

НОВЫЕ МАТРИЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ КАРБОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ МАЛДИ

© М. Л. Хрущева^{1*}, М. С. Кривошеина², М. Д. Матвеева²,
Д. И. Жилев³, Р. С. Борисов^{2,3**}

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, г. Москва, Петровский бул., д. 8, стр. 2

² Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН,
119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 29

³ Российский университет дружбы народов,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: *khrushchevaml@expmed.ru; **borisov@ips.ac.ru

Поступила в Редакцию 17 апреля 2020 г.

После доработки 14 мая 2020 г.

Принята к публикации 21 мая 2020 г.

Изучена возможность применения метода масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ) для экспрессного детектирования карбоксилсодержащих нестероидных противовоспалительных средств. Сравнение результатов, полученных с помощью ранее описанных и вновь предложенных в качестве матричных соединений 4-(диметиламино)бензальдегида и N,N-диметил-п-фенилендиамина, показало, что последние обеспечивают регистрацию масс-спектров, содержащих интенсивные пики депротонированных молекул всех использованных в работе лекарственных средств. Сравнение времени, необходимого для их детектирования различными масс-спектрометрическими методами, показало, что при потоковом анализе масс-спектрометрия МАЛДИ обеспечивает наибольшую производительность.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства; карбоксилсодержащие соединения; контроль качества; подлинность; детектирование; депротонирующие матрицы; масс-спектрометрия МАЛДИ; отрицательно заряженные ионы

DOI: 10.31857/S0044461820080150

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике при ревматических, неврологических, травматологических заболеваниях, а также в кардиологии в качестве средств антиагрегантной терапии. НПВС ежедневно принимают более 30 млн людей в мире, в том числе около 20% больных, получающих лечение в стационарах [1].

К группе нестероидных противовоспалительных средств относятся лекарственные препараты различного химического строения с различным соотноше-

нием обезболивающего и противовоспалительного действий. По своей химической структуре НПВС обладают в разной степени выраженными кислотными или основными свойствами в зависимости от наличия функциональных групп. Основные лекарственные препараты, содержащие кислотные и другие функциональные группы, включают производные салициловой, уксусной, пропионовой кислот, производные пиразолона и оксикамы [1].

Сегодняшний российский рынок НПВС является преимущественно монокомпонентным, причем лидирующее положение занимают карбоксил-

содержащие лекарственные препараты, такие как диклофенак, мелоксикам, ибупрофен, кетопрофен и кеторолак. Благодаря кампании импортозамещения с 2016 г. было увеличено число предложений препаратов отечественного производства, однако насыщение рынка достигается за счет выпуска не оригинальных, а уже имеющихся препаратов [2]. В связи с этим актуальной является задача контроля качества производимых препаратов, в том числе контроля подлинности лекарственных средств и содержания в них примесей. В качестве основных методов подтверждения подлинности НПВС, согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV), применяются УФ- и ИК-спектроскопия.* УФ-спектроскопия считается наиболее доступным методом анализа, однако обладает низкой информативностью, что снижает надежность полученных результатов. Информативность метода ИК-спектроскопии выше за счет возможности получения большего количества характеристических сигналов — полос поглощения, что увеличивает уровень достоверности идентификации и позволяет проводить экспрессный потоковый анализ. Вместе с тем применение этого метода при подтверждении подлинности субстанций требует трудоемкой процедуры пробоподготовки готовых лекарственных форм (получение прессованной таблетки с KBr) и их анализа. Идентификация анализов затруднена присутствием органических соединений (углеводов, полиалкиленгликолей, производных карбоновых кислот и т. д.), а также наличием оболочки, не содержащей действующих веществ субстанций.

Альтернативными методами анализа могут быть различные хроматографические методы, в том числе тонкослойная (ТСХ),** газовая (ГХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [3]. В последних двух случаях используются разнообразные типы детекторов (пламенно-ионизационный и катарометр для ГХ, ультрафиолетовый спектрофотометрический*** и детектор светорассеяния для ВЭЖХ). Следует отметить, что далеко не все упомянутые методы внесены ГФ РФ XIV в статьи, регламентирующие контроль качества НПВС. Наименьшей

* ФС.2.1.0145.18. Нимесулид; ФС.2.1.0138.18. Напроксен; ФС.2.1.0107.18. Кетопрофен; ФС.2.1.0100.18. Ибупрофен; ФС.2.1.0022.15. Кеторолак; ФС.2.1.0094.18. Диклофенак. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М., 2018.

** ФС.2.1.0107.18. Кетопрофен. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М., 2018.

*** ФС.2.1.0022.15. Кеторолак. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М., 2018.

информативностью в упомянутом перечне методов анализа обладает ТСХ, идентификационные возможности которой в большинстве случаев опираются на определение фактора подвижности аналита и фиксацию изменения цвета пятна при специфической дериватизации [4]. В целях надежной и достоверной идентификации разделенных компонентов целесообразно использовать сочетание ТСХ с масс-спектрометрическим детектированием (МС) [5]. Однако такая комбинация еще не нашла широкого применения при анализе лекарственных препаратов, хотя существуют работы, в которых описано эффективное использование сочетания ТСХ и масс-спектрометрии для практических целей. В частности, именно этот метод был использован для определения НПВС в объектах окружающей среды [6] и в биологических объектах [7]. Основными недостатками применения метода являются относительная сложность пробоподготовки и подбор условий разделения [8].

Более экспрессным подходом к подтверждению подлинности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов является применение масс-спектрометрии с ионизацией при атмосферном давлении или непосредственно на воздухе без использования дополнительного хроматографического разделения. Однако применение для этого большинства методов ионизации при атмосферном давлении (ионизация электрораспылением, фотоионизация и т. д.) осложняется выраженными матричными эффектами [9]. Более удобными являются способы ионизации при нормальных условиях (прямой анализ в реальное время, десорбционная ионизация электрораспылением и т. д.), практически не требующие проведения предварительной пробоподготовки [10]. Однако их широкому применению в аналитической практике препятствует довольно малая распространенность соответствующей приборной базы.

Еще одним перспективным методом для экспрессного подтверждения подлинности фармацевтических субстанций является масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ). Изначально предназначенный для анализа высокомолекулярных соединений, в настоящее время этот метод все шире применяется для детектирования малых молекул, в том числе биологически активных веществ [11]. Большим его преимуществом является возможность использования автоматизированных алгоритмов сбора данных при облучении лазером мишеней с большим числом нанесенных на них аналитов (например, стандартные мишени для масс-спектров МАЛДИ Bruker позволяют наносить на них одновременно 384 образца).

Одним из основных препятствий к широкому применению этого метода является необходимость подбора матричных соединений для анализа конкретных классов аналитов с целью обеспечения наилучшей чувствительности, а иногда и селективности метода [12, 13]. Наибольшее число работ в области исследования органических соединений методом масс-спектрометрии с МАЛДИ выполнено с использованием режима регистрации положительно заряженных ионов. Такие ионы наиболее стабильны и в условиях МАЛДИ образуются в результате протонирования или катионирования молекул аналитов. В некоторых случаях используются подходы, позволяющие заранее формировать положительно заряженный фрагмент в молекуле [14]. Однако высокой чувствительности можно достичь и при регистрации отрицательно заряженных ионов. Как показали недавние исследования, такие ионы могут легко генерироваться в случае кислот и соединений с повышенной кислотностью, если для этого использовать матрицы с высоким сродством к протону и, следовательно, обеспечивающие отщепление протона от молекулы аналита [15].

К настоящему времени описано лишь несколько таких депротонирующих матричных соединений. Например, для детектирования карбоновых кислот, некоторых фенолов и кислот было предложено использовать 9-аминоакридин [16] и 3-аминохинолин [17].

Цель работы — изучение возможности применения некоторых ранее описанных и оценка потенциала новых предлагаемых нами матриц для детектирования карбоксилсодержащих нестероидных противовоспалительных средств методом масс-спектрометрии с МАЛДИ.

Экспериментальная часть

В работе использовали матричные соединения, характеристика которых представлена в табл. 1. В качестве растворителей использовали метанол, этанол, ацетон, тетрагидрофуран (ТГФ), ацетонитрил (все вышеперечисленные вещества производства Реахим, х.ч.), а также, для проведения анализа методом ВЭЖХ, ацетонитрил (ФизЛабПрибор, Россия, HPLC grade). Для силилирования использовался N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид, содержащий 1% триметилсилилхлорида (Sigma-Aldrich, кат. № T6381 США, derivatization grade, CAS 25561-30-2).

Ибупрофен (1) был предоставлен Центром коллективного пользования (научно-образовательным центром) Российского университета дружбы народов в

виде фармацевтической субстанции. Для проведения анализа готовили его раствор в ТГФ концентрацией $10 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Диклофенак (2), кеторолак (3), этодолак (4), декскетопрофен (5), индометацин (6), кетопрофен (7), напроксен (8), тиапрофеновая кислота (9), нимесулид (10) извлекали из лекарственных препаратов в таблетированной форме, приобретенных в аптечной сети (табл. 2).

Растворы действующих веществ (2)–(10) готовили следующим образом: приобретенные в аптечной сети лекарственные препараты (табл. 2) измельчали в агатовой ступке до порошка; порошок помещали в виалы из силанизированного стекла емкостью 2 мл, вносили 1 мл соответствующего растворителя (табл. 2) и выдерживали в шейкере при комнатной температуре в течение 60 мин.

10 мкл каждого из растворов аналитов смешивали с 30 мкл раствора матричного соединения в ТГФ ($30 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) и наносили на стальную мишень MTP 384 ground steel (Bruker Daltonics Inc.). Для регистрации масс-спектров с наноструктурированной поверхности растворы аналитов без добавления матрицы наносили на мишень MSP 96 NALDI (Bruker Daltonics Inc.).

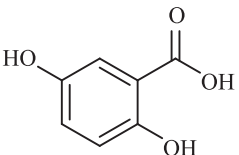
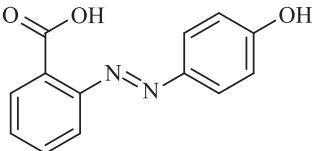
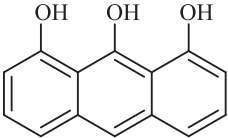
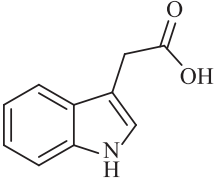
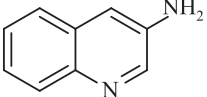
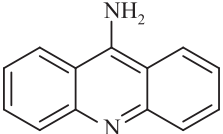
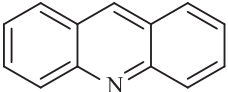
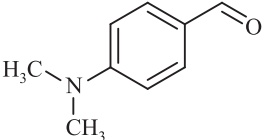
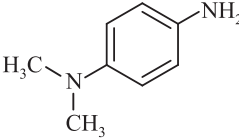
Определение пределов обнаружения соединения (1) методом масс-спектрометрии МАЛДИ проводили путем последовательного двукратного разбавления раствора аналита ($10 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) с последующей регистрацией его масс-спектра с помощью соответствующего матричного соединения. При определении пределов обнаружения аналитов за минимальное отношение сигнал/шум принимали значение 3.

Для оценки времени анализа, необходимого для детектирования аналитов методом ГХ/МС, к 100 мкл раствора соединения (1) в ацетонитриле ($2 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) добавляли 10 мкл N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида и выдерживали на шейкере в течение 5 мин при 70°C . После силилирования 1 мкл дериватизированного экстракта вводили в инжектор газового хроматографа.

Для оценки времени анализа, необходимого для детектирования аналитов методом ВЭЖХ/МС, раствор соединения (1) в ацетонитриле ($1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$) фильтровали с помощью шприцевого фильтра (0.22 мкм, Hawach Scientific) и вводили 1 мкл фильтрата в источник ионов с помощью автосамплера жидкостного хроматографа без использования хроматографической колонки.

Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Bruker autoflex speed (Bruker Daltonics Inc.), оснащенном твердотельным УФ-лазером с $\lambda = 355 \text{ нм}$, в режиме регистрации положительно

Таблица 1
Матричные соединения, использованные в работе

Структура	Название	Сокращение
	2,5-Дигидроксibenзойная кислота	DHB
	2-(4-Гидроксифенилазо)бензойная кислота	НАВА
	1,8,9-Антрацентриол	АТ
	3-Индолакриловая кислота	IAA
	3-Аминохинолин	AQ
	9-Аминоакридин	AA
	Акридин	AC
	4-(Диметиламино)бензальдегид	DMABA
	N,N-Диметил- <i>p</i> -фенилендиамин	DMAPA

и отрицательно заряженных ионов с использованием рефлектрона. Максимальная энергия лазера 8 кДж·м⁻². Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР) регистрировали на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-8040 (Shimadzu), оснащенный трой-

ным квадрупольным масс-анализатором, в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов. Анализ методом ГХ/МС проводили с помощью хромато-масс-спектрометра Thermo Focus DSQ II (капиллярная колонка Varian VF-5ms, длина 15 м, внутренний

Таблица 2
Использованные в работе лекарственные препараты и растворители, применявшиеся в ходе пробоподготовки

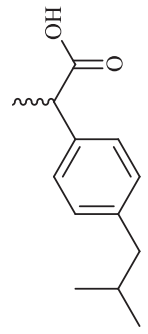
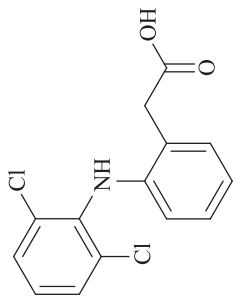
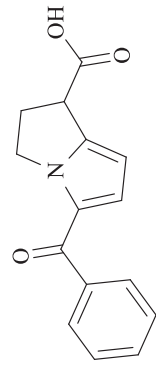
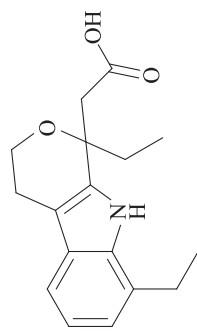
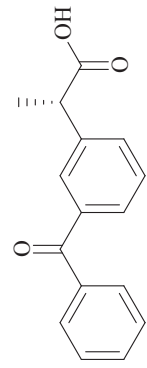
Действующее вещество	Структура	M_w	Торговое название	Описание препарата	Производитель препарата	Растворитель
Ибупрофен		206	Ибупрофен	Фармацевтическая субстанция	Hebei Chisure Biotechnology Co., Ltd (Китай)	Ацетон
Диклофенак		296	Диклофенак	Таблетки, покрытые пленочной кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг действующего вещества в таблетке	ОАО «Синтез» (Россия)	Этанол
Кеторолак		255	Кетанов®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг действующего вещества в таблетке	С.К. Терапия С.А. (Румыния)	Метанол
Этодолак		287	Нобедолак®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг действующего вещества в таблетке	Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш. (Турция)	Ацетонитрил
Декскетопрофен		254	Дексалгин® 25	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг действующего вещества в таблетке	Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ (Германия/Италия)	Этанол

Таблица 2 (продолжение)

Действующее вещество	Структура	M_w	Торговое название	Описание препарата	Производитель препарата	Растворитель
Индометацин		357	Индометацин Софарма	Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг действующего вещества в таблетке	Софарма АО (Болгария)	Тетрагидрофуран
Кетопрофен		254	Кетопрофен Органика	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг действующего вещества в таблетке	АО «Органика» (Россия)	Ацетон
Напроксен		230	Налгезин®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 мг действующего вещества в таблетке	АО «КРКА д.д. Ново место» (Словения)	Этанол
Тиапрофеновая кислота		260	Surgam®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг действующего вещества в таблетке	«Санofi-Авентис» (Франция)	Этанол
Нимесулид		308	Нимесулид	Таблетки, 100 мг действующего вещества в таблетке	ООО «Атолл» (Россия)	Ацетон

диаметр 0.25 мм, толщина слоя неподвижной фазы 0.25 мкм, газ-носитель — гелий). Режим работы: температура инжектора 250°C, начальная температура термостата хроматографа 45°C, затем изотерма в течение 1 мин, нагрев со скоростью 15 град·мин⁻¹ до 250°C. Режим работы масс-спектрометра: энергия ионизации электронами 70 эВ, температура источника ионов 250°C, сканирование в диапазоне 10–800 Да со скоростью 1.5 скан·с⁻¹, разрешение единичное по всему диапазону масс.

Обсуждение результатов

Как уже отмечалось, одним из основных недостатков метода масс-спектрометрии МАЛДИ является необходимость эмпирического подбора матричных соединений. В настоящем исследовании, направленном на разработку способа анализа НПВС, изучена возможность использования как традиционных матриц (ДНВ, НАВА, АТ, IAA, AQ, AA) (табл. 1), так и впервые апробированных нами матричных соединений (АС, ДМАВА, ДМАРА). Поскольку большинство НПВС являются низкомолекулярными соединениями, ионы-продукты их ионизации попадают в область низких массовых чисел, в которой наблюдаются интенсивные пики продуктов ионизации и фрагментации матричных соединений. Поэтому помимо МАЛДИ был исследован способ проведения анализа методом масс-спектрометрии с поверхностно-активированной лазерной десорбцией/ионизацией с использованием коммерчески доступных мишеней с наноструктурированной поверхностью (НАЛДИ).

Регистрация масс-спектров МАЛДИ положительно заряженных ионов с использованием всех апробированных в работе традиционных матричных соединений и мишеней НАЛДИ дала ожидаемо неудовлетворительный результат: большинство полученных масс-спектров не содержали сигналов, соответствующих анализам. В тех случаях, когда в масс-спектрах присутствовали пики протонированных [соединение (2)] или катионированных молекул [соединения (1), (7), (9)], отношение сигнал/шум для них не превышало 40. Очевидно, что наличие в молекулах анализатов полярных карбоксильных групп существенно снижает вероятность их участия в ионизационных процессах, связанных с протонированием, а их взаимодействие с катионами металлов приводит к образованию солей, а не заряженных комплексов.

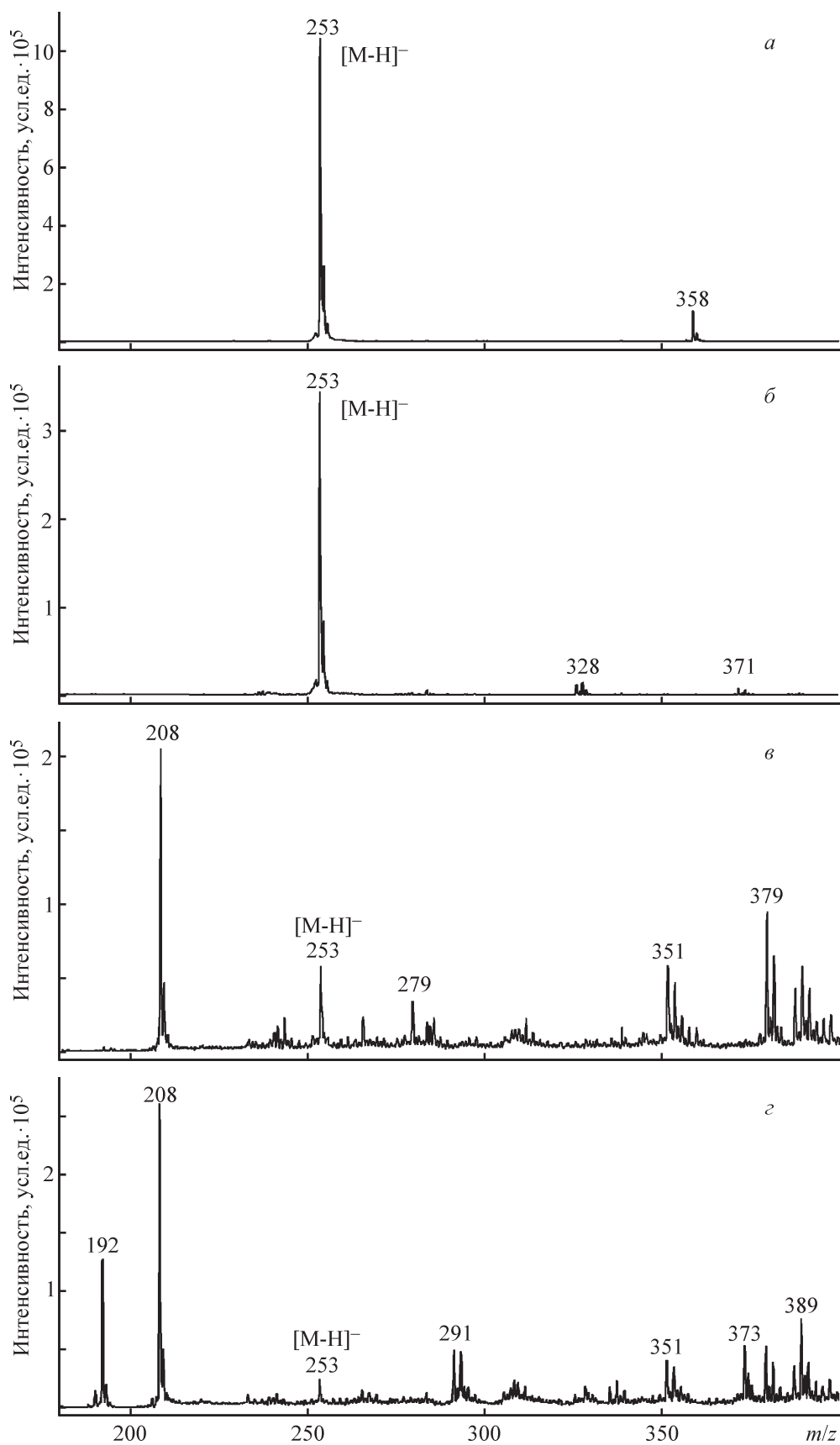
Напротив, масс-спектры отрицательно заряженных ионов в большинстве случаев содержали

заметные пики, соответствующие продуктам депротонирования молекул анализатов. Но все же для большинства матриц, таких как ДНВ, НАВА, АТ, IAA, обычно обеспечивающих перенос протона на молекулу анализата, интенсивность зарегистрированных пиков отрицательно заряженных ионов была на уровне шумов. Аналогичная картина наблюдалась и для случая безматричной НАЛДИ, где основным механизмом ионизации является передача протона от слабокислых силанольных групп на поверхности нанонитей. Существенно лучшие результаты были получены с использованием депротонирующих матриц: интенсивность соответствующих пиков ионов и соотношение сигнал/шум были в десятки и сотни раз выше. Сопоставительный анализ полученных данных показал, что наиболее универсальными матричными соединениями являются AQ и ранее не описанные в качестве матричных соединений ДМАВА и ДМАРА (см. рисунок, табл. 3). Совершенно очевидно, что такие соединения обладают высоким сродством к протону, обеспечивающим легкое отщепление кислого протона от молекулы анализата, причем в газовой фазе факела МАЛДИ равновесие [аналит — Н]/[матрица + Н]⁺ существенно сдвинуто в сторону генерирования отрицательно заряженных депротонированных молекул.

В ходе работы были проведены исследования по установлению наилучшей матрицы из названных трех. Для соединения (1) методом последовательного разбавления были определены пределы обнаружения: при использовании в качестве матричного соединения AQ он составил 4·10⁻² мг·мл⁻¹, а при применении ДМАВА и ДМАРА — 1·10⁻³ и 2·10⁻³ соответственно.

Необходимо отметить, что использование депротонирующих матриц позволяет регистрировать масс-спектры МАЛДИ для НПВС, не содержащих карбоксильных групп. Например, присутствующая в препарате нимесулид (10) сульфамидная группа также обеспечивает генерацию депротонированных ионов. При этом, как и в случае соединений (1)–(9), масс-спектр положительно заряженных ионов нимесулида содержал лишь малоинтенсивные пики ионов протонированных и катионированных молекул.

Поскольку одним из аргументов в пользу использования масс-спектрометрии МАЛДИ являлась экспрессность метода, на примере анализа образца (1) была проведена сравнительная оценка временных затрат, необходимых для подтверждения наличия активного вещества другими масс-спектрометрическими методами (ГХ/МС и ВЭЖХ/МС-ИЭР). В пер-



Масс-спектры МАЛДИ действующего вещества лекарственного препарата Кетопрофен Органика, полученные с помощью матричных соединений: 4-(диметиламино)бензальдегида (*a*), *N,N*-диметил-*n*-фенилендиамина (*б*), 3-аминохинолина (*в*), 9-аминоакридина (*г*).

Таблица 3

Результаты применения различных матричных соединений для регистрации масс-спектров отрицательных ионов исследованных соединений*

Соединение	Матричные соединения								
	2,5-дигидроксибензойная кислота	2-(4-гидрокси-фенилазо)бензойная кислота	1,8,9-антрацентриол	3-индол-акриловая кислота	3-амино-хинолин	9-амино-акридин	акридин	4-(диметил-амино)бензальдегид	N,N-диметил- <i>n</i> -фенилендиамин
Ибупрофен	–	–	–	–	++	+	+	+++	++
Диклофенак	–	–	–	–	+	–	–	++	++
Кеторолак	–	+	–	+	+	–	–	++	+
Этодолак	–	+	+	–	++	–	–	+++	+++
Декскетопрофен	–	–	–	–	+	–	–	+++	++
Индометацин	–	–	–	–	++	+	–	+++	++
Кетопрофен	–	–	–	–	+	+	–	+++	+++
Напроксен	–	–	–	–	+	–	–	+++	++
Тиапрофеновая кислота	–	–	+	–	++	+	–	+++	++
Нимесулид	–	–	+	–	++	++	+	+++	+++

* «–» — пик депротонированной молекулы отсутствует в масс-спектре; «+» — пик депротонированной молекулы присутствует в масс-спектре, однако его интенсивность меньше, чем интенсивности других пиков ионов в масс-спектре; «++» — пик депротонированной молекулы присутствует в масс-спектре, и его интенсивность сравнима с интенсивностями других пиков ионов в масс-спектре; «+++» — пик депротонированной молекулы присутствует в масс-спектре, и его интенсивность существенно выше интенсивностей других пиков ионов в масс-спектре.

вом случае помимо сравнительно продолжительного времени анализа (14 мин) потребовалось проведение дополнительной стадии пробоподготовки, а именно силилирования, что увеличило суммарное время, необходимое для тестирования одного образца до 19 мин. Во втором случае анализ потребовал существенно меньшего времени, так как использовался режим непосредственного введения раствора аналита в источник ионов. Общее время, требующееся для анализа одного образца, включающее растворение пробы, ее фильтрование и регистрацию масс-спектра, составило в среднем 9 мин, что меньше времени, необходимого для регистрации масс-спектра МАЛДИ (11 мин с учетом шлюзования мишени). Вместе с тем переход к потоковому анализу большого числа образцов методом масс-спектрометрии с МАЛДИ позволил существенно снизить общие затраты времени до 3 мин на образец, что обусловлено необходимостью лишь однократного шлюзования мишени с нанесенными на нее несколькими образцами и автоматической регистрацией масс-спектра. В то же время в случае ВЭЖХ/МС-ИЭР установлено, что потенциал снижения времязатрат значительно меньше, и анализ одной пробы в потоковом режиме занял 6 мин.

Выводы

Таким образом, метод масс-спектрометрии с МАЛДИ может быть использован для экспрессного установления подлинности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, а также качественного определения кислотосодержащих нестероидных противовоспалительных средств в образцах различного генезиса (биологических, природных). Для НПВС, содержащих карбоксильные или сульфамидные группы, предложено использовать депротонирующие матрицы, которые обеспечивают высокую чувствительность метода масс-спектрометрии с МАЛДИ в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов. Очевидно, что предложенный способ позволяет селективно детектировать вещества кислотного характера на фоне других компонентов, не претерпевающих процесс депротонирования. Среди апробированных в работе протон-отщепляющих матричных соединений выявлены наиболее эффективные из них, которыми являются 4-(диметиламино)бензальдегид и N,N-диметил-*n*-фенилендиамин. Данные соединения можно рекомендовать для применения в качестве матричных при использовании комбинации методов ТСХ/МАЛДИ-МС.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр проблем глубокой переработки нефти и нефтехимии» ИНХС РАН.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ НЦЭСМП Министерства здравоохранения России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0), подбор матричных соединений для детектирования карбоксилсодержащих НПВС проводился при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта 19-33-60037 Перспектива.

Конфликт интересов

Хрущева М. Л. является научным редактором Журнала прикладной химии, другие соавторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Хрущева Мария Леонидовна, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8221-9492>
Кривошеина Мария Сергеевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-11184>
Матвеева Мария Дмитриевна, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5184-8402>
Жиляев Дмитрий Игоревич, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-5870>
Борисов Роман Сергеевич, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8203-7055>

Список литературы

- [1] Шостак Н. А., Клименко А. А. Нестероидные противовоспалительные препараты — современные аспекты их применения // Клиницист. 2013. № 3–4. С. 53–61.
- [2] Олейникова Т. А., Пожидаева Д. Н. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России // Ремедиум. 2018. № 5. С. 14–20. <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2018-5-14-20>
- [3] Красных Л. М., Смирнов В. В., Василенко Г. Ф., Горюшко О. А., Егоренков Е. А., Зозина В. И.

- Различия в фармакокинетике ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах // Ведомости НЦЭСМП. 2017. Т. 7. № 2. С. 117–121.
- [4] Pyka A. Detection progress of selected drugs in TLC // Biomed. Res. Int. 2014. ID 732078. <https://doi.org/10.1155/2014/732078>
 - [5] Ferey J., Da Silva D., Lafite P., Daniellou R., Maunit B. TLC-UV hyphenated with MALDI-TOFMS for the screening of invertase substrates in plant extracts // Talanta. 2017. V. 170. P. 419–424. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.04.040>
 - [6] Seigel A., Schröck A., Hauser R., Spangenberg B. Sensitive quantification of diclofenac and ibuprofen using thin layer chromatography coupled with a vibrio fisheri bioluminescence assay // J. Liq. Chromatogr. Rel. Techn. 2011. V. 34. N 10–11. P. 817–828. <https://doi.org/10.1080/10826076.2011.571149>
 - [7] Ваталев А. А., Киреева А. В., Куклин В. Н. Химико-токсикологическое исследование некоторых нестероидных противовоспалительных средств // Бутлеровские сообщ. 2014. Т. 39. № 7. С. 108–116.
 - [8] Гильдеева Г. Н., Плетень Б. А., Дорофеев В. Л. Анализ воспроизведенных лекарственных средств группы НПВС методом тонкослойной хроматографии // Фармация. 2010. № 2. С. 23–24.
 - [9] Taylor P. J. Matrix effects: The Achilles heel of quantitative high-performance liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry // Clinical Biochem. 2005. V. 38. N 4. P. 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.11.007>
 - [10] Wells J. M., Roth M. J., Keil A. D., Grossenbacher J. W., Justes D. R., Patterson G. E., Barket D. J. Implementation of DART and DESI ionization on a fieldable mass spectrometer // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2008. V. 19. N 10. P. 1419–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2008.06.028>
 - [11] Ostermann K. M., Luf A., Lutsch N. M., Dieplinger R., Mechtler T. P., Metz T. F., Schmid R., Kasper D. C. MALDI Orbitrap mass spectrometry for fast and simplified analysis of novel street and designer drugs // Clinica Chimica Acta. 2014. V. 433. P. 254–258. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.03.013>
 - [12] Zaikin V. G., Borisov R. S., Polovkov N. Yu., Slyundina M. S. Reactive matrices for matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry of primary amines // Eur. J. Mass Spectrom. 2015. V. 21. P. 403–411. <https://doi.org/10.1255/ejms.1353>
 - [13] Slyundina M. S., Polovkov N. Yu., Borisov R. S., Zaikin V. G. Триптамин: реакционная матрица в масс-спектрометрии МАЛДИ // Масс-спектрометрия. 2016. Т. 13. № 4. С. 220–224 [Slyundina M. S., Polovkov N. Y., Borisov R. S., Zaikin V. G. Tryptamine: A reactive matrix for MALDI mass spectrometry // J. Anal. Chem. 2017. V. 72. N 13. P. 1295–1299. <https://doi.org/10.1134/S106193481713010X>].

- [14] Borisov R. S., Zhilyaev D. I., Polovkov N. Yu., Zaikin V. G. Simple approach to derivatization of alcohols and phenols for the analysis by matrix(surface)-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2014. V. 28. P. 2231–2236. <https://doi.org/10.1002/rcm.7008>
- [15] Calvano C. D., Monopoli A., Cataldi T. R. I., Palmisano F. MALDI matrices for low molecular weight compounds: An endless story? // *Anal. Bioanal. Chem.* 2018. V. 410. P. 4015–4038. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1014-x>
- [16] Vermillion-Salsbury R. L., Hercules D. M. 9-Aminoacridine as a matrix for negative mode matrix-assisted laser desorption/ionization // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2002. V. 16. P. 1575–1581. <https://doi.org/10.1002/rcm.750>
- [17] Rohmer M., Meyer B., Mank M., Stahl B., Bahr U., Karas M. 3-Aminoquinoline acting as matrix and derivatizing agent for MALDI MS analysis of oligosaccharides // *Anal. Chem.* 2010. V. 82. N 9. P. 3719–3726. <https://doi.org/10.1021/ac1001096>
-