



Андреевская Светлана Игоревна

врач судебно-медицинский эксперт,

заведующая химико-токсикологической лабораторией

Дятчин Владимир Станиславович

врач судебно-медицинский эксперт

Костина Ольга Геннадьевна

врач судебно-медицинский эксперт

Яблоновская Оксана Геннадьевна

врач судебно-медицинский эксперт

ГУЗ «Липецкое областное бюро

судебно-медицинской экспертизы»

г. Липецк, Липецкая область

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «СЕРОКВЕЛЬ»

В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Аннотация: в работе представлены результаты изучения условий выделения и методы идентификации лекарственного препарата «Сероквель» в биологическом материале.

Ключевые слова: Сероквель, смертельное отравление, биологический материал, хроматомасс-спектрометрия, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Препарат «Сероквель» (кветиапин) – атипичное антипсихотическое лекарственное средство (нейролептик), применяется для лечения хронической и острой шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и других заболеваний в психиатрии. Препарат быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, период полураспада составляет 7 часов, связывание с белками крови составляет приблизительно 83%, активно метаболизируется в печени, выделяется в основном почками.

Сероквель – 2-[2-(4-Дибензо[b,f][1,4]тиазепин-11-ил-1-пиперазинил)этокси]-этанола фумарат – белый кристаллический порошок, умеренно растворим в воде. Форма выпуска – таблетки дозировкой от 25 до 400 мг, хранение – список Б [1; 2].

В нашей практике мы столкнулись со случаем смертельного отравления препаратом «Сероквель». На судебно-химическое исследование с целью установления присутствия лекарственных средств психотропного действия были доставлены части внутренних органов (желудок с содержимым, тонкий кишечник, печень, почка) и биологические жидкости (кровь, моча). Из обстоятельства дела известно, что рядом с трупом обнаружена пустая упаковка из-под препарата «Сероквель».

Так как судебно-медицинская практика не располагает апробированными методиками исследования биологического материала на Сероквель и в качестве стандартного образца нам была доступна одна таблетка препарата (100 мг вещества), то нами были проверены и подобраны методы идентификации Сероквеля, а изолирование его, принимая во внимание химическую структуру вещества и учитывая общую цель исследования, проводили классическими методами. Для обнаружения Сероквеля применяли осадочные и цветные реакции, хроматографию в тонком слое сорбента, газовую хроматографию с масс-селективным детектором, высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Таблетку измельчали, 1/3 полученного порошка растворяли в воде и экстрагировали сначала при pH 2 хлороформом (кислое извлечение), а затем при pH 9–10 хлороформом (щелочное извлечение), 1/3 части порошка подвергали кислотному гидролизу (глицериновая баня, 130°C, 1 час) с последующим изолированием гептаном при pH 8,0–8,5.

Полученные извлечения испаряли досуха, растворяли в 1000 мкл этилацетата и по 1,0 мкл раствора исследовали методом хромато-масс-спектрометрии при следующих условиях: хроматограф модели «Сатурн-2100 Т» с масс детектором типа ионная ловушка, колонка капиллярная кварцевая ZB-5/MS длиной 30м,

диаметром 0,32мм; температура термостата колонки: начальная – 50°C, программирование температуры от 50°C до 100°C со скоростью 25°C/мин, затем до 290°C со скоростью 17°C/мин, с выдержкой при конечной температуре 12 мин. Температуры: инжектора – 260°C; устройства сопряжения с детектором – 180°C; ионной ловушки – 170°C. Расход газа-носителя (гелий) – 1,2 мл/мин, деление потока до ввода пробы 1:20, при вводе пробы задержка сброса на 0,7 мин, затем режим с делением потока 1:40. Регистрация масс-спектров по полному ионному току осуществлялась после задержки на выходе пика растворителя через 4 мин после ввода пробы. Время анализа – 25,18 мин. По библиотекам масс-спектров NIST сероквель имеет масс-спектр с m/z: 95, 209, 210, 239, 251, 321.

При исследовании кислого извлечения на хроматограмме пиков, соответствующих препарату сероквель, не наблюдали, при исследовании гидролизованного извлечения на хроматограмме наблюдали пик с абсолютным временем удерживания 21,281 мин с масс-спектром (m/z: 95, 209, 210, 239, 251, 321), который по масс-спектральным библиотекам определялся с вероятностью 76,0% как сероквель. При исследовании щелочного извлечения на хроматограмме наблюдали пик с абсолютным временем удерживания 21,278 мин с масс-спектром (m/z: 95, 209, 210, 239, 251, 321), который по масс-спектральным библиотекам определялся с вероятностью 96% как сероквель. Таким образом, исходя из проведенного исследования методом хроматомасс-спектрометрии, можно утверждать, что препарат не изолируется из кислой среды и не подвергается кислотному гидролизу при условиях, описанных выше. Для дальнейшего анализа использовали щелочное извлечение из таблетки.

Анализ методом тонкослойной хроматографии проводили на пластинках с закрепленным слоем силикагеля LSL 254 5/40μ (силикагеля 2,6 г, гипса 0,17 г, воды дистиллированной 6 мл, активация при комнатной температуре 24 часа) и на пластинках «Сорб菲尔 ПТСХ-П-А-УФ». Использовали одномерную восходящую хроматографию в разнополярных системах растворителей, обычно применяющихся в нашей лаборатории при скрининге лекарственных соединений

(табл. 1). Для детекции зон локализации сероквеля на пластинах применяли реагент Драгендорфа по ГФ X (оранжевое окрашивание), реагент Бушарда (коричневое окрашивание) и 5% раствор хлорида палладия (желтое окрашивание).

Изучали условия обнаружения сероквеля методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Исследование выполняли на жидкостном хроматографе «Милихром-4» при следующих условиях: колонка металлическая длиной 60 мм, насадка «Диасорб С-16», детектор – ультрафиолетовый, длина волны 230 нм, элюент – ацетонитрил-0,01 М раствор ацетата аммония (65:35), скорость потока элюирования 100 мкл/мин, время измерения 0,6 секунды. При этом на хроматограмме наблюдали пик с объемом удерживания 792 мкл. При снятии в аналогичных условиях УФ-спектра в интервале длин волн 190–360 нм наблюдали максимумы абсорбции при длинах волн 254 нм и 294 нм.

Таблица 1

Сведения о результатах хроматографирования в тонком слое сорбента

| № | Состав системы растворителей | Значение Rf |
|---|---|-------------|
| 1 | диоксан-хлороформ-ацетон-25% раствор амиака (47,5:45:5:2,5) | 0,40 |
| 2 | этилацетат-ацетон-этанол-25% раствор амиака (50:45:2:2) | 0,40 |
| 3 | бензол | 0,25 |
| 4 | хлороформ-ацетон (9:1) | 0,15 |
| 5 | хлороформ-н-бутанол-25% раствор амиака (70:40:5) | 0,70 |
| 6 | этилацетат-этанол-25% раствор амиака (17:2:2) | 0,60 |

Полученные данные были использованы при исследовании биологического материала. С целью обнаружения в трупном материале психотропных веществ, в том числе Сероквеля, проведено изолирование желудка с содержимым, тонкого кишечника, печени и почки по методу А.А. Васильевой и кислотный гидролиз желудка и печени. Из крови и мочи Сероквель изолировали хлороформом при pH 9–10.

При исследовании методом хроматографии в тонком слое сорбента в щелочных извлечениях из желудка с содержимым, тонкого кишечника, печени, почки, в извлечениях после кислотного гидролиза из желудка с содержимым и печени и в извлечениях из крови и мочи наблюдали пятна, совпадающие по

окраске и значениям R_f с щелочным извлечением из таблетки препарата «Сероквель». Подтверждающее исследование проводили в щелочном извлечении из желудка с содержимым методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором. Для этого 5 мл извлечения испаряли, сухой остаток растворяли в 100 мкл этилацетата, исследовали 1 мкл раствора при описанных выше условиях. При этом на хроматограмме наблюдали пик с абсолютным временем удерживания 21,215 мин. При исследовании масс-спектра данного пика (m/z: 95, 209, 210, 239, 251, 321) по масс-спектральным библиотекам он определялся с вероятностью 93% как Сероквель.

Количественное определение препарата в биологическом материале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. С этой целью предварительно проводили хроматографическую очистку извлечений из желудка с содержимым, крови, мочи методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Сорб菲尔 ПТСХ-П-А-УФ», в системе растворителей №6, проявление проводили реагентом Бушарда. Идентификацию выделенного вещества проводили по объему удерживания и УФ-спектру, для количественного определения использовали метод внешнего стандарта.

Сочетание методов классической химии и современных физико-химических методов позволило обнаружить и провести количественное определение препарата «Сероквель» в трупном материале. Данные об изолировании и обнаружении препарата «Сероквель» были использованы и при проведении химико-токсикологических исследований биологических жидкостей для токсикологического отделения областной клинической больницы.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства [Текст] / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна. – 2006. – С. 72.
2. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник [Текст]. – М.: ЮБМ Медика Рус. – 2013. – С. Б-1035.