

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНАНТІОМЕРІВ ІБУПРОФЕНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЛЮДИНИ УЕРХ-МС/МС МЕТОДОМ

В.Є.Сабко¹, Н.М.Кравець¹, Л.О.Попова¹, Л.П.Риб'янова¹,
Я.С. Ільченко¹, В.А.Шуліка¹, А.С.Шаламай²

¹ ТОВ «Клінфарм», м. Ірпінь Київської обл., вул. Шевченка Тараса 3,

² ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, вул. Миру 17.

e-mail: vsabko1@ukr.net

Ібупрофен – (*S,R*-2-(4-ізобутилфеніл)-пропіонова кислота) відноситься до групи нестероїдних протизапальних засобів з широким терапевтичним застосуванням. Біологічну активність препарату забезпечує тільки *S*-енантіомер ібупрофену (*S*-Ibp), однак біологічно неактивний *R*-енантіомер (*R*-Ibp) під дією селективних хіральних ферментів в організмі людини здатний до часткового перетворення в *S*-Ibp. Тому метою роботи була розробка методики енантіоселективного визначення ібупрофену методом ультраефективної рідинної хроматографії з наступним тандемним мас-селективним детектування (УЕРХ-МС/МС: хроматограф ACQUITY UPLC фірми Waters (США) з тандемним мас-спектрометром Micromass Quattro Micro™ API) для визначення препарату в плазмі крові в процесі фармакокінетичних досліджень.

Для пробопідготовки плазми крові був використаний метод твердофазної екстракції (ТФЕ) із застосуванням 96-ти лункових планшет-картриджів "Oasis HLB" (10 мг сорбенту на комірку) фірми Waters. Як внутрішній стандарт використовували дейтерований *S*-ібупрофен-*d*₃. В оптимізованих умовах ТФЕ ступінь вилучення ібупрофену з плазми крові становив 73%, RSD нормалізованого фактору матриці становило 3,6%.

Для хроматографії була використана хіральна колонка LUX 3 μm Cellulose-3 (Phenomenex) з довжиною 150 мм, внутрішнім діаметром 2 мм при температурі 40 °С; рухома фаза: 0,05% мурашина кислота у воді – метанол (30:70 об./об.); ізократичний режим елюювання зі швидкістю потоку 200 мкл/хв. Мас-селективне детектування відбувалося при електроспрей-іонізації в режимі негативних іонів з моніторингом множинних реакцій по мас-зарядних числах: *m/z* 205,13 → 161,14 – для *S*-Ibp і *R*-Ibp, і *m/z* 208,09 → 164,03 – для *S*-Ibp-*d*₃ при енергії розбивання іонів 6 еВ. У роботі були оптимізовані умови хроматографічного розділення енантіомерів ібупрофену. Зокрема, час виходу *R*-Ibp становив 6,4 хв., *S*-Ibp – 7,1 хв., коефіцієнт розділення хроматографічних піків енантіомерів ібупрофену був 1,5, а коефіцієнт симетрії піків – 1,1.

Розроблена у роботі методика пройшла повну валідаційну перевірку відповідно до міжнародних керівництв та вимог про проведення фармакокінетичних досліджень. Методика придатна для одночасного кількісного визначення *S*- та *R*-енантіомерів ібупрофену в плазмі крові в діапазоні концентрацій 100 – 60 000 нг/мл при використанні для аналізу 100 мкл плазми.