

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

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

- Пац, И.Ф. Балеико // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1 (29). – С. 89–90.
9. Скальная, М.Г. Оборот насвая в России [Текст] / М.Г. Скальная, А.Е. Коваленко, Д.А. Кардонский, А.А. Еганов, А.В. Белов // Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т. 11. – № 3 – 4. – С. 23–26.
10. Технический регламент на табачную продукцию: федер. закон от 22 декабря 2008 г. N 268-ФЗ [принят ГД ФС РФ 03. 12. 2008] // Консультант Плюс: комп. справ. правовая система [Электронный ресурс] / Компания "Консультант Плюс". - Электрон. дан. - [М.]. - URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=82841> (дата обращения: 06.02.2014)

**ВАЛИДАЦИЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК  
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
В СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ:  
ЛИНЕЙНОСТЬ И ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ**

*Трут С. Н., Клименко Л. Ю.*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина*

Для валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения для судебно-токсикологического анализа предложено использовать нормализованные координаты (т. е. переход от уравнения вида  $A_i = b_1 \cdot C_i + a_1$  к уравнению вида  $Y_i = b_2 \cdot X_i + a_2$ ), преимущество использования которых широко освещено [1] – валидационные характеристики, полученные в нормализованных координатах, не зависят от специфики конкретного анализита и легче поддаются регламентации. В нашем случае выражения для нормализованных координат будут иметь вид:

$$\begin{aligned} X_i &= \frac{C_i}{C_{st}} \cdot 100\%, & C_{st} &= C_{reference}; \\ Y_i &= \frac{A_i}{A_{st}} \cdot 100\%, & A_{st} &= \frac{A_{reference} \cdot R}{100}. \end{aligned} \quad (1)$$

Т. е. для нормализации полученных экспериментальных данных используется раствор сравнения с концентрацией анализита ( $C_{reference}$ ), соответствующей его концентрации в конечном спектрофотометрируемом растворе при условии нулевых потерь для точки 100% в нормализованных координатах; оптическая плотность такого раствора сравнения ( $A_{reference}$ ) корректируется на величину recovery  $R$ , полученную на предварительном этапе валидации [2], и используется для нормализации значений

оптической плотности. Такой подход необходим для уменьшения влияния систематической ошибки, вносимой компонентами blank-пробы, значимость которой была показана на предварительном этапе валидации [3].

За 100% в нормализованных координатах мы предлагаем принимать среднюю токсическую либо летальную концентрацию аналита в биологической жидкости. При этом необходимо иметь в виду, что диапазон токсических и летальных концентраций аналита в биологических жидкостях может быть достаточно широким, более того, чаще фиксируются концентрации более низкие, чем соответствующие средние [4]. С другой стороны, УФ-спектрофотометрические методики не могут обеспечить возможность надежного количественного определения аналита в диапазоне концентраций, отличающихся более, чем на порядок [5]. Поэтому целесообразно выбрать диапазон применения УФ-спектрофотометрической методики таким образом, чтобы точка 100% находилась ближе к его верхней границе, а оптическая плотность конечного спектрофотометрируемого раствора, соответствующая данной точке, в идеальных условиях составляла 0,7 – 0,9. Учитывая изложенные ранее [3] рассуждения относительно величины минимальной оптической плотности, нижняя граница диапазона применения методики будет соответствовать точке 25% в нормализованных координатах.

В свою очередь верхнюю точку аналитического диапазона методики можно принять равной 125% (в случае работы с анализируемыми образцами с более высокими концентрациями можно использовать разведение проб для получения значений оптической плотности, попадающих в диапазон применения методики). В том случае, если предполагается проводить анализ методом добавок, диапазон применения методики нужно расширить в верхней его части до 150% или 175%.

Предложенные диапазоны применения методики позволяют равномерно расположить внутри них концентрационные уровни с шагом 25% – использование постоянного шага 25% независимо от выбранного диапазона применения позволит динамически добавлять либо отбрасывать концентрационные уровни – в соответствии с получаемыми экспериментальными данными и поставленными целями, т. е. в случае принятия решения об изменении диапазона не нужно менять положение точек внутри него и выполнять заново эксперимент, а это, в свою очередь, существенно сократит затраты времени и труда.

Для определения количества параллельных экспериментов для каждого концентрационного уровня с учетом [6] можно предложить следующий подход: оценить приемлемость сходимости значений  $A_{sample}$ , используемых для построения калибровочной кривой, – относительная неопределенность сходимости значений оптической плотности,

полученных в параллельных опытах,  $\Delta_{A_{nom},r}$  (по отношению к номинальному значению оптической плотности [3]) не должна превышать максимально допустимую неопределенность калибровки  $\Delta_{cal}$ , т. е. в соответствии с [1]:

$$\Delta_{A_{nom},r}(sample) \leq \max \Delta_{cal} = \max \Delta_{As} / \sqrt{2}. \quad (2)$$

Так как  $\Delta_{A_{nom},r}(sample) = t(95\%, n-1) \cdot s_{nom,r}(sample) / \sqrt{n}$ , получаем требование к  $s_{nom,r}$ :

$$s_{nom,r}(sample) \leq \max s_{nom,r} = 0,707 \cdot \max \Delta_{As} \cdot \sqrt{n} / t(95\%, n-1). \quad (3)$$

Т. е. после выполнения трех параллельных экспериментов для каждого концентрационного уровня необходимо рассчитать  $s_{nom,r}$ , оценить его приемлемость и принять решение о необходимости либо отсутствии необходимости в проведении дополнительной серии/последовательности опытов.

Мы предлагаем проводить исследования для трех параллельных последовательностей/гип, каждая из которых состоит из 5 – 7 образцов биологической матрицы, полученной из одного источника, т. е. для анализа каждой последовательности используется свой источник биологической матрицы. Анализ последовательностей мы рекомендуем выполнять в разные дни (один день – одна последовательность). Такой подход позволит избежать необходимости хранить образцы биологической матрицы, даст возможность оценить влияние количества анализата (в случае определения параметров прямой для каждой последовательности отдельно) и смены матрицы (в случае определения параметров прямой по средним значениям, полученным в нескольких последовательностях) на параметры линейной зависимости.

Для формирования критериев приемлемости полученных линейных зависимостей при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения для судебно-токсикологического анализа мы предлагаем опираться на подходы к валидации аналитических методик в варианте метода калибровочного графика, изложенные в [6]. Выбор метода калибровочного графика продиктован преимущественным ориентированием международных руководств на работу именно этим методом.

Согласно [6] полная неопределенность результатов анализа  $\Delta_{As}$  для метода калибровочного графика определяется несколькими факторами, среди которых главными являются:

- неопределенность, связанная с калибровочной прямой,  $\Delta_{cal}$ :

$$\Delta_{cal} = t(95\%, g-2) \cdot RSD_0; \quad (4)$$

величина  $\Delta_{cal}$  не должна превышать максимально допустимую неопределенность калибровки  $\max \Delta_{cal}$ ; отсюда можно получить

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

требования к  $RSD_0$ :

$$RSD_0 \leq \max RSD_0 = \max \Delta_{cal} / t(95\%, g - 2); \quad (5)$$

- неопределенность, связанная непосредственно с испытуемым образцом,  $\Delta_{sample}$ .

Поэтому полную неопределенность методики можно записать в виде [6]:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{cal}^2 + \Delta_{sample}^2} \leq \max \Delta_{As} = 20\%. \quad (6)$$

В работе [6] для нормирования величин  $\Delta_{cal}$  и  $\Delta_{sample}$  предложен подход, основанный на предположении их равенства, т. е.:

$$\max \Delta_{cal} = \max \Delta_{sample}. \quad (7)$$

Тогда:

$$\max \Delta_{cal} = \max \Delta_{sample} \leq \max \Delta_{As} / \sqrt{2} = 0,707 \cdot \max \Delta_{As}, \quad (8)$$

$$RSD_0 \leq \max RSD_0 = 0,707 \cdot \max \Delta_{As} / t(95\%, g - 2), \quad (9)$$

Определив диапазон применения методики, мы можем рассчитать  $RSD_{range}$  [1]:

$$RSD_{range} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^g (X_i - \bar{X})^2}{g - 1}}, \quad (10)$$

и, подставив полученные значения  $RSD_{range}$  и  $RSD_0$  в формулу [1]:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{RSD_0^2}{RSD_{range}^2}}, \quad (11)$$

получить требования к величине коэффициента корреляции  $R_c$ .

Разработку методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях на первом этапе проводят на модельных растворах (без матрицы) – строят линейную зависимость, рассчитывают параметры линейности и т. д. Этот процесс также должен быть каким-то образом регламентирован, и должны быть выработаны критерии приемлемости линейной зависимости, полученной с использованием модельных растворов.

Что касается непосредственно процедуры подтверждения линейности по модельным растворам, то она должна быть максимально приближена к таковой для калибровочных образцов с использованием матрицы.

Неопределенность, связанная с калибровочной прямой,  $\Delta_{cal}$  для методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях определяется:

- неопределенностью, связанной с процедурой пробоподготовки калибровочных образцов,  $\Delta_{calibrator\ preparation}$ ;
- неопределенностью, связанной с отклонениями от линейности

калибровочной прямой, построенной по модельным растворам,  $\Delta_{cal}^{model}$ :

$$\Delta_{cal}^{model} = t(95\%, g - 2) \cdot RSD_0^{model}; \quad (12)$$

величина  $\Delta_{cal}^{model}$  не должна превышать максимально допустимую неопределенность калибровки по модельным растворам  $\max \Delta_{cal}^{model}$ ; отсюда можно получить требования к  $RSD_0^{model}$ :

$$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model} = \max \Delta_{cal}^{model} / t(95\%, g - 2). \quad (13)$$

Поэтому полную неопределенность, связанную с калибровочной прямой,  $\Delta_{cal}$  можно записать в виде [6]:

$$\Delta_{cal} = \sqrt{(\Delta_{cal}^{model})^2 + \Delta_{calibrator\ preparation}^2} \leq \max \Delta_{cal}. \quad (14)$$

Для нормирования величины  $\Delta_{cal}^{model}$  можно предложить 2 подхода:

*Подход 1:* неопределенность, связанная с процедурой пробоподготовки калибровочных образцов, равна неопределенности калибровочной прямой, построенной по модельным растворам, т. е.:

$$\max \Delta_{cal}^{model} = \max \Delta_{calibrator\ preparation}. \quad (15)$$

Тогда:

$$\max \Delta_{cal}^{model} = \max \Delta_{calibrator\ preparation} \leq \max \Delta_{cal} / \sqrt{2} = 0,707 \cdot \max \Delta_{cal}, \quad (16)$$

$$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model} = 0,707 \cdot \max \Delta_{cal} / t(95\%, g - 2). \quad (17)$$

*Подход 2:* неопределенность калибровочной прямой, построенной по модельным растворам, незначима по сравнению с общей неопределенностью калибровочной прямой, т. е.:

$$\Delta_{cal}^{model} \leq \max \Delta_{cal}^{model} = 0,32 \cdot \max \Delta_{cal}, \quad (18)$$

$$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model} = 0,32 \cdot \max \Delta_{cal} / t(95\%, g - 2). \quad (19)$$

Определив диапазон применения методики, рассчитав  $RSD_{range}$  и воспользовавшись формулой (11) мы можем получить требования к величине коэффициента корреляции  $R_c^{model}$  для обоих подходов.

Таким образом, нами предложены процедура подтверждения, критерии и порядок оценки приемлемости линейности УФ-спектрофотометрических методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях, применяемых в судебно-токсикологическом анализе.

### Список литературы

1. Гризодуб, А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества



- лекарственных средств: в 3 т. / под редакцией чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Харьков: НТМТ, 2011. – Т. 3. – 520 с.
2. Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: recovery / L. Yu. Klimenko, S. M. Trut, G. P. Petyunin, I. M. Ivanchuk // Фармация Казахстана. – 2013. – №12. – С. 42 – 48.
  3. Модификация и валидация УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови: специфичность /селективность / Л. Ю. Клименко, С. Н. Трут, Г. П. Петюнин, И. М. Иванчук // Укр. журн. клін. та лаборатор. медицини. – 2013. – Т. 8, №4. – С. 191 – 199.
  4. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4<sup>th</sup> ed. Edited by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. London, Chicago, Pharmaceutical Press, 2011. 2609 p.
  5. Гризодуб, А. И. Применение спектрофотометрии в видимой и УФ-областях спектра в контроле качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / под редакцией чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Харьков: НТМТ, 2011. – Т. 1. – 464 с.
  6. Гризодуб, А. И. Стандартизованная процедура валидации методик атомно-абсорбционного количественного определения лекарственных средств в варианте калибровочного графика / А. И. Гризодуб, О. Л. Левашова, Г. И. Борщевский // Фармаком. – 2011. – №4. – С. 5 – 26.

## **ВЫЯВЛЕНИЕ МАРКЁРОВ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИМИМЕТИКА АВ-PINACA В МОЧЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ КУРИТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ**

*Шабров В.Н., Шитов Л.Н., Джурко Ю.А.*

*ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»*

*Минздрава России*

*ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница»*

Синтетические каннабимиметики в настоящее время занимают одну из ведущих позиций в структуре немедицинского потребления наркотических средств и психотропных веществ. Первый квартал 2014 года характеризовался высоким уровнем выявляемости маркёров каннабимиметика АВ-PINACA в моче потребителей курительных смесей, задержанных на территории Ярославской области.

В качестве маркёров потребления АВ-PINACA рассматриваются его метаболит – N-[1-карбокси-2-метилпропил]-1-пентил-1Н-индазол-3-

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