

## АНАЛЬГЕТИКИ. ВЫДЕЛЕНИЕ МЕТАМИЗОЛА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ И ИСПЫТАНИЕ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ. ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕТАМИЗОЛА

Каюмов Бахтиёр Алламуродович  
Махмутханова Умида Баходировна  
Навбатова Гулнора Ходжимуратовна

*Эксперты отдела судебно-химической экспертизы Сурхандарьинского филиала  
Республиканского центра судебно-химической экспертизы*

**Аннотация:** В данной статье одной из наиболее актуальных проблем являются случаи отравлений вследствие применения различных анальгетиков для обезбоживания. В судебно-химии биологическая жидкость отделяет метамизол (андипал, темпалгин, пенталгин, баралгин, спазмалгон, анальгин, триналгин, максиган, брал, седалгин и др.) из мочи, определение химическими (хромогенные и микрокристаллоскопические реакции) и химическими методами, тонкий слой хроматография. Приведена информация о методе проверки. Эти методы позволяют достоверно диагностировать отравление метамизолом отдельно и в сочетании с другими препаратами.

**Ключевые слова:** *Метамизол, анальгетики, анальгин, андипал, баралгин, ибупрофен, парацетамол, отравление, анализ*

### ВХОДИТЬ

Анальгетики являются одними из наиболее часто используемых препаратов. Прием анальгетиков зачастую является первым и самым простым способом справиться со стрессом и болью. Одним из наиболее популярных и доступных обезболивающих является метамизол (метамизол натрия), который выпускается как в индивидуальных, так и в комплексных лекарственных формах для обезбоживания (андипал, темпалгин, пенталгин, баралгин, спазмалгон, анальгин, триналгин, максиган, брал и др.)., широко используется. Помимо достаточно сильного анальгетического эффекта, метамизол оказывает токсическое действие на организм и может вызывать агранулоцитоз, лейкопению и др. Нередко при совместном применении с другими анальгетиками (парацетамолом, ибупрофеном и др.) высока вероятность развития патологических изменений в организме человека, вплоть до летального исхода. В связи с этим метамизол запрещен к применению не только в развитых, но и во многих развивающихся странах. Тем не менее, метамизол является одним из наиболее широко используемых анальгетиков в Узбекистане.

Долзарблиги. Метамизол: 1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолона 5- N - метилсульфонат натрия. Общая формула  $C_{13}H_{16}N_3O_4S$  Фармакологическая группа Производные пиразолона i. Метамизол натрия легко растворим в воде, мало растворим в этаноле, эфире. Метамизол (анальгин, амидопирин, андипал, темпалгин, пенталгин, баралгин, спазмалгон, триналгин, максиган, брал и др.), лихорадочный

синдром (инфекционно-воспалительные заболевания, укусы насекомых: комаров, пчел, ос и другие осложнения), болевой синдром (слабая и умеренная): в том числе невралгия, миалгия, артралгия, колики, кишечные колики, почечная колика, травмы, ожоги, радикулит, миозит, послеоперационный болевой синдром, головная, зубная боль и др. При бесконтрольном применении метамизола, часто в сочетании с другими анальгетиками (андипалом, парацетамолом, ибупрофеном), существует высокая вероятность. В связи с этим целью нашего исследования стала разработка схемы индивидуального и химико-токсикологического анализа мочи.

Побочные действия: Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, олигурия, анурия, моча красного цвета. Аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, бронхоспастический синдром, анафилактический шок. Со стороны органов кроветворения: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения. Снижение артериального давления.

Цель работы. Исследование влияния кислотного и щелочного гидролиза на скорость экстракции метамизола в пробу мочи. Определение метамизола в моче методом тонкослойной хроматографии.

Методы и результаты исследования. Известно, что до 70% метамизола выводится с мочой в виде метаболитов. Поэтому для повышения скорости извлечения метамизола из мочи при проведении экспертных исследований необходимо гидролизовать конъюгаты из биологической жидкости. В связи с этим изучено влияние гидролиза без гидролиза, кислотного и щелочного гидролиза на скорость экстракции метамизола в пробе мочи. Поэтому для увеличения скорости экстракции метамизола из мочи во время исследования необходимо гидролизовать конъюгаты в биологической жидкости. В связи с этим мы исследовали влияние кислотного и щелочного гидролиза на скорость экстракции метамизола в репрезентативной пробе мочи.

Для разработки оптимального метода экстракции метамизола из биологического объекта он позволяет экстрагировать его из водных растворов (принимая значение рН равным -10 и экстрагируя хлороформом). Поскольку процесс извлечения лекарственных веществ из мочи обычно включает гидролиз конъюгатов, мы изучили влияние используемых реагентов (кислоты, щелочи), а также температурного фактора на стабильность природного соединения.

Негидролизный метод: водный раствор метамизола, содержащий 5 мг вещества, добавляли к 25 мл мочи (n=6) и оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Через сутки к пробам смеси добавляли 30% раствор гидроксида натрия до тех пор, пока рН среды не достигал 9-10. Затем их дважды экстрагировали хлороформом по 5 мин в объеме, равном объему водной фазы. Полученные органические экстракты объединяли и упаривали до сухого остатка в токе горячего воздуха.

Метод кислотного гидролиза: водный раствор метамизола, содержащий 5 мг вещества, добавляли к 25 мл мочи (n=6) и оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Через сутки к образцам смесей добавляли раствор соляной кислоты, концентрированный до рН 2-3, и полученные смеси нагревали на кипящей водяной бане

в течение 30 минут. После гидролиза смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 30% раствор гидроксида натрия до достижения рН среды 9-10. Затем их дважды экстрагировали хлороформом по 5 мин в объеме, равном объему водной фазы. Полученные органические экстракты объединяли и упаривали до сухого остатка в токе горячего воздуха.

Метод щелочного гидролиза: водный раствор метамизола, содержащий 5 мг вещества, добавляли к 25 мл мочи (n=6) и оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Через сутки к пробам смесей добавляли 30% раствор гидроксида натрия до рН 9-10 и полученные смеси нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут. После гидролиза смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем их дважды экстрагировали хлороформом по 5 мин в объеме, равном объему водной фазы. Полученные органические экстракты объединяли и упаривали до сухого остатка в токе горячего воздуха. На начальную точку хроматографической пластинки (Сорбфил) капнули 1 каплю полированной хлороформной жидкости, а в 2 см правее от нее - раствор метамизола (анальгина, андипала, баралгина и др.) в этаноле (метаноле). была сброшена. После высушивания пластинки при комнатной температуре ее помещали в камеру, насыщенную парами хлороформ:ацетон (9:1). После того как влажность органических растворителей поднялась до высоты 10 см пластинки, пластинку вынимали из камеры и сушили. Коричневое пятно образовывалось при распылении на поверхность пластинки 5% раствора хлорида железа( III ) или реактива Драгендорфа (приготовленного Мьюном). Пятно определяли путем сравнения с пятном стандартного вещества.

### Информация о результатах, полученных методом кислотного и щелочного гидролиза. (Таблица 1)

Т/р	Название и количество тестируемого раствора	Количество тестируемого раствора	Среда растворения и метод разделения	Используемые системы и соотношения	Реагент Драгендорфа и раствор хлорида Fe(III) Рф-индикаторы
1	Метамизол натрия 5 мг	5 мл спиртового раствора	рН 9-10, при методе щелочного гидролиза	Толуол: этанол: уксусная кислота: 25% аммиак (60:30:4:2)	Драгендорф Rf=0,17 коричневое пятно
2	Анальгин 5мг	5 мл спиртового раствора	рН 9-10, выделен методом щелочного гидролиза.	Ацетон:хлороформ (1:9)	Железа ( III ) хлорид 5% раствор Rf=0,15-0,17 Особые цветные пятна
3	ибупрофен	5 мл спиртового раствора	рН 9-10, выделен методом щелочного гидролиза.	толуол:этанол:уксусная кислота (75:20:5)	Драгендорф Rf =0,16 коричневое пятно
4	парацетамол	5 мл спиртового раствора	рН 2-3, выделено методом кислотного гидролиза	Этанол:хлороформ:25% аммиак (50:46:4)	Драгендорф Rf=0,82 Пятно желтого золота
5	парацетамол	5 мл спиртового раствора	рН 2-3, выделено методом кислотного гидролиза	хлороформ: ацетон (4:1)	Драгендорф Rf=0,15; 0,65 Пятно желтого золота

Для определения метамизола использовали метод гидролиза, метод кислотного гидролиза, метод щелочного гидролиза (анальгин, парацетамол, ибупрофен, андипал, темпалгин, пенталгин, баралгин, спазмалгон, триналгин, максиган, брал и др.). Наиболее эффективным оказался метод щелочного гидролиза. Также метод кислотного гидролиза оказался эффективным при идентификации некоторых лекарственных средств. Производные пиразолона Хорошие результаты дает экстракция метамизола щелочным гидролизом.

Производные пиразолона из исследуемого раствора.Определение метамизола с помощью цветных реакций и его результаты. (Таблица 2)

Метамизола натрия водный раствор (выделенный щелочным гидролизом), рН среды раствора =9-10	реактив Эрдмана	В фарфоровую чашку капаем 3-4 капли исследуемого раствора и через некоторое время на сухой остаток капаем реактив Эрдмана, образуется розовая окраска.
Метамизола натрия водный раствор (выделенный щелочным гидролизом), рН среды раствора =9-10	Реакция Либермана	В фарфоровую чашку капаем 3-4 капли исследуемого раствора и через некоторое время на сухой остаток капаем реактив Либермана, образуется синяя окраска.
Метамизола натрия водный раствор (выделенный щелочным гидролизом), рН среды раствора =9-10	Хлорид железа (III) 1%	После высухания 1-2 капель испытуемого раствора на предметном стекле капаем на него 2 капли хлорида железа (III) 1%, образуется синяя окраска.
Водный раствор анальгина (выделенный щелочным гидролизом), раствор среды рН = 9-10	железа (III) 1%	капают 3-4 капли испытуемого раствора и 2 капли хлорида железа (III) 1%, образуется быстролетучая фиолетовая окраска.
Водный раствор анальгина (выделенный щелочным гидролизом), раствор среды рН = 9-10	реактив Несслера	В пробирку налили 5 мл испытуемого раствора и через некоторое время капнули на нее реактив Несслера, образовался осадок красно-желтого цвета.
Водный раствор амидопирина (выделен методом щелочного гидролиза), растворитель рН=9-10	Нитрат серебра 1% раствор	В пробирку добавляли 2-4 капли исследуемого раствора и 3-5 капель реагента и нагревали на водяной бане 3-5 минут, образовывалось фиолетовое окрашивание.
Метамизола натрия водный раствор (выделенный щелочным гидролизом),	Нитрит натрия 1% раствор	В фарфоровую чашку капаем 3-4 капли исследуемого раствора и через некоторое время на

среда раствора pH=9-10		сухой остаток капаем 1% раствор нитрита натрия, в котором образовалась темно-синяя окраска.
Метамизол натрия водный раствор (выделенный щелочным гидролизом), среда раствора pH=9-10	реактив Миллона	В фарфоровую чашку капаем 2-3 капли испытуемого раствора и через некоторое время на сухой остаток наносим реактив Миллона, образовывался темно-синий цвет.
Метамизол натрия водный раствор (выделенный щелочным гидролизом), среда раствора pH=9-10	Раствор сульфата меди (II) 10%	В фарфоровую чашку капаем 2-3 капли испытуемого раствора и через некоторое время на сухой остаток наносим раствор медного купороса (II), образуется зеленая окраска.

### Краткое содержание:

Изучен метод извлечения метамизола (ибупрофена, андипала, баралгина, спазмалгона, анальгина, парацетамола, амидопирина и др.) из биологических жидкостей путем гидролиза в кислой и щелочной среде. Наиболее эффективным методом оказался метод щелочного гидролиза. Изучено разделение методом тонкослойной хроматографии и различные системы растворителей, а также цветные реакции .

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Судебно-медицинская токсикология/ В. А. Клевно, Е. М. Саломатин, Д. В. Богомоллов и кр. РИО ФГУ «РЦСМЕ Росздрава» 2006 г.
- Машковский М.Д., Лекарственные средства. Новая волна, 2004-540с.
- Эндрю Челти. Проблемы новых лекарств; 1998.360с.
- Егорова. Э.И. Микрористлоскопические реакции идентификации лекарственных препаратов с красителями. 1985.76-78с.
- Белова Е.И. Психостимулирующее. Базовая нейрофармакология: Учеб. пособие- М.: Аспект Пресс, 2006. 176.
- Лужников Е.А. Медицинская токсикология. Национальное лидерство. СМИ 2014:952
- Международный комитет по контролю над наркотиками. Психотропная наука 2015: 36-38 348.
- Искандеров А.И. Суд Первичный осмотр трупа на месте обнаружения: Методическое пособие. Т. 1993,46
- Искандаров А.И., Эшмурадов Б.А., Искандаров А.Р. Судебно-медицинская экспертиза повреждений тупыми и острыми предметами: Учебное пособие. Т. 1998, 10-е