UOT: 615.9:54:340.67

Katinon, diasetilmorfin, tramadol və preqabalinin bioloji mayelərdə qaz xromatoqrafiya üsulu ilə analizi

V.H.İskəndərov, K.A.Ağamirzəyeva, J.M.Umudova
Azərbaycan Tibb Universiteti, Əczaçılıq kimyası kafedrası, Bakı

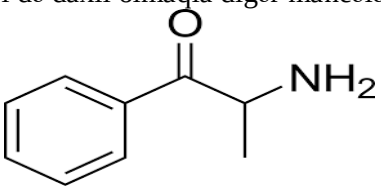
Müəllifin elektron poçt ünvanı: emilya@list.ru

Açar sözlər: tramadol, preqabalin, katinon, diasetilmorfin, GC-MS.
Ключевые слова: трамадол, прегабалин, катинон, диацетилморфин GC-MS.
Key words: tramadol, pegabalin, cathinone, diacetylmorphine, GC-MS.

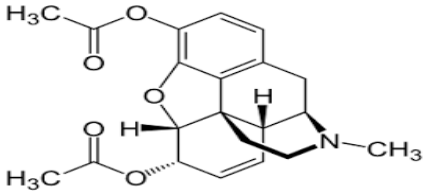
Tibb təcrübəsində fenantrenizoxinolin (morfinan) və ekqonin törəmələri olan təbii dərman vasitələri ağrıkəsici, öskürək əleyhinə və yerli keyləşdirici vasitələr kimi istifadə olunur. Eyni zamanda bu maddələrin sintetik analoqları da klinik təcrübələrdə geniş tətbiq olunur. Məlumdur ki, bu maddələrin kənar təsiri kimi narkotik təsiri vardır və kifayət qədər zəhərlənmələr mövcuddur. Bu sıraya aid olan təbii nümayəndələrə morfin hidroxloridi, kodein fosfatı, kokain hidroxloridi göstərmək olar. Sintetik analoqlara isə promedol, tramadol, diasetilmorfin və s. aiddir. Feniletilamin törəməsi olan amfetaminlər də tibb təcrübəsində bəzi hallarda narkolepsiya və diqqətin pozulması hallarında istifadə olunur.

Yuxarıda göstərilən maddələrin farmakoloji xüsusiyyətlərini nəzərə alaraq, onların müxtəlif dərman preparatlarında və bioloji mayelərdə analiz üsullarının işlənib hazırlanması və ya təkmilləşdirilməsi aktualdır və zəruridir.

Katinon-(β-ketoamfetamin kimi də tanınır) Catha edulis kolunda tapılan monoamin alkaloididir və kimyəvi cəhətdən efedrin, katin, metkatinon və digər amfetaminlərə bənzəyir [1]. Katinonun dopaminin sərbəst buraxılmasını stimullaşdırdığı və mərkəzi sinir sistemində (MSS) epinefrin, norepinefrin və serotoninin geri alınmasını maneə törətdiyi aşkar edilmişdir. Bu neyrotransmitterlərin hamısı monoaminlər hesab olunur, aromatik halqanın və iki karbonlu ayırıcı ilə birləşdirilmiş amin qrupunun ümumi quruluşunu verir. Katinon hidrofobik bir molekul olduğu üçün hüceyrə membranlarını və qan-beyin baryeri də daxil olmaqla digər maneələri asanlıqla keçə bilir [2].

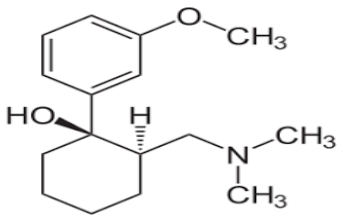


Diasetilmorfin - tiryək xaşxaşının qurudulmuş lateksindən sintez edilmiş morfinan opioid maddədir, əsasən eyforiya təsirləri üçün istifadə olunur [3]. Diasetilmorfin bir neçə ölkədə tibbi olaraq ağrıları aradan qaldırmaq üçün istifadə olunur, məsələn, doğuş və ya infarkt zamanı, həmçinin opioid əvəzedici terapiyada. Tibbi dərəcəli diamorfin təmiz hidroxlorid duzu kimi istifadə olunur [4].

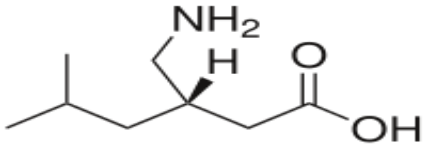


Tramadol - orta və orta dərəcədə şiddətli ağrıları müalicə etmək üçün istifadə edilən opioid ağrıkəsicidir. Dərhal buraxılan bir formada oral olaraq qəbul edildikdə, ağrı kəsilməsi adətən bir saat ərzində başlayır. O, həmçinin inyeksiya ilə də istifadə edilə bilər [5]. Opioidlər üçün tipik olduğu kimi, ümumi yan təsirlərə qəbizlik, qaşınma və ürəkbulanma daxildir. Ciddi yan təsirlərə halüsinasiyalar, qıcolmalar, serotonin sindromu riskinin artması, sayıqlığın azalması və asılılıq daxil ola bilər. Tramadol

qaraciyərdə μ-opioid reseptoruna daha güclü yaxınlıq göstərən opioid olan O-desmetiltramadola (desmetramadol) çevrilir [6].



Preqabalin - epilepsiya, neyropatik ağrı, fibromiyalgiya, narahat ayaq sindromu, opioidlərin çəkilməsi və ümumiləşdirilmiş narahatlıq pozğunluğunun müalicəsində istifadə edilən bir dərmandır. Analgezik və anksiyolitik təsirlərə malikdir [7]. Əməliyyatdan əvvəl istifadə edildikdə ağrıları azaldır, lakin daha çox sedasiya və görmə pozğunluğuna səbəb ola bilər. Ümumi yan təsirlərə baş ağrısı, başgicəllənmə, yuxululuq, qarışıqlıq, yaddaş problemləri, zəif koordinasiya, ağız quruluğu, görmə problemləri və çəki artımı daxildir. Ciddi yan təsirlərə angiyoödem, maddə asılılığı və intihar riskinin artması daxil ola bilər. Preqabalin gabapentinoiddir və müəyyən kalsium kanallarını inhibə edərək fəaliyyət göstərir. Qabapentinin davamçısı kimi hazırlanmışdır [8].



Tədqiqatın məqsədi. Bəzi morfinan və ekqonin törəmələri və onların sintetik analoqlarının bioloji mayelərdə (sidikdə) qaz xromotoqrafiya üsulu ilə təyini.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat materialı kimi Mərkəzi Kimyəvi və Toksikoloji laboratoriyaya analiz məqsədi ilə verilən bioloji mayelərdən istifadə edilmişdir. Tədqiqatın metodları GC-MS cihazında analizlərin aparılması ilə işlənilmişdir.

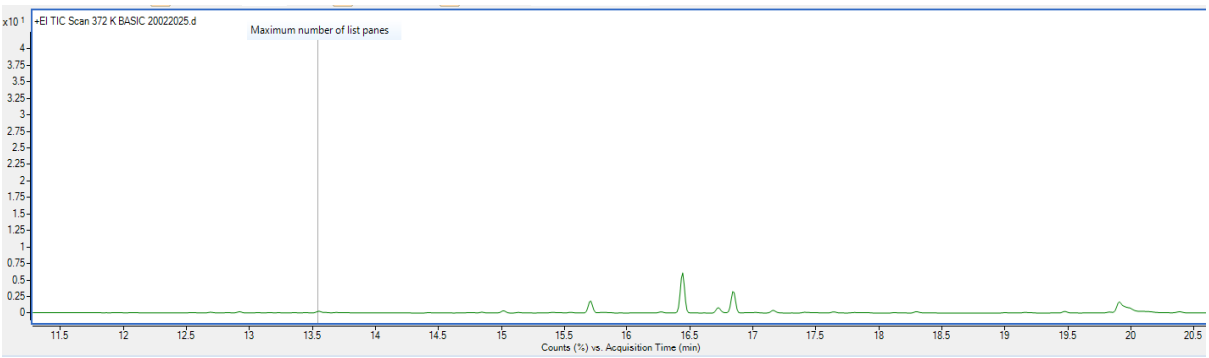
Ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq bioloji materiallardan və müxtəlif tədqiqat obyektlərindən narkotik və psixotrop maddələrin təcridi üçün müxtəlif metodlar seçilmişdir [9-10]. Tədqiq olunan maddələrin sidikdən təcrid olunduqdan sonra təyini üçün tərəfimizdən qaz xromatoqrafiya üsulu üçün xromatoqrafik şərait işlənib hazırlanmışdır. Maddələrin ekstraksiyası məqsədi ilə iki metoddan istifadə olunmuşdur [11].

1. Metod 1 - götürülən sidik nümunəsinin həcmi qədər aseton nümunəsi viala əlavə edilir. Hazırlanan qarışıq Vortexdə bir dəqiqə qarışdırıldıqdan sonra sentrifuqaya yerləşdirilir. Sentrifuqada 5 dəqiqə ərzində 12000 dövr edən qarışıq çıxarılır və 0.45 nm filtrdən keçirilərək yeni viala əlavə edilir. Hazırlanmış nümunə "GC-MC" cihazına yerləşdirilir və 29 dəqiqəlik metod seçilərək analiz aparılır.

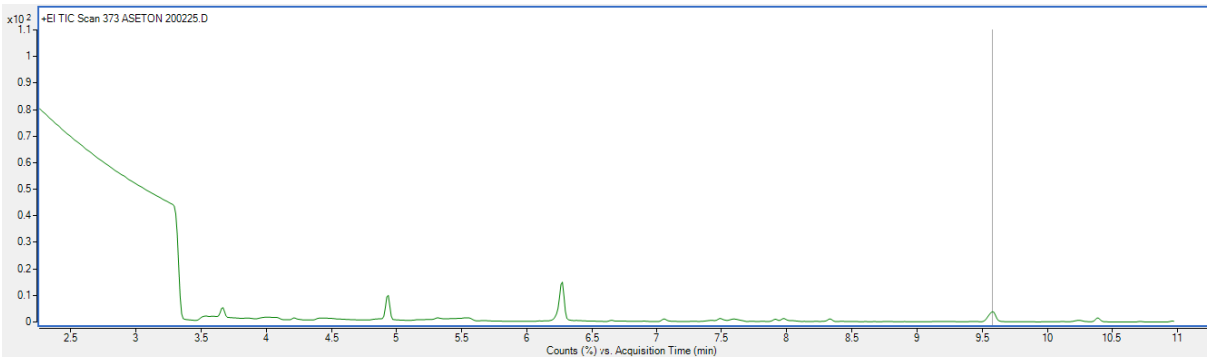
2. Metod 2 - bioloji material 1:1 nisbətində oksalat turşusu ilə qarışdırılır. Metodun məqsədi bioloji materialı turşulaşdıraraq çıxarış etməkdir. Hazırlanan nümunə 30 dəqiqə müddətində saxlanılır (pH 5-6). Sonra nümunənin həcmi qədər xloroform əlavə edilir. Xlorformla tam həllolma üçün 10 dəqiqə saxlanılır. Saxlanılan nümunə ayırıcı qıf vasitəsilə süzülür. Süzülən nümunə (yəni xloroformlu) Petri kasasına əlavə edilir və sorucu şkafda quruması gözlənilir. Bu nümunə A-asit hissə adlanır. Ayırıcı qıfda qalan nümunəyə (bioloji maye və oksalat turşusu qarışığı) hər 10 ml nümənə üçün 400 mkl ammonium məhlulu əlavə edilir. Yenidən alınan nümunəyə 1:1 nisbətində xloroform əlavə edilir və 10 dəqiqə saxlanılır. Ayırıcı qıfla süzülərək xlorofomlu hissə ayrılır qalan nümunə Petri kasasına əlavə edilir. Sorucu şkafda qurudulur və bu nümunə B-basic hissə adlanır. Nümunələr tam qurudulduqdan sonra 2 ml asetonitril əlavə edib, 0.45 nm filtrdən keçirilir və "GC-MS" cihazına 29 dəqiqəlik metod seçilərək analiz aparılır.

Tədqiqat üçün 3 fərqli şəxsdən sidik nümunələri alınmışdır. Birinci və ikinci nümunələr metod 1-ə, üçüncü nümunə isə metod 2-yə əsaslanaraq hazırlanmış, sonrakı mərhələdə isə xromatoqrafın içərisinə yerləşdirilmişdir. Maddələrin xromatoqrafik ayrılması və təyin olunması *Agilent 7890B/ G3442B* markalı qaz xromatoqraf kütlə spektrometri vasitəsilə aparılmışdır. HP-5 MS Ultra Inert növ kolonkadan istifadə olunmuşdur. İnjector split/splitless-splitless, inlet temperatur 280°C, aux temperatur 250°C. Temperatur rejimi kimi başlanğıc temperatur 70ºC-də 3 dəq sabit saxlanılır, sonra dəqiqədə 20ºC olmaqla 150 dərəcəyə kimi yüksəlir və 2 dəqiqə sabit saxlanılır, sonra dəqiqədə 10ºC

olmaqla 300 dərəcəyə kimi yüksəlir və 5 dəqiqə sabit saxlanılır. Daşıyıcı qazın axın sürəti 1,2 ml/dəq olaraq, helium qazından istifadə olunmuşdur.



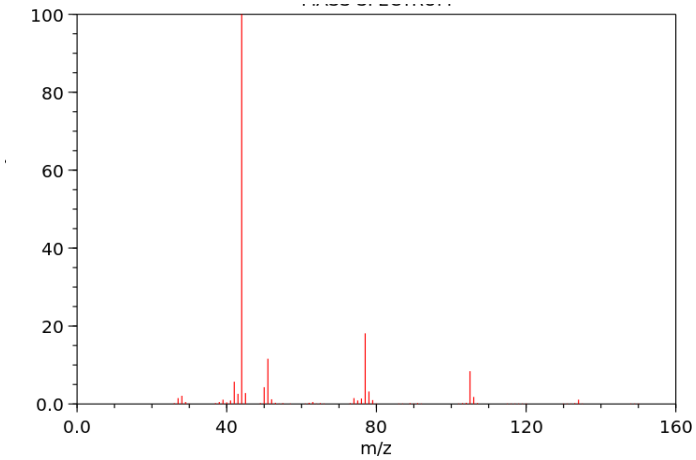
Şəkil 1. 3 nömrəli nümunənin GC/MS xromatoqramı



Şəkil 2. 1 nömrəli nümunənin GC/MS xromatoqramı

Cədvəl 1
"NIST" kitabxanasına əsasən nümunələrin aşkar edilməsi

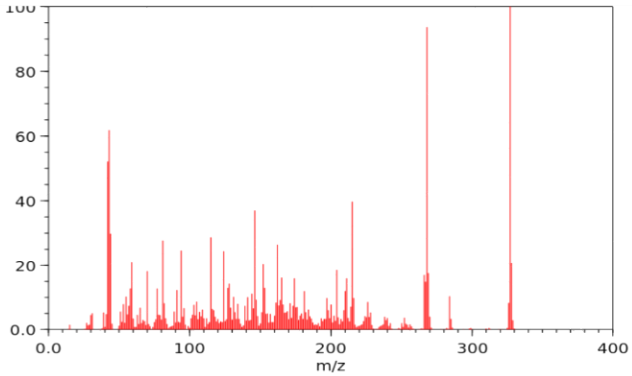
Aşkar edilən maddə	Uyğunluq	Təyin edilmə vaxtı (dəq)
Preqabalin	71.2 %	9.578
Cathinone	95.3%	13.569
Asetaminofen	71.1%	13.954
Paromomycin	44%	14.860



Şəkil 3 Cathinone kütlə spektri

Cədvəl 2
"NIST" kitabxanasına əsasən nümunə 2-də aşkar edilməsi

Aşkar edilən maddə	Uyğunluq	Təyin edilmə vaxtı (dəq)
Nikethamide	84.8%	11.474
Cathinone	88.8%	13.546
Coffeine	96.2%	15.120
Lidocaine	76.9%	15.698
Monoacetylmorphine	54%	21.789



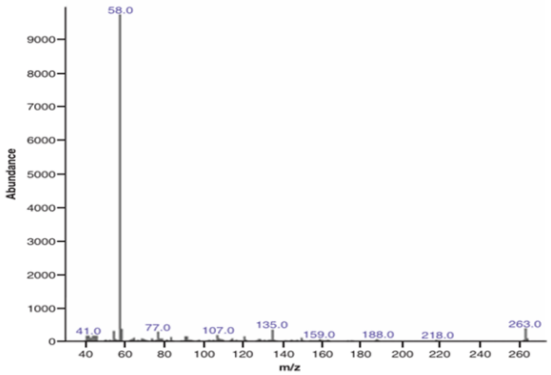
Şəkil.4 6-Monoasetilmorfin kütlə spektri.

Cədvəl 3
"NIST" kitabxanasına əsasən nümunə 3-də aşkar edilməsi

Aşkar edilən maddə	Uyğunluq	Təyin edilmə vaxtı (dəq)
Preqabalin	74.9%	9.583
Cathinone	96.5%	13.545
Lidocaine	57%	15.697
Tramadol	90.6%	16.445
Quetiapine	41.2%	22.445

Cədvəl 3-dən göründüyü kimi 3 nömrəli sidik nümunəsində preqabalin, cathinone, tramadol daha yüksək faizlə ayrılmışdır.

Nəticə. Hər üç nümunədə tədqiq olunan maddələr aşkar olunmuşdur. Beləliklə, bu maddələri digər sidik nümunələrində müəyyən oluna bilər.



Şəkil.5 Tramadolun kütlə spektr

Nəticələr və müzakirə. Aparılan analizlərin nəticəsi aşağıda qeyd edilmişdir. Aşkar olunan maddələr "NIST" kitabxanasına uyğun təhlil olunaraq müəyyən edilmişdir. Alınan nəticələr aşağıdakı göstərilən xromatoqramda verilmiş və cədvəldə əks olunmuşdur.

Cədvəl 1-dən göründüyü kimi 1 nömrəli sidik nümunəsində preqabalin, cathinone daha yüksək faizlə ayrılmışdır. Cədvəl 2-dən göründüyü kimi 2 nömrəli sidik nümunəsində 6-monoacetylmorphine, cathinone daha yüksək faizlə ayrılmışdır.

ƏDƏBİYYAT

1. Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Berry M.D. Trace Amines and Their Receptors / Pharmacol Rev., 2018, 70 (3), p. 549-620.

2. Nutt D., King LA, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse // Lancet. 2007, 369 (9566), p. 1047–53.

3. Chericoni S., Stefanelli F., Iannella V. et al. Simultaneous determination of morphine, codeine and 6-acetyl morphine in human urine and blood samples using direct aqueous derivatisation: Validation and application to real cases // Journal of Chromatography B, 2014, 949-950, p.127-132.

4. Guillot J.G., Lefebvre M., Weber J.P. Determination of Heroin, 6-Acetylmorphine, and Morphine in Biological Fluids Using their Propionyl Derivatives with Ion Trap GC-MS Get access Arrow / Journal of Analytical Toxicology, 1997, 21(92), p. 127-133.

5.Raffa R., Buschmann H., Christoph T. et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol // Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2012, 13(10), p. 1437-1449.

6. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain // Pharmacological Reports, 2009, v61 (6), p. 978-992.

7.Rainer F., Ralf B., Yoshiharu K. et al. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration // Postgraduate Medicine, 2021, 133 (1), p. 1-9.

8. Terri W., Krystal P., Marshall C. Pregabalin for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder" / Annals of Pharmacotherapy, 2012, 46 (3), p. 424-429.

9. Joachim D.P., Kristin K.I.High-resolution mass spectrometry: basic principles for using exact mass and mass defect for discovery analysis of organic molecules in blood, breath, urine and environmental media // Journal of Breath Research, 2016, 10, p.1-11.

10.Sparkman O.D., Penton Z.W., Kitson F.G. Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A Practical Guide - 2nd edition, 2011, 611 pp.

11. İskəndərov Q.B. Toksikoloji kimya, 2012, 671 s.

Резюме
Анализ катинона, диацетилморфина, трамадола и прегабалина в моче методом газовой хроматиографии (GC-MS)
В.Г.Искендеров, К.А.Агамирзаева, Ж.М.Умудова

Проведено определение катинона, диацетилморфина, трамадола и прегабалина в трех образцах мочи, взятых у различных пациентов. Метод может быть использован для анализа серийных образцов мочи больных.

Summary
Gas chromatographic (GS-MS) analysis of cathinone, diacetylmorphine, tramadol and pregabalin in biological fluids
V.H.Isgenderov, K.A.Agamirzayeva, J.M.Umudova

Cathinone, diacetylmorphine, tramadol and pregabalin were determined in three urine samples taken from different patients. The method can be used for the analysis of serial urine samples of patients.

Daxil olub: 14.11.2024