

УДК 543.426

Изучение спектролюминесцентных свойств кодеина с целью его определения в некоторых лекарственных препаратах

В.В. Немихин^{*а,б},

С.В. Качин^а, Т.С. Шахворостова^б

^а Сибирский федеральный университет,

Россия 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79

^б Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы,

Россия 660049, Красноярск, пр. Мира, 35 ¹

Received 10.09.2012, received in revised form 17.09.2012, accepted 24.09.2012

Определены оптимальные условия люминесценции растворов кодеина: 0,1 н H₂SO₄, λ_{возб}=300 нм, λ_{люм} = 345 нм. Разработана люминесцентная методика его определения в диапазоне содержаний 25–1000 мкг/мл. Предел обнаружения кодеина составляет 3 мкг/мл, относительное стандартное отклонение не превышает 0,05. Методика апробирована при определении содержания кодеина в образцах лекарственных препаратов «Седалгин – Нео», «Пенталгин-Н», «Пенталгин Плюс» с использованием тонкослойной хроматографии и метода добавок. Полученные результаты люминесцентного определения кодеина в лекарственных препаратах позволяют рекомендовать разработанную методику для ее использования в практике экспертных учреждений.

Ключевые слова: кодеин, люминесценция, лекарственные препараты.

В последнее время Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы фиксирует увеличение смертельных случаев, связанных с потреблением нового легкодоступного наркотика дезоморфина (сленговое название «крокодил») [1]. Дезоморфин является в настоящее время вторым по популярности в России нелегальным наркотиком после героина, при этом стремительно набирает популярность. Причина этого – доступность исходных лекарственных препаратов (большинство из них продаётся без рецепта) – сырья для «крокодила», их дешевизна, простота изготовления наркотика в домашних условиях, а также привыкание с первого раза. В кустарных условиях дезоморфин получают взаимодействием кодеина, выделенного из лекарственных форм, со смесью кристаллического йода и красного фосфора [2]. Исходным

* Corresponding author E-mail address: basilefs88@mail.ru

¹ © Siberian Federal University. All rights reserved

Таблица 1. Состав некоторых кодеинсодержащих препаратов [1]

Наименование препарата	Состав таблетки препарата
Пенталгин-Н	Метамизол натрия 300 мг напроксен 100 мг кофеин 50 мг фенобарбитал 10 мг кодеина фосфат 8 мг
Пенталгин Плюс	Парацетамол 300 мг пропифеназон 250 мг кофеин 50 мг фенобарбитал 10 мг кодеина фосфат 8 мг
Седалгин – Нео	Парацетамол 300 мг метамизол натрия 150 мг кофеин 50 мг фенобарбитал 15 мг кодеина фосфат 10 мг

сырьем для его производства могут являться кодеинсодержащие препараты: «Пенталгин-Н», «Пенталгин Плюс», «Седалгин – Нео» и др. Эти препараты содержат в различных сочетаниях кодеин, метамизол натрия (анальгин), парацетамол, фенобарбитал, напроксен, пропифеназон и кофеин (табл. 1) [3]. Сложный состав препаратов вызывает определенные трудности идентификации и последующего определения кодеина при проведении соответствующих экспертиз [1]. В данном случае весьма перспективным может быть использование люминесцентного метода, который сочетает высокую чувствительность, селективность с простотой аппаратного оформления [4].

Цель настоящей работы – изучение спектролюминесцентных свойств кодеина с целью его определения в некоторых лекарственных препаратах.

Материалы и методы исследования

Исходные растворы, содержащие 1 мг/мл кодеина фосфата, готовили растворением точных навесок препарата в 0,1 н H_2SO_4 .

Для исследования были взяты таблетки следующих лекарственных препаратов:

- «Пенталгин Плюс» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск, Россия);
- «Пенталгин Н» (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск, Россия);
- «Седалгин – Нео» («Балканфарма-Дупница АД», г. Дупница, Болгария).

Извлечение кодеина из лекарственных препаратов проводили по методике [5]. Для этого по две таблетки каждого препарата тщательно измельчали в фарфоровой чашке, переносили в делительные воронки на 100 мл, растворяли в 10 мл 0,01 н HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром трижды порциями по 10, 5, 5 мл в течение 15 мин. Объединенные экстракты, так называемые кислые извлечения из лекарственных препаратов, содержали фенобарбитал, напроксен, а также часть кофеина [6].

Водные остатки подщелачивали 25 %-м раствором аммиака до pH 10 и экстрагировали 5 мл хлороформа в течение 15 мин. Органическую фазу фильтровали через бумажные фильтры

(красная лента) и выпаривали досуха при комнатной температуре. Экстракты, так называемые щелочные извлечения, содержали кодеин, парацетамол, метамизол натрия, а также оставшуюся часть кофеина [6].

«Щелочные извлечения» из лекарственных препаратов использовали для изучения люминесценции кодеина. Для этого полученные сухие остатки растворяли в 5 мл 0,1 н H_2SO_4 .

Спектры и интенсивность люминесценции исследуемых растворов регистрировали с использованием спектрофлуориметра «Флюорат-02 Панорама» (ООО «Люмэкс», Россия). Трехмерные спектры люминесценции отмечали в диапазоне длин волн возбуждения 220–690 нм (шаг 10 нм) и регистрации 220–690 нм (шаг 5 нм).

Реактив Драгендорфа готовили по методике [5].

Результаты и их обсуждение

Для активации люминесценции кодеина использовали 0,1 н раствор H_2SO_4 [7]. Можно предположить, что в результате присоединения протона к атому азота в третичной N-метильной группе, атому кислорода в эфирной группе изменяется энергетическое состояние молекулы кодеина (рис. 1). В результате возникают π, π^* -электронные переходы, обуславливающие люминесценцию его растворов [8].

Анализ трехмерных спектров люминесценции исходных растворов кодеина в диапазоне 220–690 нм позволил выбрать оптимальную длину волны возбуждения ($\lambda_{\text{возб}}$) 300 нм (рис. 2). Спектры люминесценции растворов кодеина представляют собой широкие бесструктурные полосы с максимумом ($\lambda_{\text{люм}}$) при 345 нм (рис. 3). При этом максимальная интенсивность люминесценции наблюдается при pH = 2.

В спектрах люминесценции «щелочных извлечений» из лекарственных препаратов наблюдается лишь свечение кодеина, что определяет возможность его определения в присутствии сопутствующих компонентов.

Построение градуировочной зависимости. Из исходного раствора кодеина фосфата (1 мг/мл) путем разбавления готовили рабочие растворы следующих концентраций: 25, 50, 100, 250, 500, 750 мкг/мл. Измеряли интенсивность люминесценции каждого раствора при $\lambda_{\text{возб}} = 300$ нм, $\lambda_{\text{люм}} = 345$ нм. На основании полученных данных построили градуировочный график (рис. 4). Предел обнаружения кодеина, рассчитанный по 3S-критерию, составил 3 мкг/мл ($n = 3$, $P = 0,95$). Градуировочный график линеен до 1000 мкг кодеина на 1 мл раствора.

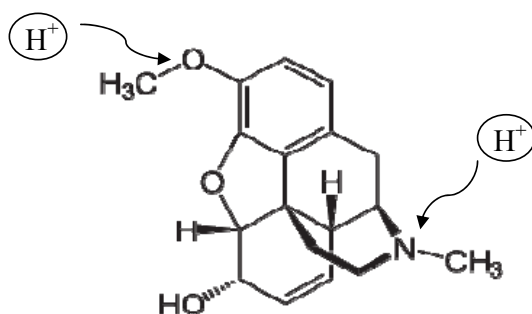


Рис. 1. Схема активации люминесценции молекулы кодеина

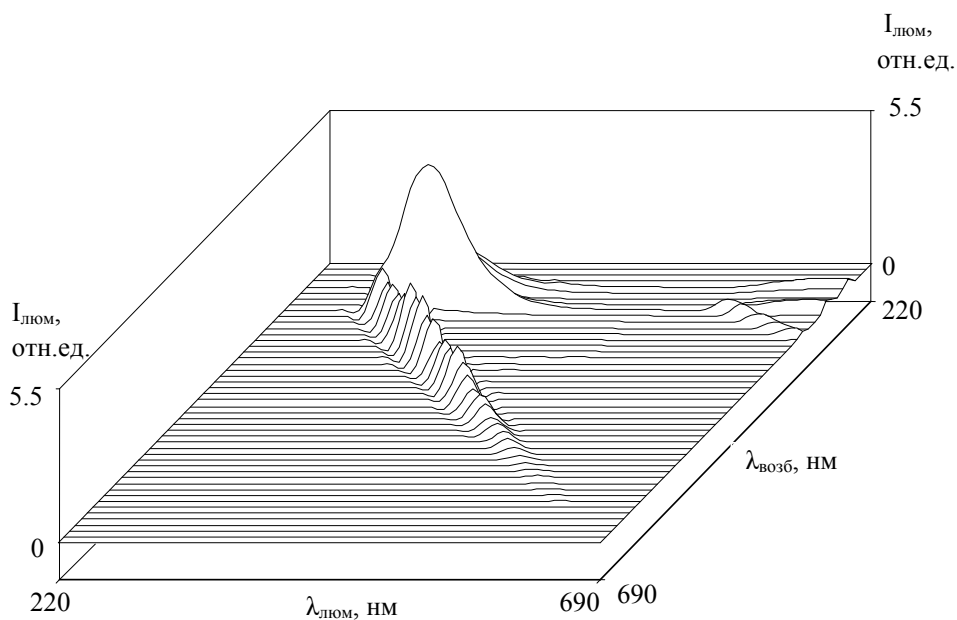


Рис. 2. Трехмерный спектр люминесценции кодеина в 0,1 н H₂SO₄ (C = 1 мг/мл)

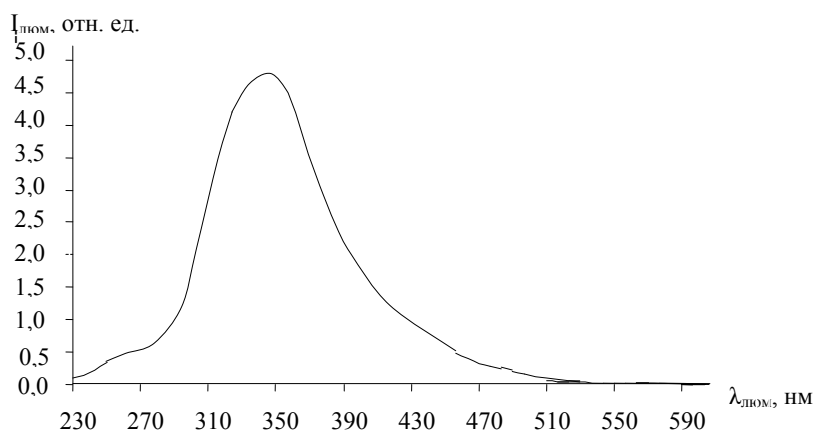


Рис. 3. Спектр люминесценции кодеина в 0,1 н H₂SO₄ (C = 1 мг/мл, λ_{возб} = 300 нм)

Оценку правильности результатов люминесцентного определения кодеина проводили методом «введено-найдено». С этой целью готовили модельные растворы кодеина с концентрациями 40, 200, 400, 600, 800 мкг/мл растворением точных навесок кодеина фосфата в 0,1 н H₂SO₄. Результаты определения кодеина в модельных растворах приведены в табл. 2. Как видно из табл. 2, получены удовлетворительные результаты, а относительное стандартное отклонение (S_r) не превышает 0,05.

Определение кодеина в лекарственных препаратах. Для определения кодеина в таблетках «Пенталгин Плюс», «Пенталгин Н», «Седальгин – Нео» получали «щелочные извлечения», как описано выше. Для предварительного обнаружения кодеина на стеклянную хроматогра-

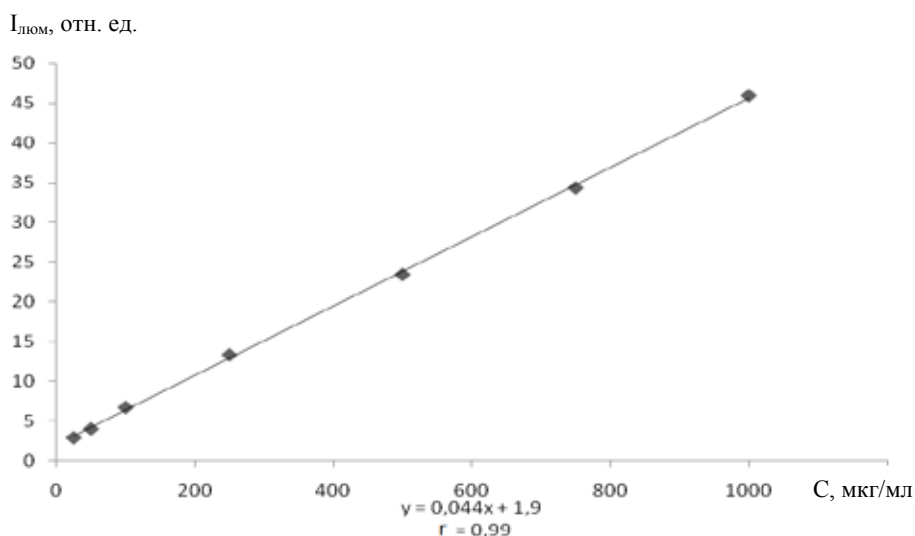


Рис. 4. Градуировочный график для люминесцентного определения кодеина ($\lambda_{\text{возб}} = 300$ нм, $\lambda_{\text{люм}} = 345$ нм)

Таблица 2. Результаты определения кодеина в модельных растворах (n = 3, P = 0,95)

Содержание кодеина (C ± δ), мкг/мл		S	S _r
Введено	Найдено		
40	42 ± 5	2,0	0,05
200	207 ± 18	7,4	0,04
400	411 ± 35	14,0	0,03
600	591 ± 46	18,6	0,02
800	782 ± 56	22,4	0,02

фическую пластинку наносили каплю исследуемого раствора. Правее на расстоянии 2 см на линию старта наносили каплю раствора «свидетеля» (стандартный раствор кодеина, 1 мг/мл). Пятна нанесенных растворов подсушивали на воздухе, а затем пластинку переносили в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (ацетон – хлороформ – аммиак в соотношении 24:12:1). После продвижения смеси на 10 см выше линии старта пластинку вынимали из камеры, подсушивали на воздухе и опрыскивали реактивом Драгендорфа. При этом оба пятна приобретали характерную для этого алкалоида оранжевую окраску ($R_f = 0,23 \pm 0,02$). Для количественного определения кодеина на хроматографическую пластинку наносили 0,5 мл исследуемого раствора в виде полосы (2 см) и повторяли вышеописанные операции за исключением стадии проявления. Фрагмент пластинки с зоной кодеина элюировали 5 мл 0,1 н раствора серной кислоты, фильтровали и измеряли интенсивность люминесценции раствора в найденных оптимальных условиях. Содержание кодеина определяли по градуировочному графику. Полученные данные представлены в табл. 3. Как видно из табл. 3, определенные по методике содержания кодеина в выбранных лекарственных препаратах удовлетворительно со-

Таблица 3. Результаты определения кодеина* в лекарственных препаратах с использованием ТСХ (n = 3, P = 0,95)

Наименование препарата	Содержание кодеина, %		$\Delta_{\text{отн.}}$, %
	Расчетные рецептурные данные	Найдено	
Пенталгин Плюс	1,0	0,9 ± 0,1	10,0
Пенталгин Н	1,1	1,2 ± 0,1	9,1
Седалгин – Нео	1,5	1,7 ± 0,2	13,3

*) В пересчете на кодеина фосфат

Таблица 4. Результаты определения кодеина* в лекарственных препаратах методом добавок (n = 3, P = 0,95)

Наименование препарата	Содержание кодеина, %		$\Delta_{\text{отн.}}$, %
	Расчетные рецептурные данные	Найдено	
Пенталгин Плюс	1,0	1,2 ± 0,2	20,0
Пенталгин Н	1,1	1,3 ± 0,2	18,2
Седалгин – Нео	1,5	1,7 ± 0,3	13,3

*) В пересчете на кодеина фосфат

впадают с расчетными рецептурными данными. Относительная ошибка определения не превышает 14 %.

Для получения сравнительных результатов определение кодеина непосредственно в «щелочных извлечениях» лекарственных препаратов проводили методом добавок (табл. 4). Это более экспрессный вариант методики, но менее точен.

Полученные результаты люминесцентного определения кодеина в лекарственных препаратах позволяют рекомендовать разработанную методику для ее использования в практике экспертных учреждений.

Список литературы

1. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. М.: Триада – X, 2000. 206 с.
2. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Шилова Е.А. Определение дезоморфина в моче // Проблемы экспертизы в медицине. 2007. № 1. С. 32-36.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. 1216 с.
4. Harvey D. Modern Analytical Chemistry. McGraw-Hill, 2000. 798 p.
5. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. Киев: Высшая школа, 1989. 447 с.
6. Clarke, E. C. G. Isolation and Identification of Drugs. London: Pharmaceutical Press, 2010. 1684 p.
7. Chalmers R.A., Wadds G.A. Spectrofluorimetric analysis of mixtures of the principal opium alkaloids // Analyst. 1970. Vol. 95. P. 234-241.

8. Гришаева Т.И. Методы люминесцентного анализа. СПб.: Профессионал, 2003. 226 с.

Study of Spectroluminescent Properties of Codeine For it's Determination in Some Drugs

**Vasily V. Nemikhin^{a,b},
Sergei V. Kachin^a and Tatyana S. Shakhvorostova^b**

^a *Siberian Federal University,*

79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041 Russia

^b *Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination,
35 Mira, Krasnoyarsk, 660049 Russia*

The optimal conditions of the codeine solutions luminescence were determined: 0.1 N H₂SO₄, $\lambda_{ex} = 300$ нм, $\lambda_{lum} = 345$ нм. The luminescence procedure of it's determination (25 – 1000 $\mu\text{g/ml}$) was developed. The limit of detection of the codeine is 3 $\mu\text{g/ml}$, the relative standard deviation is not more than 0,05. The procedure for the determination of codeine in samples of drugs "Sedalgin NEO", "Pentalgin-N", "Pentalgin Plus" with using thin-layer chromatography and addition method was approbated. According to results of the luminescence determination of the codeine in samples drugs the developed procedure can be recommended for using in practice of expert institutions.

Keywords: codeine, luminescence, drugs.
