

**Проблемы злоупотребления
лекарственными
препаратами
и новыми психоактивными
веществами**

**Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием
(15-17 мая 2014 года)
ГБОУ ВПО ПФА Минздрава России**



г. Пермь

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Министерство образования и науки Пермского края

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России)**

Совет молодых ученых

Совет студенческого научного общества

**Проблемы злоупотребления
лекарственными препаратами
и новыми психоактивными веществами**

**Материалы Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием
(15-17 мая 2014 года)**

г. Пермь, 2014

УДК 614.283:615.035.3:615.07

ББК 52.8+58

П781

Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (15-17 мая 2014 года). – Пермь, ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, 2014.– 108 с.

ISBN

Сборник включает материалы исследований молодых ученых, аспирантов, магистрантов, студентов ведущих фармацевтических и медицинских вузов России, Узбекистана, Украины, Казахстана по проблемам использования лекарственных средств в немедицинских целях, злоупотребления новыми психоактивными веществами, разработке и валидации методик судебно-химического, химико-токсикологического и фармацевтического анализа. Освещены вопросы антинаркотической пропаганды и воспитательной работы в учебных заведениях высшего профессионального образования, профилактики здорового образа жизни.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – Одегова Т.Ф., доктор фармацевтических наук, профессор
Научные редакторы – Малкова Т.Л., доктор фармацевтических наук, профессор,
Алексеева И.В., доктор фармацевтических наук, профессор, Решетникова М.Д.,
кандидат фармацевтических наук, доцент, Дозморова Н.В., кандидат фармацевтических наук

ISBN

© Пермская государственная
фармацевтическая академия, 2014
© Коллектив авторов

Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 15-17 мая 2014 года

«Список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в РФ запрещен в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ» Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, утвержденного постановлением Правительства № 681 от 30.06.1998 г. (с изменениями и дополнениями) в формулировке «Амфетамин и его производные, за исключением производных, включенных в качестве самостоятельных позиций в перечень».

Список литературы:

1. Rachel Mata, Jerry L. McLaughlin. Cactus alkaloids XLII: 3,4-dimethoxy- β -phenethylamine and heliamine from the Mexican cereoid *backebergia militaris* // Journal of Pharmaceutical Sciences. – Vol. 69. – Issue 1. – 1980 – P. 94–95.
2. Pummangura S., McLaughlin J. L., Davis D. V., Cooks R. G. Cactus Alkaloids. XLIX. New Trace Alkaloids (Dehydrosalsolidine and Heliamine) From the Saguaro, *Carnegiea gigantea*, and Confirmation by Mikes (MS/MS) // J. Nat. Prod. – 45 (3). – 1982 – P. 277–282.
3. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации: постановление Правительства Рос. Федерации от 30 июня 1998 г., № 681 // Сборник основных нормативных актов по фармацевтической деятельности. Дополнение № 8. – СПб.: Фарм – Сервис, 2005. – С. 178-185.
4. О наркотических средствах и психотропных веществах: федеральный закон Российской Федерации от 8 янв. 1998 г., № 3-ФЗ. – М. : ИНФРА-М, 2000. – 36 с.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Шкарлат Г. Л., Журавель И. А., Клименко Л. Ю., Шовковая З. В.

Национальный фармацевтический университет (г. Харьков)

Метронидазол – 2-метил-5-нитроимидазол-1-этанол – относится к группе антипротозойных лекарственных средств и широко применяется для лечения инфекционных заболеваний, вызванных трихомонадами, лямблиями, лейшманиями, амебами и пр., а также в комплексной терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с *Helicobacter pylori* [1, 2].

В то же время препарат обладает целым рядом побочных эффектов, Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 15-17 мая 2014 года

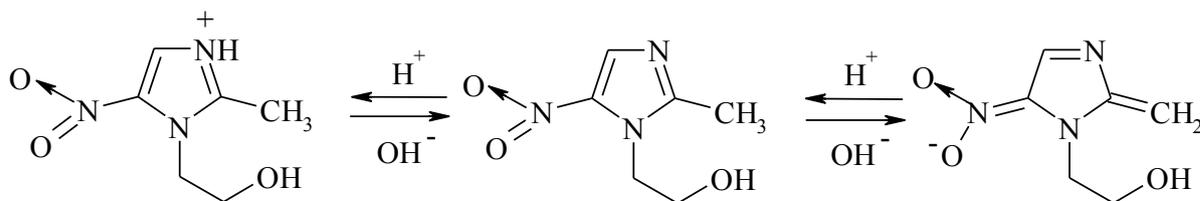
проявляющихся классическими симптомами острой интоксикации (головокружение, тошнота, рвота), особенно при взаимодействии с другими лекарственными средствами, а в случае приема на фоне алкоголя возможно наступление летального исхода даже от терапевтической дозы [1 – 5]. Процедуры анализа метронидазола, пригодные для целей клинической и судебной токсикологии практически не разработаны, чаще всего в литературе описываются методики количественного определения метронидазола в биологических жидкостях, применяемые с целью изучения фармакокинетики либо биоэквивалентности препарата и основанные на использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с различной детекцией [3, 6, 7].

В химико-токсикологическом анализе хорошо зарекомендовали себя простые и экспрессные методики количественного определения с использованием оптических методов анализа, и, в частности, УФ-спектрофотометрии [8 – 10]. Необходимо отметить, что концентрации метронидазола в крови и моче, даже с учетом метаболизма препарата, даже в случае приема терапевтических доз таковы, что позволяют использовать для его количественного определения УФ-спектрофотометрию, несмотря на ее низкую чувствительность по сравнению с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [3, 6, 7].

Все вышесказанное делает актуальной разработку УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола с целью дальнейшего их использования в химико-токсикологическом анализе.

Целью данной работы является разработка УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола и валидация разработанных методик с использованием предложенных в работах [11 – 13] подходов к процедуре определения и оценке приемлемости линейности, правильности и сходимости УФ-спектрофотометрических методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях, применяемых в судебно-токсикологическом анализе.

Исходя из химической структуры метронидазола можно предположить для него следующую схему превращений при изменении pH среды:



Наличие таких превращений подтверждают УФ-спектры метронидазола, полученные нами в различных растворителях с

различными значениями рН, приведенные на рис. 1 – при увеличении значения рН наблюдается поэтапное смещение максимума поглощения вправо: 277 нм → 310 нм → 314 нм → 319 нм.

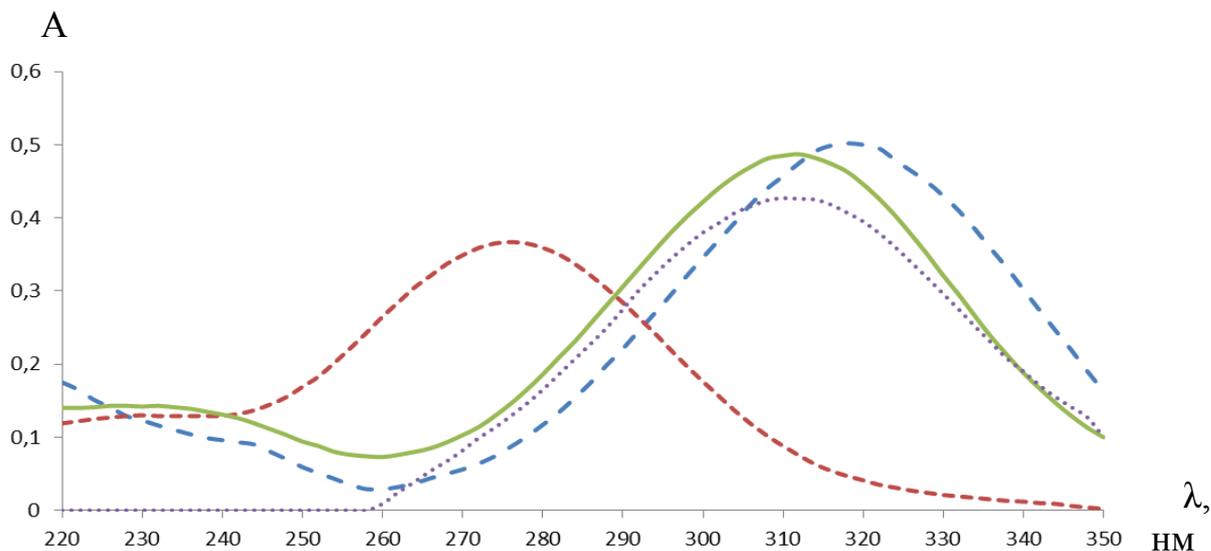


Рис. 1. УФ-спектры метронидазола
в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной (- - -) – $\lambda_{\max} = 277$ нм,
96% этаноле (—) – $\lambda_{\max} = 310$ нм,
0,1 моль/л метанольном растворе калия гидроксида (· · · ·) – $\lambda_{\max} = 314$ нм
и 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида (- - -) – $\lambda_{\max} = 319$ нм

С использованием полученных данных относительно максимумов поглощения метронидазола в УФ-области спектра нами разработаны методики его количественного определения с применением соответствующих растворителей.

Разработку методик количественного определения метронидазола, планируемых к применению в судебной токсикологии для анализа содержания препарата в биологических объектах, проводили в соответствии с предложенной процедурой [13]:

- применение нормализованных координат (нормализация по раствору сравнения);
- диапазон применения – 25 – 125%, 25 – 150%, 25 – 175%;
- количество концентрационных уровней – $g = 5, 6$ или 7 (в зависимости от выбранного диапазона применения) с постоянным шагом 25%;
- оптическую плотность модельных растворов измеряют в рамках одной последовательности по 3 раза с выниманием кюветы и используют для расчетов средние значения.

Концентрацию метронидазола в модельном растворе,

соответствующую точку 100% в нормализованных координатах, выбирали таким образом, чтобы при условии нулевых потерь и отсутствии фонового поглощения, обеспечиваемого матрицей, оптическая плотность конечного спектрофотометрируемого раствора составляла 0,4 – 0,6 [13].

Валидацию разработанных методик проводили по параметрам «линейность», «правильность» и «сходимость» в рамках двух предложенных подходов [11 – 13].

Для определения параметров линейной зависимости и оценки их приемлемости полученные средние значения оптической плотности модельных растворов нормализовали по раствору сравнения и обрабатывали методом наименьших квадратов [14].

Метрологические параметры полученных калибровочных прямых вида $Y = b \cdot X + a$ свидетельствуют о выполнении требований к линейности [13] методик, планируемых к применению в судебной токсикологии, для всех вариантов диапазона применения методики и для обоих подходов к оценке их приемлемости.

Определение и оценку приемлемости правильности и сходимости проводили одновременно с проверкой линейности в соответствии с предложенными процедурами [11, 12]:

- проверку правильности и сходимости методики по модельным растворам проводят путем расчета их концентрации X_{calc}^{model} , % с использованием соответствующей линейной зависимости;
- полученные значения X_{calc}^{model} , % используют для расчета δ^{model} , RR^{model} , % и Δ_{sample}^{model} ;
- для оценки величин δ^{model} и Δ_{sample}^{model} используются критерии приемлемости в рамках двух подходов: 1) $\delta^{model} \leq 4,52\%$; $\Delta_{sample}^{model} \leq 10,00\%$; 2) $\delta^{model} \leq 2,05\%$; $\Delta_{sample}^{model} \leq 4,52\%$.

Результаты определения и оценки правильности и сходимости разработанных методик свидетельствуют о том, что предложенные методики количественного определения метронидазола методом УФ-спектрофотометрии характеризуются удовлетворительной правильностью и сходимостью для всех вариантов диапазона применения методики и для обоих подходов к оценке их приемлемости, что дает возможность рекомендовать их к дальнейшему применению в судебной токсикологии с целью разработки методик анализа биологических объектов на содержание в них метронидазола.

Необходимо отметить, что наилучшие показатели линейности, правильности и сходимости зафиксированы для методики с использованием в качестве растворителя этанола, наихудшие – 0,1 моль/л метанольного раствора калия гидроксида, что, по-видимому, объясняется

существованием в этаноле наиболее устойчивой формы метронидазола и его пограничным состоянием в 0,1 моль/л метанольном растворе калия гидроксида.

Список литературы

1. Михайлов, И. Б. Клиническая фармакология: учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших учебных заведений: изд. 2-е, перераб. и доп. / И. Б. Михайлов. – Санкт-Петербург: Фолиант. – 2000. – 524 с.
2. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2012. – 2320 с.
3. Cina, S. J. Sudden death due to metronidazole – ethanol interaction / S. J. Cina, R. A. Russell, S. E. Conradi // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 1996. – V. 17. – P. 343 – 346.
4. Edwards, D. I. Mechanisms of selective toxicity of metronidazole and other nitroimidazole drugs / D. I. Edwards // Br. J. Vener. Dis. – 1980. – V. 56 (5). – P. 285 – 290.
5. Moreno, S. N. Mechanism of toxicity of nitrocompounds used in the chemotherapy of trichomoniasis / S. N. Moreno, R. Docampo // Environ. Health Perspect. – 1985. – V. 64. – P. 199 – 208.
6. Cohen-Wolkowicz, M. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay of six antimicrobials in plasma for pharmacokinetic studies in premature infants // M. Cohen-Wolkowicz, N. R. White, A. Bridges, D. K. Benjamin, A. D. M. Kashubab // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci. – 2011. – V. 879 (30). – P. 3497 – 3506.
7. Agudelo, M. Therapeutic equivalence requires pharmaceutical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic identities: true bioequivalence of a generic product of intravenous metronidazole / M. Agudelo, O. Vesga // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – V. 56 (5). – P. 2659 – 2665.
8. Методы изолирования кетотифена из тканей печени / Ю. А. Мирошниченко, Л. Ю. Клименко, В. В. Болотов, Э. Ю. Ахмедов // Фармация Казахстана. – 2013. – №7. – С. 41 – 44.
9. Бондарь, В. С. Изолирование клопидогреля и его метаболита из биологических жидкостей / В. С. Бондарь, Л. С. Аносова, З. В. Шовковая // Фармация Казахстана. – 2013. – №9. – С. 59 – 60.
10. Бондарь, В. С. Сравнительная оценка методов изолирования дифенина из биологического материала / В. С. Бондарь, А. В. Багуля // Фармация Казахстана. – 2013. – №10. – С. 32 – 35.
11. Klimenko, L. Yu. Approaches to determination of precision for UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis / L. Yu. Klimenko, S. M. Trut, O. Ye. Mykytenko //

Фармация Казахстана. – 2014. – №3. – С. 43 – 50.

12. Determination of accuracy when validating UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis / L. Yu. Klimenko, S. M. Trut, G. P. Petyunin, T. A. Kostina // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – №2 (29). – С. 56 – 67.
13. Критерии приемлемости линейной зависимости при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения в судебно-токсикологическом анализе / Л. Ю. Клименко, Г. П. Петюнин, С. Н. Трут, В. П. Мороз // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 38 – 45.
14. Дерффель, К. Статистика в аналитической химии: пер. с нем. / К. Дерффель. – М.: Мир, 1994. – 268 с.