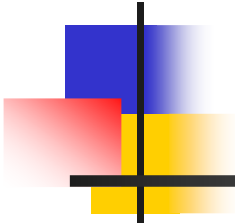


Государственное казенное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр наркологии Департамента
здравоохранения города Москвы»
Химико-токсикологическая лаборатория

ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский
Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
Фармацевтический факультет
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии



Проблемы немедицинского потребления лекарственных средств

Петухов Алексей Евгеньевич, к.ф.н.

Москва
7 – 11 октября 2013 г.



Введение

- Значительное распространение немедицинского потребления лекарственных средств
 - Свободная продажа аптечными учреждениями
 - Ценовой фактор
 - Юридический фактор



«Классические» препараты

- Кодеинсодержащие лекарственные средства (Терпинкод, Нурофен Плюс)
- Дифенгидрамин (димедрол)
- Феназепам
- Баклофен
- Циклодол
- Фенобарбитал



«НОВИНКИ»

- Тропикамид («Мидриацил»)
- Циклопентолат («Цикломед»)
- Прегабалин («Лирика»)
- Габапентин («Тебантин», «Нейронтин», «Катена»)
- Флупиртин («Катадолон»)



Статистика ХТЛ МНПЦ Наркологии за 2010 – 2012 гг.

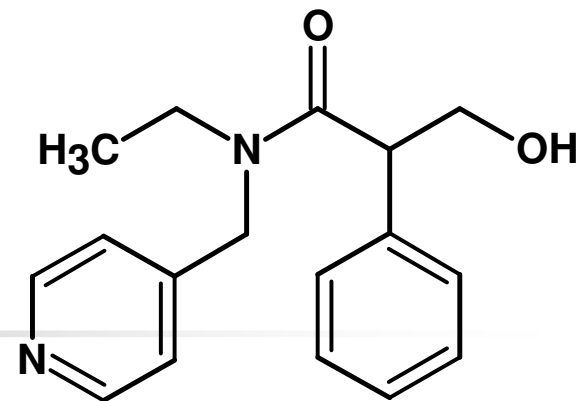
Наименование	Общее количество образцов		
	2010	2011	2012
Число освидетельствованных, всего	47409	46482	49127
в т.ч. на наркотические средства и психотропные вещества	20843	19452	24564
Число освидетельствуемых, у которых подтверждено присутствие наркотических средств	11180 (53,6%)	10986 (56,5%)	15907 (64,8%)
Лекарственные препараты	1136 (10,2%)	946 (8,6%)	1814 (11,7%)

Тропикамид



- Медицинское применение
 - Глазные капли
 - М-холинолитик (блокирует рецепторы сфинктера радужной оболочки)
- Применение с немедицинскими целями
 - Внутривенное введение
 - Потенцирование действия опиатов при одновременном употреблении
 - Галлюцинации

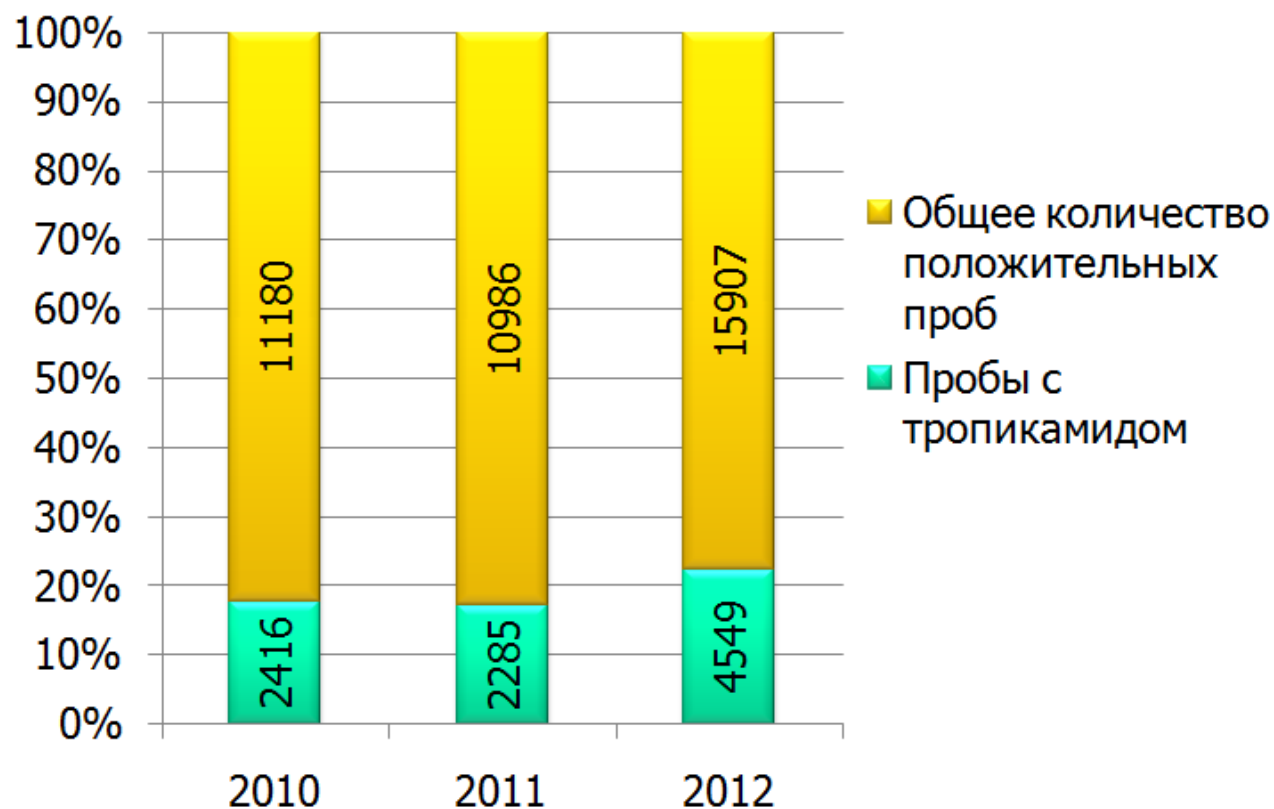
Тропикамид



- Последствия внутривенного введения:
 - Угнетение кроветворной системы
 - Сердечно-сосудистые поражения
 - Ухудшение зрения
 - Сильнейшая психологическая зависимость

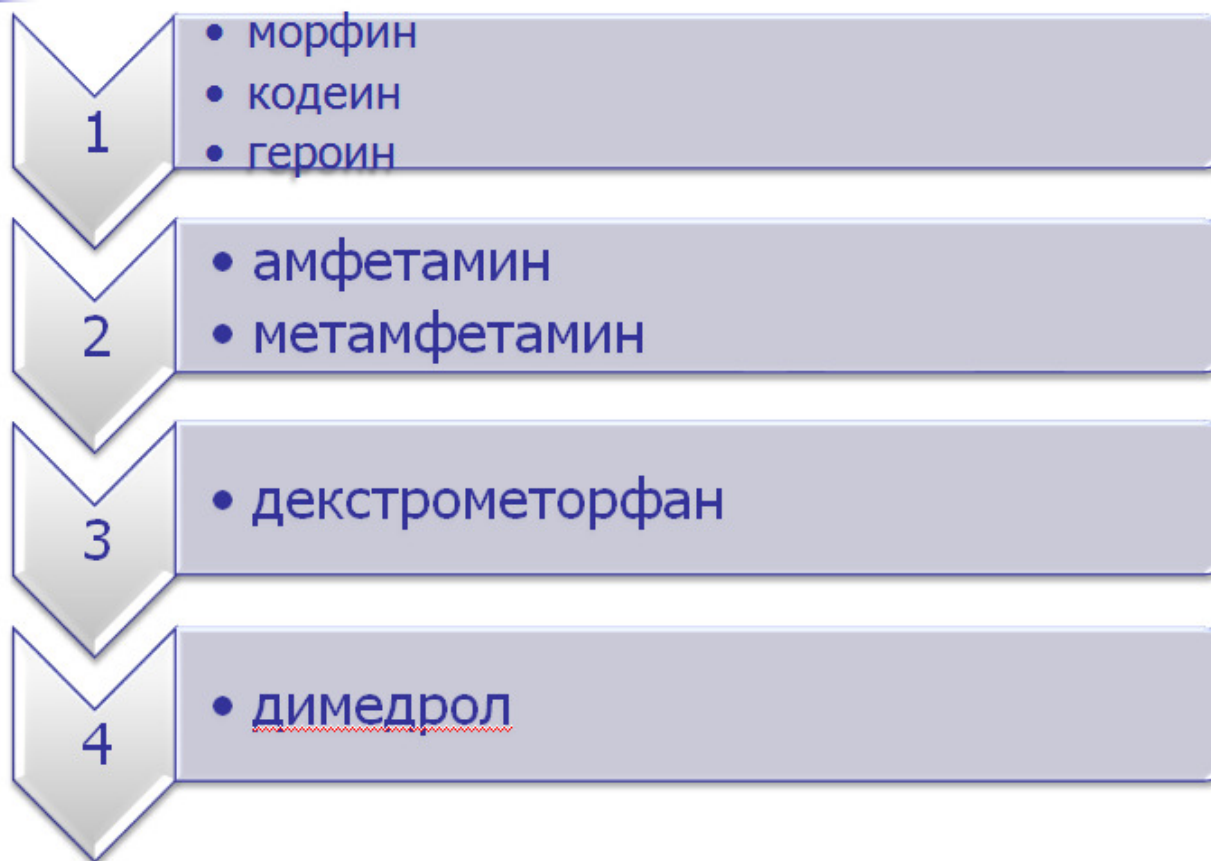


Частота встречаемости тропикамида среди положительных проб в ХТЛ МНПЦ Наркологии за 2011 – 2012 гг.





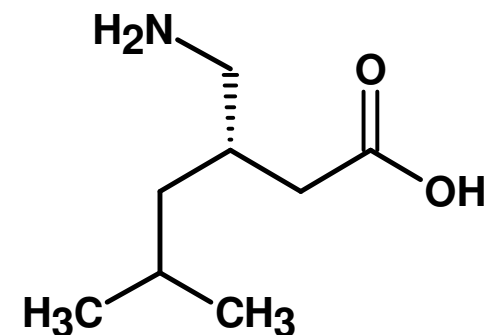
Комбинации тропикамида с другими веществами



Прегабалин

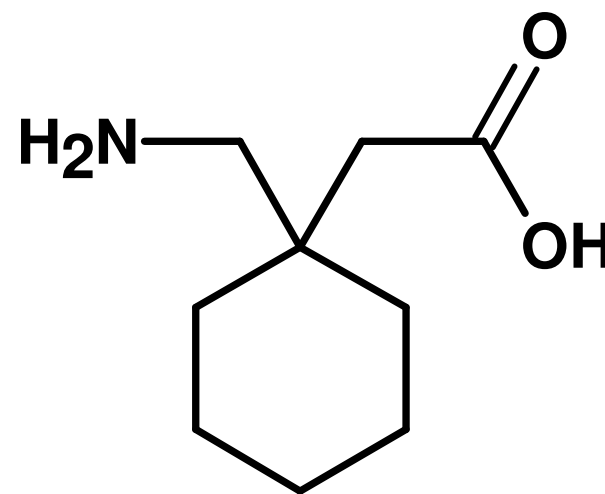


- Противозепилептическое средство
- Выраженный анксиолитический эффект
- Информация об аддиктивном потенциале препарата неоднозначна
- Применение с немедицинскими целями
 - В Европе с 2008 г.
 - В России с 2010 г.
 - Уменьшение абстинентного синдрома
 - Эйфория



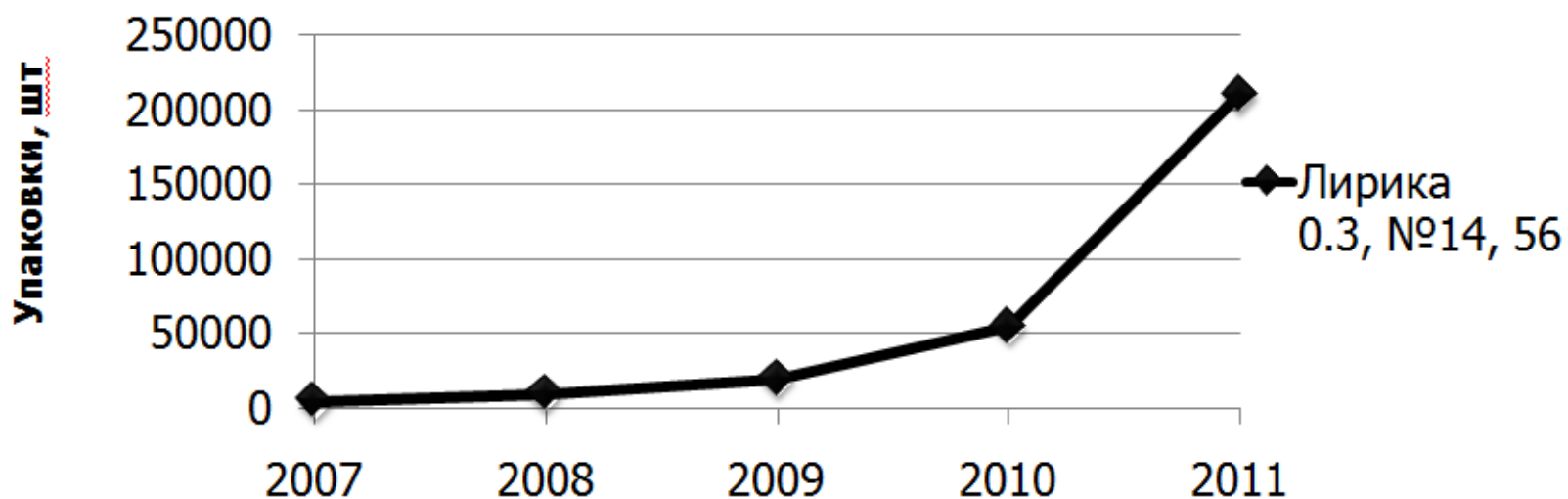
Габапентин

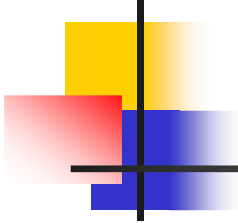
- Противозепилептическое средство
- Злоупотребление габапентином распространено не так массово, как злоупотребление прегабином



Динамика продаж препарата «Лирика»

- По данным журнала «Фармэксперт», 2012 г.

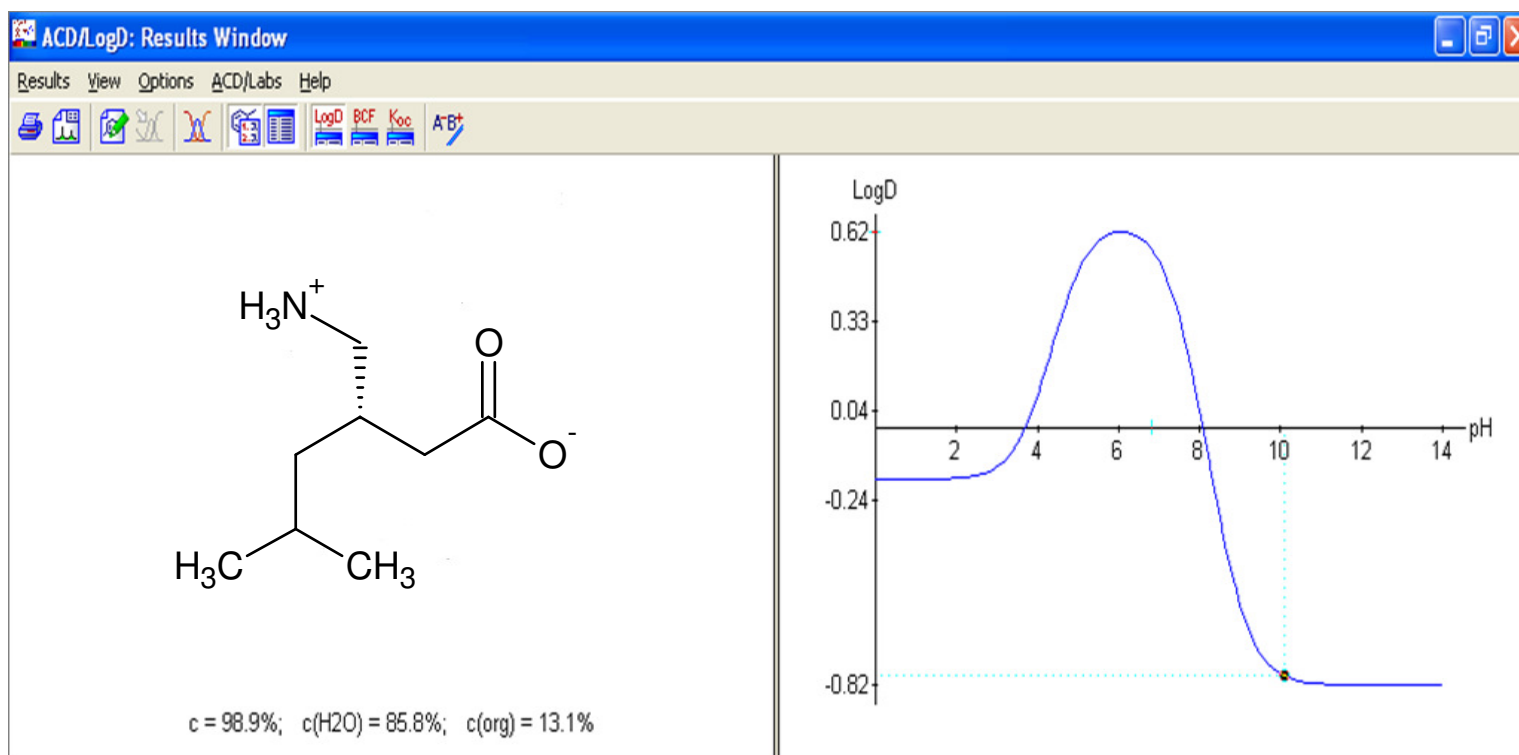




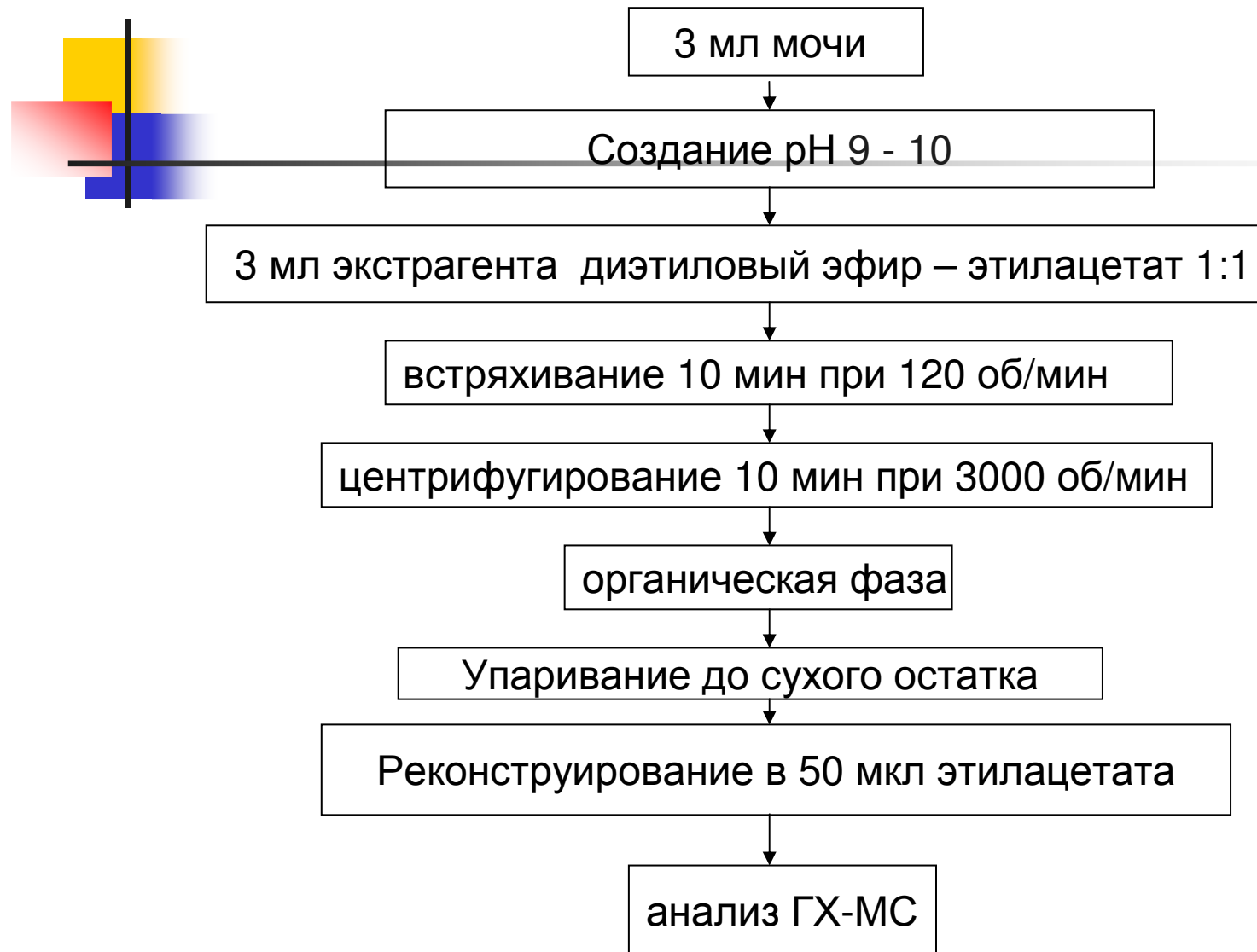
Фармакокинетические характеристики

- Связывание с белками плазмы крови – 4 %
- $T_{1/2} = 6,3 \pm 0,9$ ч
- $V_d = 0,5 - 0,8$ л/кг
- Менее 1% подвергается метаболизму (N-метилированное производное)
- Выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде (около 98%)

Физико-химические свойства



Пробоподготовка (вариант 1)





Газовая хроматография – масс-спектрометрия

Газовый хроматограф: Trace GC Ultra с автоинжектором TriPlus (Thermo Scientific);

Колонка: HP-5 MS (30м x 0,25мм; 0,25 мкм);

Газ-носитель: гелий, скорость потока 1,2 мл/мин

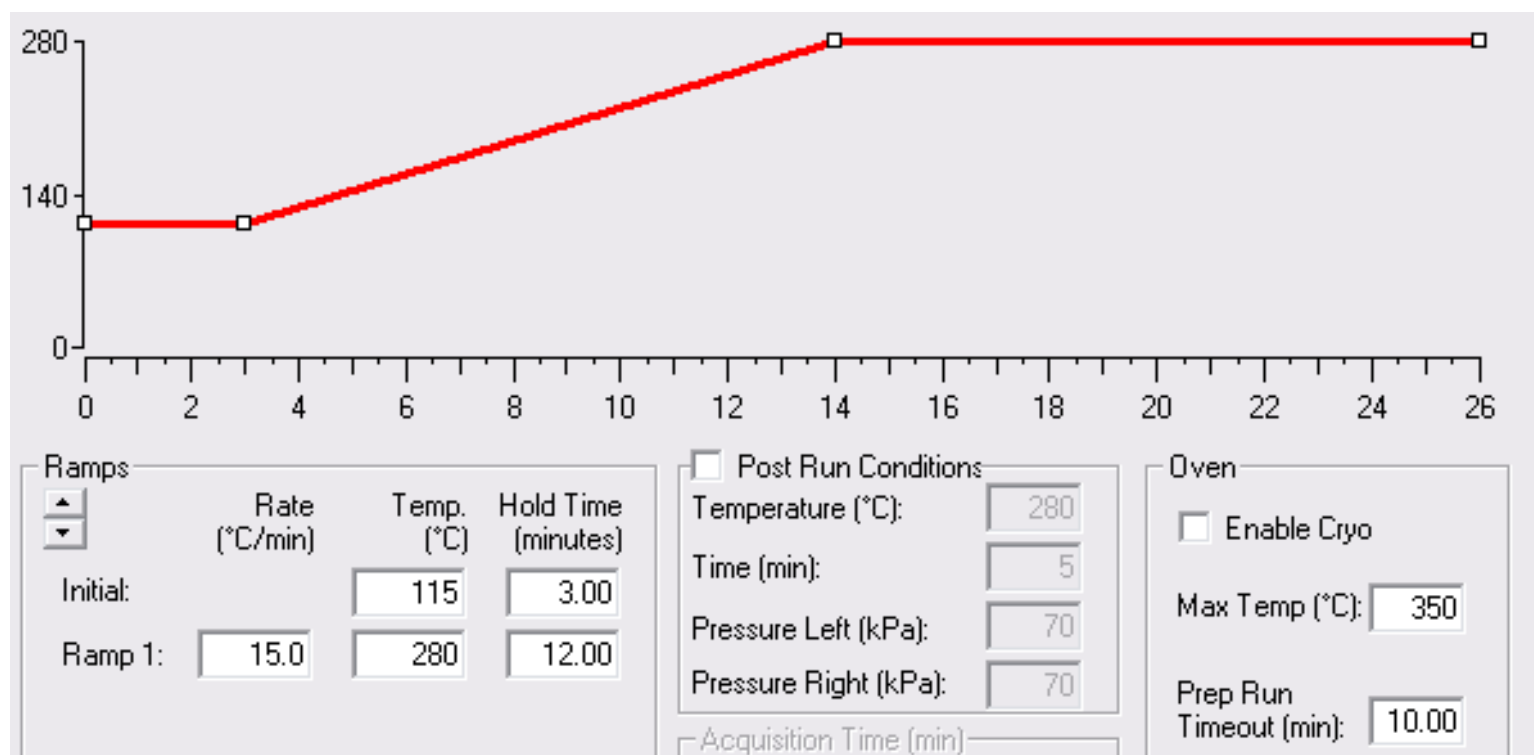
Детектор: масс-селективный DSQ II (ионизация электронным ударом при 70 эВ) в режиме сканирования полного ионного потока;

Объем вводимой пробы: 1 мкл

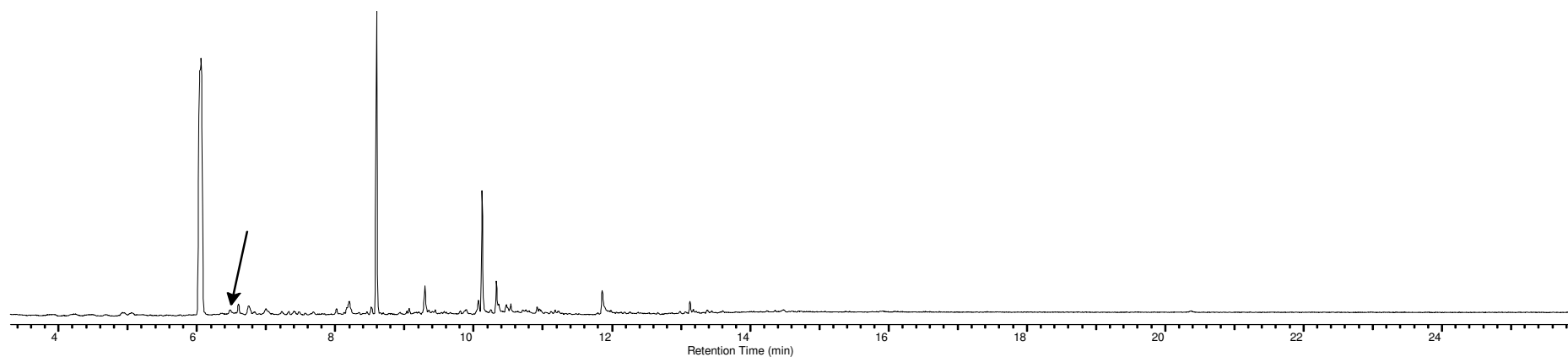
Ввод пробы осуществлялся без деления потока

Газовая хроматография – масс-спектрометрия

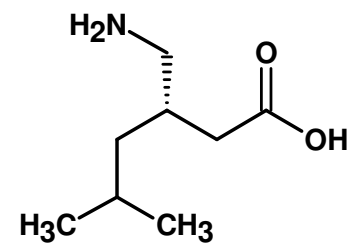
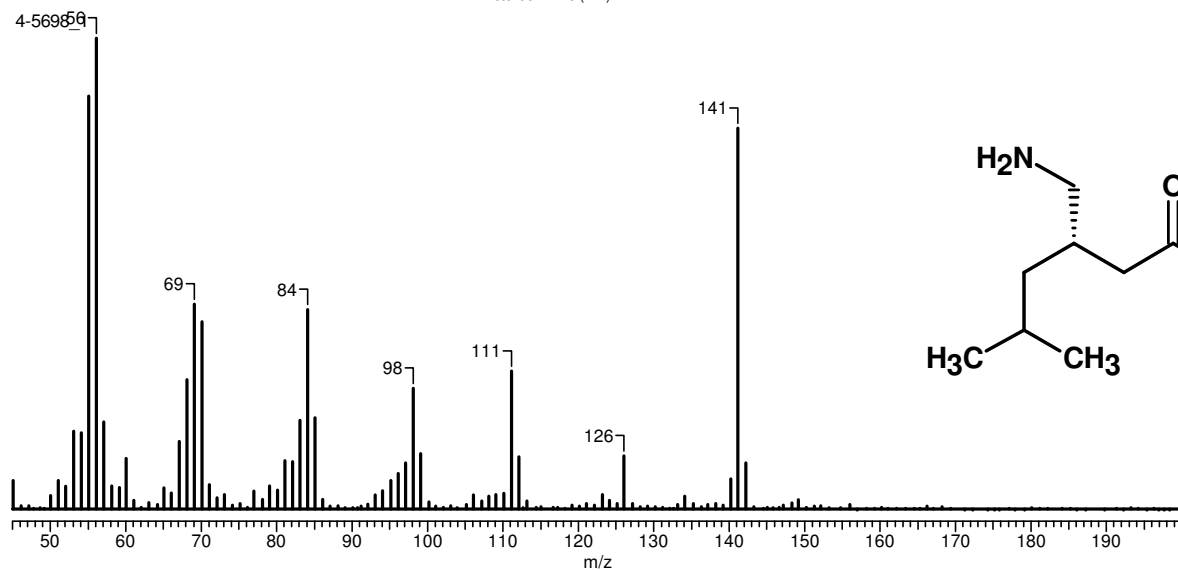
Режим программирования температуры:



Пример хроматограммы



Rt – 6.58 мин



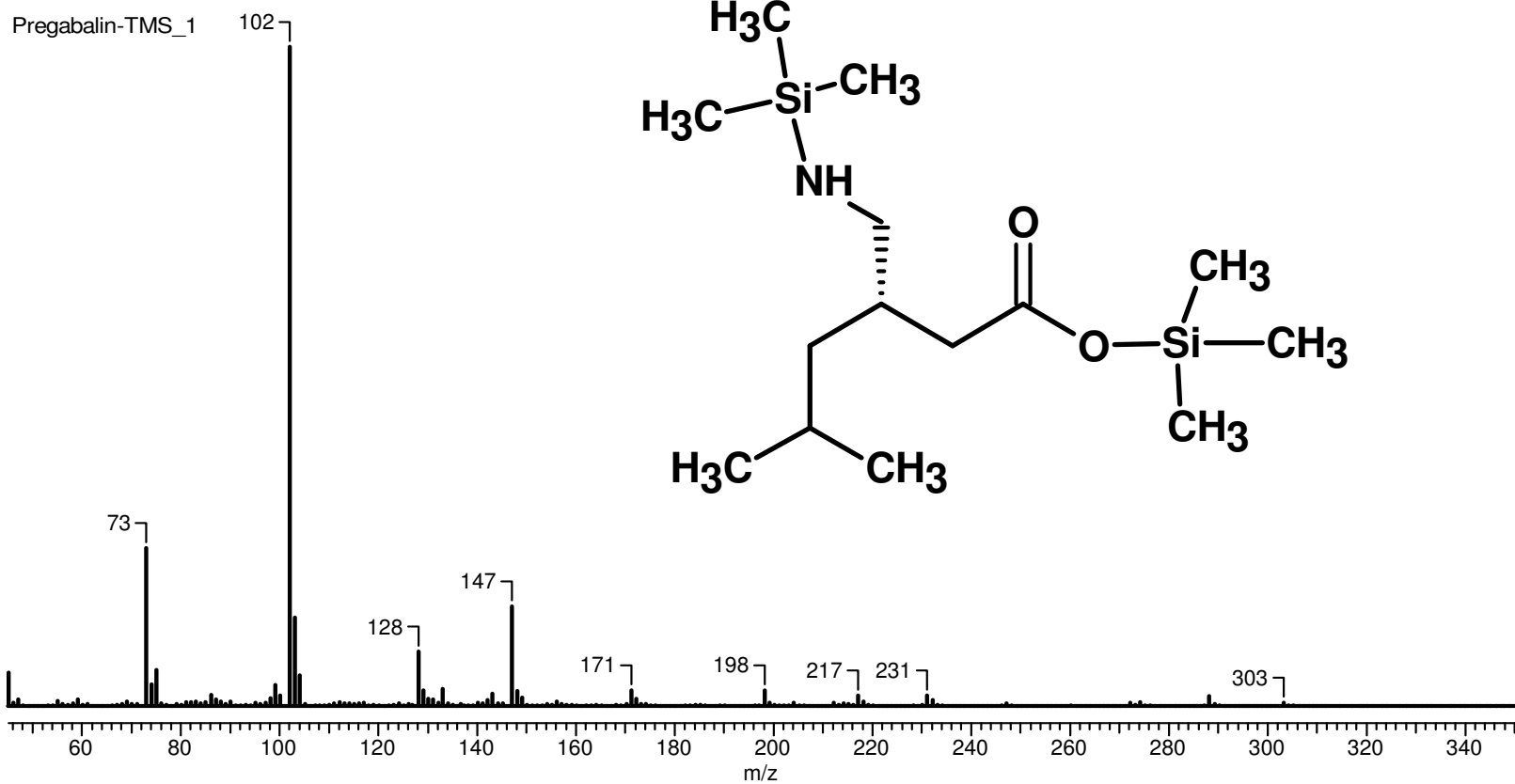


Пробоподготовка (вариант 2)

- Центрифугирование 1 мл мочи
- ТФЭ (патроны SampliQ C18 200мг/3мл, Agilent)
 - Кондиционирование: 1 мл метанола со скоростью 1 мл/мин, 1 мл воды со скоростью 1 мл/мин
 - Экстракция: 1 мл мочи со скоростью 1 мл/мл
- 50 мкл «очищенной» мочи упариваются до сухого остатка
- Сухой остаток дериватизируется 50 мкл MSTFA
- Анализ – ГХ-МС

Прегабалин-TMS

Rt – 7,29 мин





Пробоподготовка (вариант 3)

- Центрифугирование 1 мл мочи
- 100 мкл мочи + 900 мкл смеси ацетонитрил-вода (1:1)
- Анализ – ВЭЖХ-МС/МС



ВЭЖХ-МС/МС

Жидкостной хроматограф: Surveyor с автоинжектором и двухпоршневым насосом с формированием градиента в зоне низкого давления (Thermo Scientific);

Колонка: Zorbax Eclipse XDB C18(4.6 x 150мм; 5 мкм);

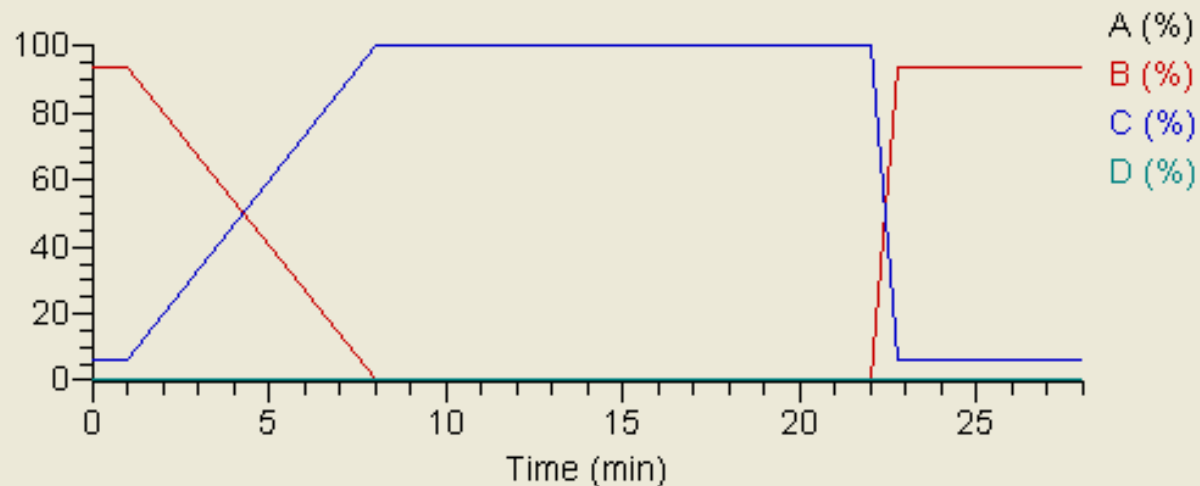
Подвижная фаза А: водный формиат аммония (10 ммоль/л)

Подвижная фаза В: подвижная фаза А : ацетонитрил (1:9, v/v)

Объем вводимой пробы: 25 мкл

ВЭЖХ-МС/МС

Градиент:



	Time(min)	Flow(ml/min)	%A	%B	%C	%D
1	0.00	0.380	0.00	94.00	6.00	0.00
2	1.00	0.380	0.00	94.00	6.00	0.00
3	8.00	0.380	0.00	0.00	100.00	0.00
4	22.00	0.380	0.00	0.00	100.00	0.00
5	22.80	1.000	0.00	94.00	6.00	0.00
6	27.00	1.000	0.00	94.00	6.00	0.00
7	27.30	0.380	0.00	94.00	6.00	0.00
8	28.00	0.380	0.00	94.00	6.00	0.00
*	28.00	0.380	0.00	94.00	6.00	0.00



Масс-детектор: LCQ Fleet (Thermo Scientific);

ISpray Voltage: 5 kV

Sheath gas: 8 arb

Sweep gas: 8 arb

Capillary temp: 275°C

Capillary voltage: 15 V

Precursor ion: 160.2 [M+H] – Pregabalin

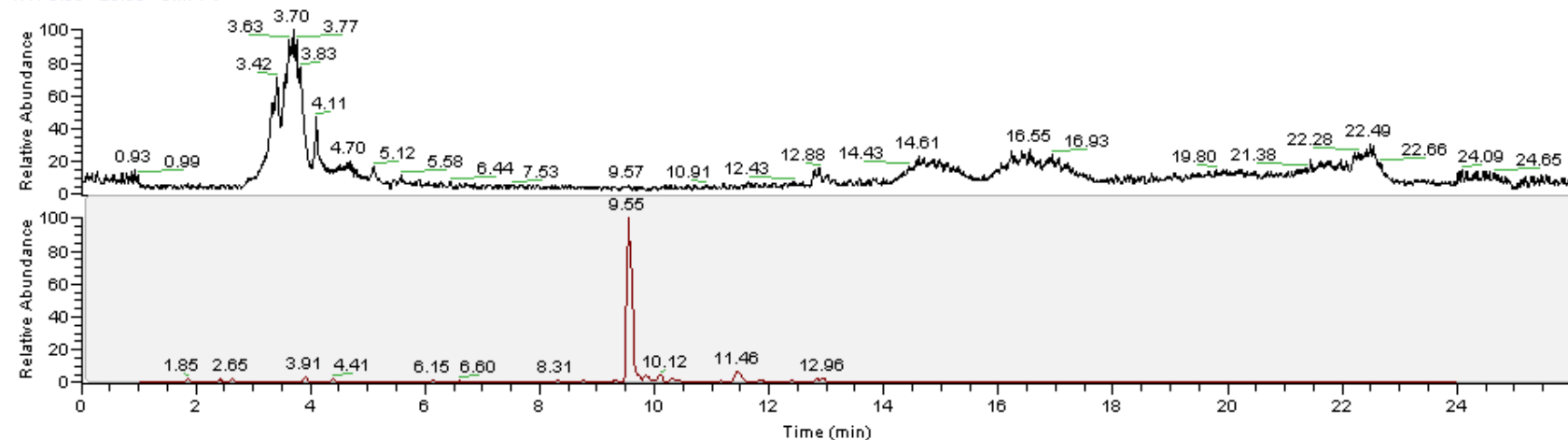
172.2 [M+H] - Gabapentin

Пример хроматограммы прегабалина

C:\Xcalibur\data\2013\1-1157-Lir
Zorbax Eclipse XDB C18

02.09.2013 19:44:21

RT: 0.00 - 25.99 SM: 7G

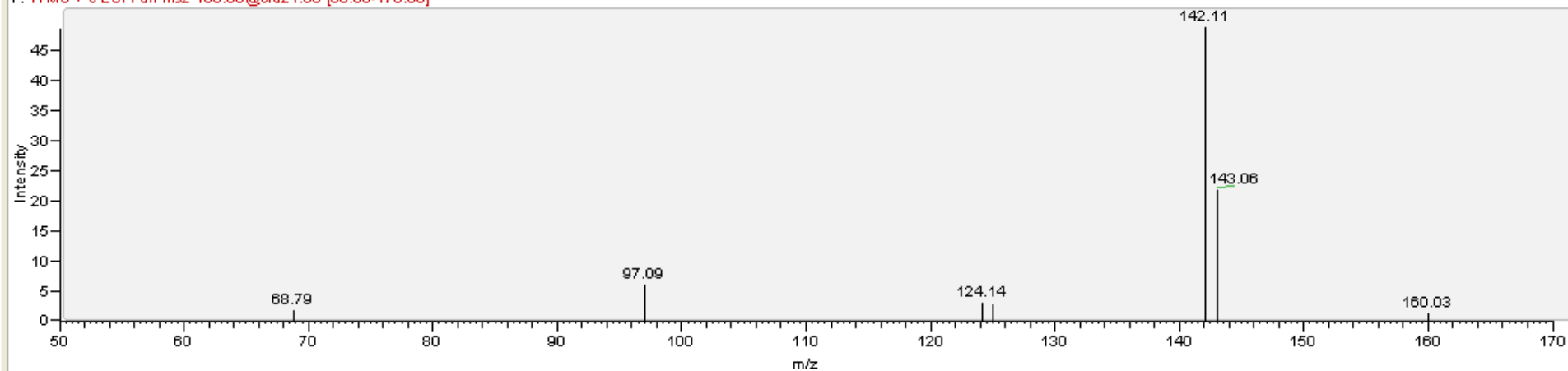


NL: 3.09E4
TIC MS 1-1157-Lir

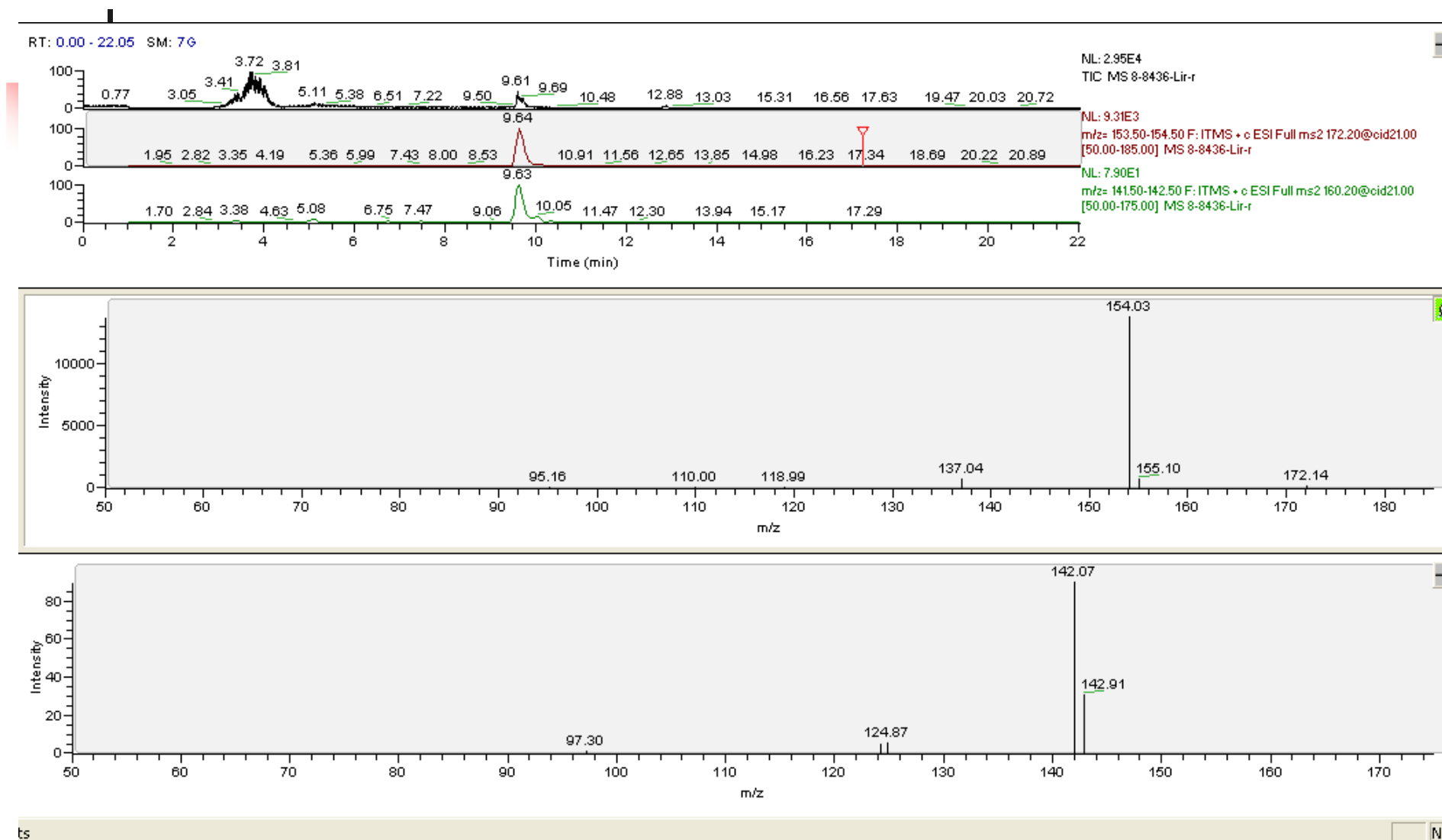
NL: 4.06E1
m/z= 142.50-143.50 F:
ITMS + c ESI Full ms2
160.00@cid21.00
[50.00-170.00] MS
1-1157-Lir

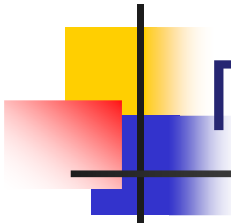
1-1157-Lir#1001 RT: 9.60 AV: 1 NL: 4.87E1

F: ITMS + c ESI Full ms2 160.00@cid21.00 [50.00-170.00]



Пример хроматограммы прегабалина и габапентина





Пути решения проблемы

- Перевод ЛС из безрецептурного отпуска на предметно-количественный учет

Пример: кодеинсодержащие ЛС (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.05.2012 г. №562н)



Пути решения проблемы

- Внесение в Списки ПП РФ от 30.06.1998 г. №681

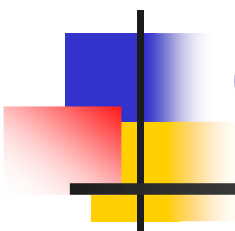
Примеры:

- Тианептин (Коаксил) – Список III с 2010 г.
- Буторфанол (Стадол) – Список III с 2010 г.
- Налбуфин – Список III с 2012 г.



Пути решения проблемы

- Маркировка лекарственных препаратов предупреждающими символами, что особенно актуально для водителей транспортных средств



Спасибо за внимание!
