВ»

Приведены маркеры, позволяющие установить факт наличия в растительных смесях каннабиноидных наркотиков «спайсов» NM-2201, 5F-PB-22, AB-CHINASA. Приведены газо-хроматографические и масс-спектрометрические характеристики маркеров новых синтетических «спайсов», которые могут быть полезны в практике судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

Ключевые слова: каннабиноиды, спайсы, хроматография, экспертиза.

Криминалистика играет важную роль в формировании базы в области судебных расследований и разбирательств, а её история насчитывает несколько столетий. В современном обществе не вызывает сомнений утверждение, что успешное преодоление преступности возможно лишь на строго научной основе с использованием широкого арсенала научных методов и технических средств. Обеспечение эффективности данного процесса формируется благодаря развитию и совершенствованию научно-технического аппарата криминалистики на базе фундаментальных достижений естественных наук.

Важно отметить, что в криминалистике наркотические средства и их модификации являются наиболее распространёнными объектами контроля, которые подлежат идентификации, определению или сопоставлению их состава. Среди этих веществ наиболее распространены соединения серии JWH, которые входят в группу синтетических каннабиноидов. Следует подчеркнуть, что они не имеют ничего общего с природными каннабиноидами, за исключением того, что они также являются антагонистами каннабиноидных рецепторов (CB1 и CB2).

В связи с этим, идентификация синтетических каннабиноидов - «спайсов», входящих в состав различных объектов незаконного перемещения через таможенную границу Республики Узбекистан, является сложной задачей и требует использования современных высокоинформативных методов исследования. Различают подходы, направленные на обнаружение и определение нескольких выбранных заранее целевых аналитов, а также более сложные способы обнаружения групп неизвестных веществ, близких по химической структуре. Групповые методы анализа, особенно при необходимости идентификации веществ, предусматривают использование приборного обеспечения и требуют

более длительного времени.

Одним из наиболее мощных и универсальных способов исследования структуры неизвестных веществ, в частности «спайсов», в экспертных лабораториях является газохроматографическое определение с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ/МС), сочетающее в себе возможность проведения высокоселективного разделения исследуемых смесей, возможность идентификации неизвестных веществ по сигналам молекулярных и фрагментарных ионов в масс-спектрах и высокую чувствительность. Важно отметить, что метод основан на ионизации атомов и молекул вещества путём отщепления или освобождения электронов, с образованием положительных ионов и определением величины отношения массы к заряду.

В сравнительном аспекте, надёжность идентификации существенно повышается в результате использования специфической характеристики вещества на основе показателей масс-спектра, а также параметров удерживания при хроматографическом разделении. В связи с тем, что масс-спектр отражает структуру молекулы, его детальное изучение, основанное на известных закономерностях образования ионов, позволяет сделать вывод о строении и формуле анализируемого неизвестного соединения.

Цель исследования. Разработка комплексного научно-методического подхода обнаружения синтетических каннабиноидов - спайсов в растительных смесях с применением хроматографических методов анализа.

Экспериментальная часть.

Материалы и оборудование. В качестве объектов исследования нами выбраны и изучены образцы курительных смесей и растительных трав, изъятых в ходе оперативных действий. Экстракцию активных действующих веществ проводили с помощью органических раствори-

телей, в частности, хлороформа, этанола или метанола. В целях оптимизации извлечения действующих веществ, применяли ультразвуковую обработку.

Применение хлороформа в качестве экстрагента позволило исключить извлечение сопутствующих веществ, находящихся в представленных на исследование высушенных и измельченных веществах растительного происхождения зеленовато-желтого цвета, со специфическим запахом аптечной ромашки (объект № 1), а также коричневатого-желтого цвета, со смешанным запахом аптечных трав и табака (объект № 2-8).

В работе также были проведены исследования с применением метода микроскопии.

Методы исследования. Определение веществ в анализируемых объектах проводили на основе установленных оптимальных условий газохроматографического разделения синтетических каннабиноидов - спайсов в растительных смесях с масс-спектрометрическим детектированием на основании времени удерживания, молекулярной массы исследуемых веществ и масс-спектров фрагментов молекулярного иона.

Пробоподготовка: части от объектов исследования № 1-8 экстрагировали смесью хлороформа и этанола. Экстракцию проводили с помощью ультразвуковой бани «S 15 H Elmasonic» фирмы «ELMA» в течении 10 мин при комнатной температуре. Далее экстракты отфильтровывали и концентрировали до минимального объема.

Микроскопическое исследование объектов. Объекты исследования рассматривали под увеличением микроскопа «БИОЛАН». При этом, объекты исследования представляет собой мелкие фрагменты частей растения вперемешку с прозрачными кристаллами с блестящей поверхностью (рис. 4).

ИК-спектральный анализ. Исследование проводили на ИК-спектрометре «Agilent Technology FTIR-640» с использованием приставки полного внутреннего отражения (ПВО) при следующих условиях анализа: диапазон регистрации 4000-400 см⁻¹, количество сканов – 12.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование объекта. С объектами исследования №1-8 проводили исследование на хромато-масс-спектрометре фирмы «Agilent Technologies 7890 B GC system» с масс-селективным детектором «5977 A MSD», по методу DRUGS_SKAN.M с использованием капиллярной колонки длиной 30 м, покрытой внутри 5% фенилметилсилоксаном, при температуре инжектора 280°C, температуре термостата от 150°C до 280°C со скоростью подъема температуры 10°C в мин. Объем вводимой пробы – по 1 мкл каждого объекта. Время каждого анализа 30 мин.

Результаты и их обсуждение. Проведённые исследования оптимизации условий пробоподготовки показали, что применение ультразвука в течении 10 мин с последующим центрифугированием, обеспечивает более высокую степень извлечения каннабиноидов, чем при кипячении. Предлагаемый подход пробоподготовки с применением ультразвуковой экстракции, пригоден для исследований различными хроматографическими методами и позволяет повысить экспрессность анализа.

Полученные в ходе ультразвуковой экстракции образцы анализировали с применением метода ГХ-МС. При проведении хроматографического определения веществ соблюдали условия, согласно которых, для подтверждения наличия определяемого соединения в пробе, необходимо использовать не менее трёх характеристичных ионов, а время удерживания стандартного образца и компонента пробы не должно отличаться более, чем на 2% или 0,1 минуты.

Таблица 1

Показатели характеристичных ионов исследуемых образцов синтетических каннабиноидов – «спайсов», содержащихся в растительных смесях

Название	Химическое название	Характеристичные ионы (m/z)	Молекулярная формула
NM-2201	Нафтален-1-ил-1-(5-флуоропентил)-1Н-индол-3-карбоксилат	41, 89, 116, 144, 193, 232, 267	C ₂₄ H ₂₂ FNO ₂
5F-PB-22	Куинолин-8-ил 1-пентилфлуоро-1Н-индол-3-8- карбоксилат	41, 89, 116, 144, 193, 232, 267	C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₂
AB-Chminasa	N-[(1S)-1-(Аминокарбонил)-2-метилпропил]-1-(циклогексил метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид	32, 63, 103, 145, 174, 207, 241, 281, 312	C ₂₀ H ₂₈ N ₃ O ₂

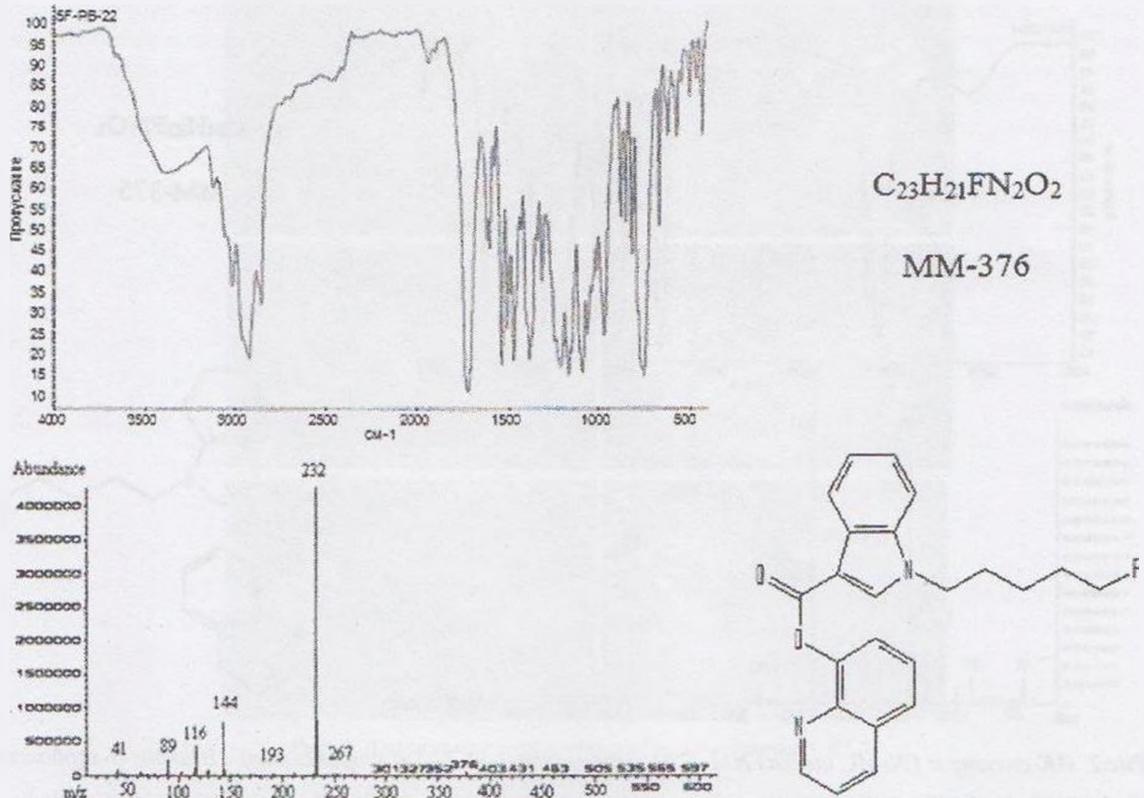


Рис. 1. ИК-спектр и ГХ-МС анализ 5F-PB-22
(Куинолин-8-ил 1-пентилфлуоро-1H-индол-3-8- карбоксилат)

В ходе анализа, как показано в таб. 1, было установлено, что некоторые исследуемые образцы (образец № 2, № 3 и № 4) способны давать практически идентичные масс-спектры при ионизации и имеют характеристичные ионы с определённым показателем m/z.

Однако, при этом они имеют существенно отличающиеся показатели времени удерживания, по значениям которых их можно дифференцировать. В частности, полученные данные хроматограмм и масс-спектров свидетельствуют о том, что:

- в экстракте объекта исследования №1 выявлен пик со временем удерживания 2,581 мин. и масс-спектром характерным для вещества NM-2201;
- в экстракте объекта исследования №2 выявлены пики со временами удерживания 17,87; 26,65; 29,03 мин. и масс-спектрами характерными для аналога 5F-PB-22 этилэстер, NM-2201 и аналога UR-144 N-(3-хлорпентил);
- в экстракте объекта исследования №5 выявлены пики со временами удерживания 17,87; 26,77 мин. и масс-спектрами характерными для

5F-PB-22 этилэстер аналог, NM-2201;

- в экстракте объекта исследования №6 выявлены пики со временами удерживания 23,87; 26,79 мин. и масс-спектрами характерными для АВ-Chminaka и NM-2201;

- в экстракте объекта исследования №7 выявлены пики со временами удерживания 17,87; 26,58; 28,99 мин. и масс-спектрами характерными для 5F-PB-22 этилэстер аналог, NM-2201, UR-144 N-(3-хлорпентил) аналог;

- в экстракте объекта исследования №8 выявлены пики со временами удерживания 23,87; 27,02; 17,87; 29,08 мин. и масс-спектрами характерными для АВ-Chminaka, NM-2201, 5F-PB-22 этилэстер аналог, и UR-144 N-(3-хлорпентил) аналог.

- в экстракте объекта исследования №3 выявлены пики со временами удерживания 26,79; 29,01 мин. и масс-спектрами характерными для NM-2201, UR-144 N-(3-хлорпентил) аналог;

- в экстракте объекта исследования № 4 выявлены пики со временами удерживания 23,87; 26,71 мин. и масс-спектрами характерными для АВ-Chminaka и NM-2201.

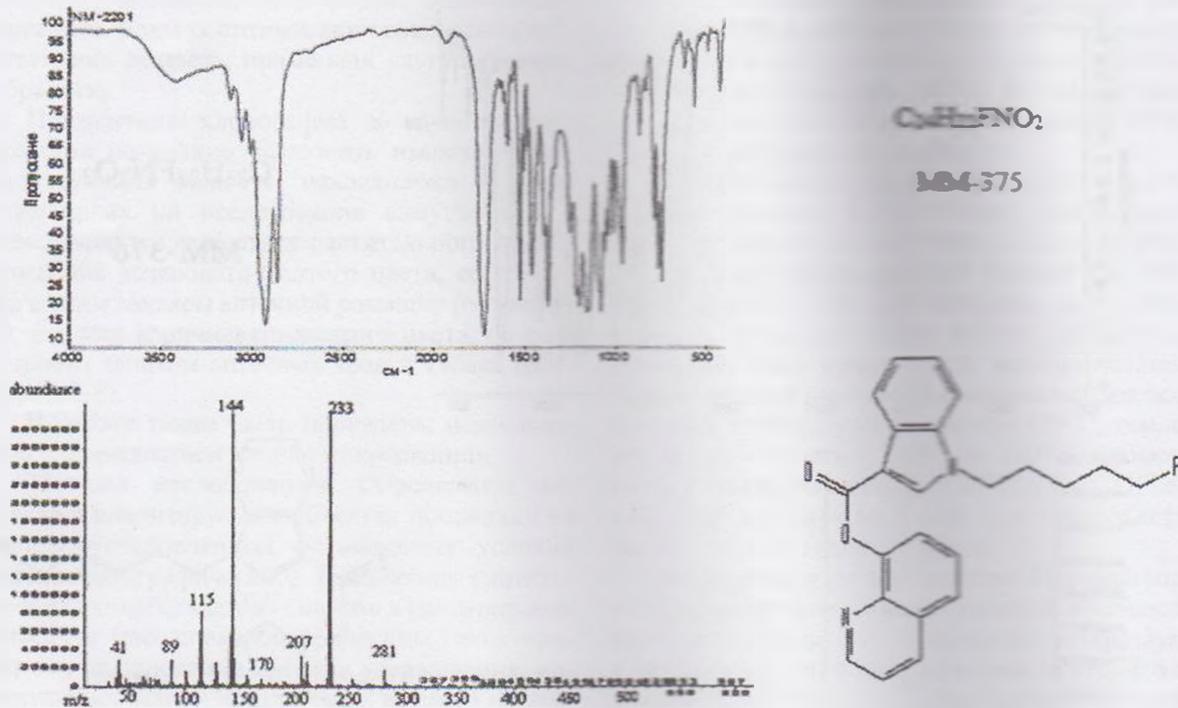


Рис.2. ИК-спектр и ГХ-МС анализ NM-2201 (Нафталин-1-ил-1-(5-флуоропентил)-1H-индазол-3-карбоксилат)

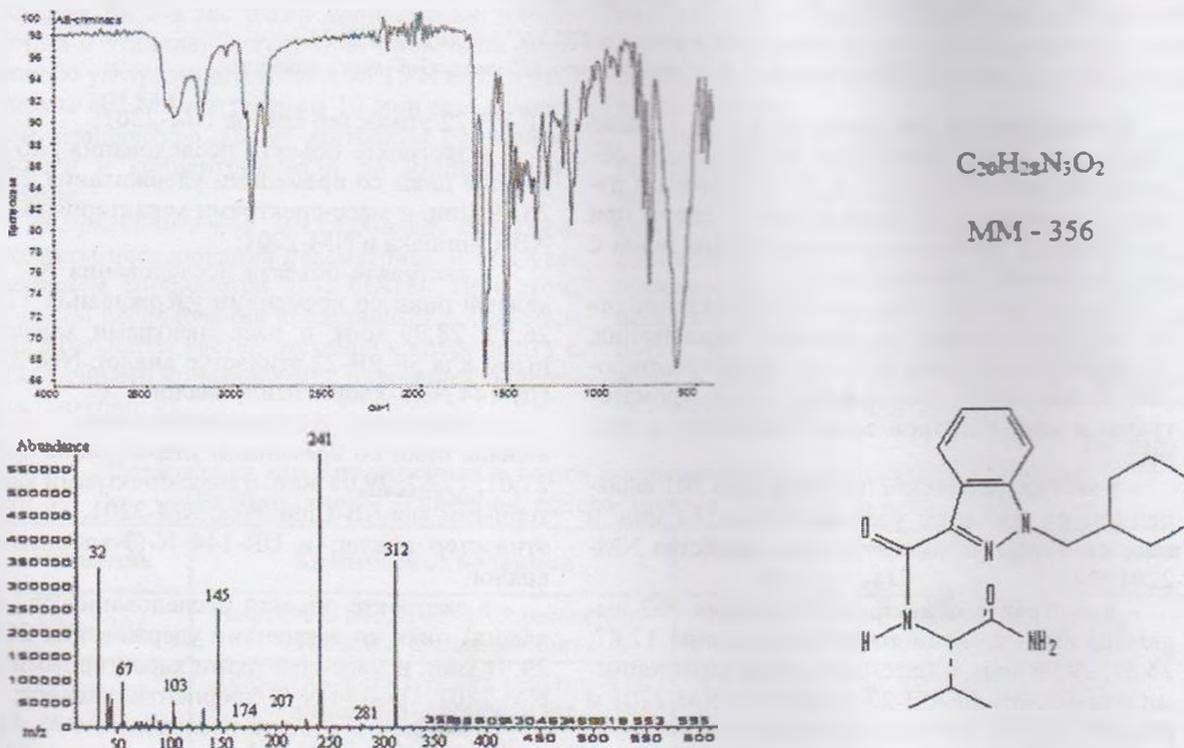


Рис.3. ИК-спектр и ГХ-МС анализ АВ-Сһтпаса (N-[(1S)-1-(Аминокарбонил)-2-метилпропил]-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-карбоксамид)

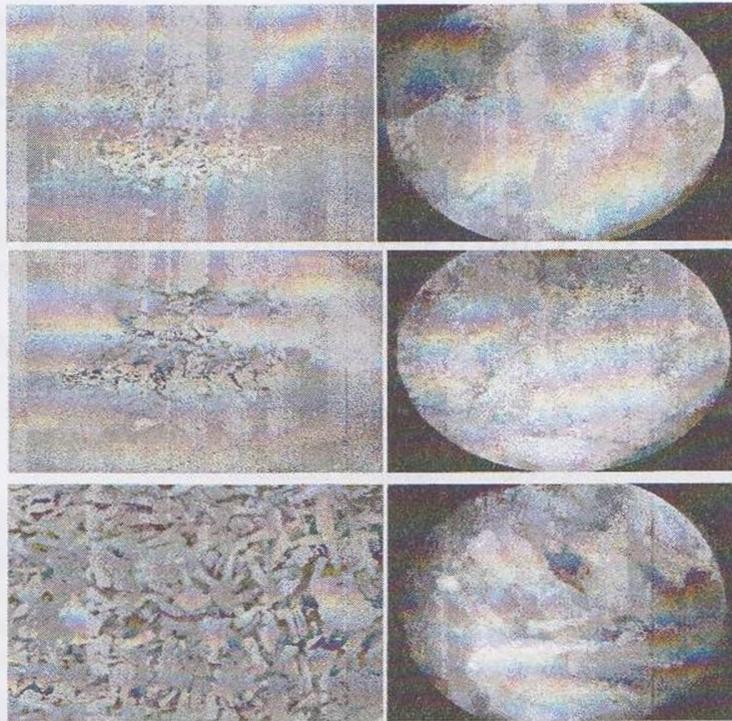


Рис.4. Визуальное наблюдение (микроскопия x 87,5)

Как показано на рис.4, в работе нами также были проведены исследования микроскопической структуры анализируемых синтетических каннабиноидов – «спайсов» в растительных смесях.

Сопоставление полученных экспериментальных данных свидетельствуют о том, что ИК-спектры и масс-спектры обнаруженных нами синтетических каннабиноидов класса индол карбоксамидов (5F-PB-22, NM-2201) и класса идазол карбоксамидов (AB-Chminasa) обладают очень похожими ИК-спектрами, что затрудняет их идентификацию.

При этом, использование ИК-спектроскопии в качестве предварительного анализа позволяет провести быстрый скрининг представленных на исследование объектов, особенно при наличии большого количества расфасованных доз, на наличие или отсутствие в их составе син-

тетических каннабиноидов, и в случае положительного результата, определить их группу. Однако подтверждающим методом, позволяющим с достаточно высокой точностью установить вид конкретного синтетического каннабиноида с его идентификацией по имеющимся в лаборатории библиотекам масс-спектров, является метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (хромато-масс-спектрометрии).

Заключение. Представленные результаты свидетельствуют о практическом применении методов хромато-масс-спектрометрического определения новых синтетических каннабиноидов «спайсов» при изучении организационного механизма автоматизации химико-токсикологической, судебно-химической и таможенной экспертиз в режиме on-line с целью создания необходимой библиотеки базы ГХ/МС данных.

Литература:

1. Identification criteria for qualitative assays in incorporating column chromatography and mass spectrometry. WADA Laboratory Committee, 2010. 9p.
2. Novel indole and azaindole (pyrrolopyridine) cannabinoid (CB) receptor agonists: Design, synthesis, structure activity relationships, physicochemical properties and biological activity / R.A. Blaazer et al // European J. of Med. Chem. 2011. V. 46. P. 5086-5098.
3. Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures / A. Grigoryev et al // J. Chromatogr. B. 2011. V. 879. P. 1126-1136.

4. Темердиев А.З., Киселёва И.А. ГХ-МС и ВЭЖХ-МС определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения – производных N- алкил-3 индолилкетонов, α-аминоарилкетонов, η-аминобензойных кислот, каннабиноидов и тропановых алкалоидов // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16. №3. С. 240 – 247.

5. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products NY: UN, 2009. 60 p.

6. Determination of cannabinoids in cannabis products using liquid chromatography-ion trap mass spectrometry / A.A.Stolker et al // J. Chromatogr. A. 2004. V. 1058. P. 143 -151.

F.S. Jalilov, L.T. Pulatova, F.A. Hakimova, Sh.S. Tashmukhamedova, T.X. Erova, S.Mingbayeva

APPLICATION OF THE CHROMATOGRAPHIC METHODS IN DEVELOPMENT OF AN INTEGRATED APPROACH OF DETECTION SYNTHETIC KANNABINOID DRUGS - "SPICES"

The markers allowing to establish the fact of existence in vegetable mixes the kannabinoid drugs - "spices" of NM-2201, 5F-PB-22, AB-Chminaca are given. Gas chromatographic and mass-spectrometer characteristics of markers of new synthetic "spices" which can be useful in practice of the judicial and chemical and chemical and toxicological analysis are provided.

Key words: kannabinoid, spices, chromatography, examination.

Ф.С. Жалилов, Л.Т. Пулатова, Ф.А. Хакимова, Ш.С. Ташмухамедова, Т.Х. Эрова, С. Мингбаева

СИНТЕТИК КАННАБИНОИД НАРКОТИКЛАР – СПАЙСЛАРНИ АНИҚЛАШГА МАЖМУАВИЙ ЁНДАШУВНИ ИШЛАБ ЧИҚИШДА ХРОМАТОГРАФИЯ УСУЛЛАРИДАН ФОЙДАЛАНИШ

Ўсимлик аралашмалари таркибида NM-2201, 5F-PB-22, AB-Chminaca каннабиноид наркотиклар – спайсларнинг мавжудлигини тасдиқлаш имконини берувчи маркерлар келтирилган. Суд-кимёвий ва кимёвий-токсикологик таҳлил амалиётида қўллаш мумкин бўлган янги синтетик "спайслар"нинг маркерларининг газхроматографик ва масс-спектрометрик тавсифи ёритилган.

Таянч иборалар: каннабиноидлар, спайслар, хроматография, экспертиза.

Тошкент фармацевтика институти

Олий божхона институти

ИИБ эксперт криминалистика маркази

18.02.2017 й.

қабул қилинди

УДК 615.07

Д.Т.Гаибназарова, Д.Б.Касимова

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В СУБСТАНЦИИ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Проведена валидация ВЭЖХ методики количественного определения азитромицина в субстанции по показателям: сходимость, правильность, промежуточная прецизионность, определение микроколичеств которого является важным для оценки фармакологического действия и эффективности антибактериальной терапии, идентификации действующих веществ в лекарственных формах.

Ключевые слова: азитромицин, валидация, ВЭЖХ, прецизионность, сходимость, правильность.

Макролиды, стоящие на пороге пятидесятилетия своего создания, продолжают оставаться одним из наиболее часто используемых классов антибактериальных препаратов [1,2]. Это во многом связано с внедрением в клиническую практику новых макролидов, среди которых особое место занимает азитромицин, составляющий субкласс так называемых азалидов. Азитромицин является полусинтетическим ан-

тибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Азитромицин синтезирован из молекулы эритромицина А путем введения метилированного азота в положение 9а лактонного кольца. Созданное таким образом 15-членное кольцо обладает принципиально другими характеристиками по сравнению с исходной молекулой, что обуславливает отли-