

- веществ из водных сред. Дис. докт. хим. наук. – Москва : Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, 2011. 271с.
10. Бехтерев В. Н., Гаврилова С. Н., Маслаков И. В. // Судебно-медицинская экспертиза. 2007. № 2. С. 32–3.
11. Бехтерев В. Н., Гаврилова С. Н., Козина Е. П., Маслаков И. В. // Судебно-медицинская экспертиза. 2010. № 5. С. 22–24.
12. Краснова Р. Р. Методы обнаружения и определения бензодиазепинов в биологическом материале. Практическое пособие. М. : МЗ РФ, РЦ судебно-медицинской экспертизы, 2000, 119с.
13. Швайкова М. Д. Токсикологическая химия. – М. : Медицина, 1975. – 376с.
14. Сергеев Г. Б. Криохимия / Г. Б. Сергеев, В. А. Батюк. М. : Химия, 1978. 296 с.
15. Бехтерев В. Н. // Журнал аналитической химии. 2008. Т.63. № 10. С. 1045–1049.
16. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 5560 D. Gas Chromatographic Method / 21-ad., USA-EPA. P. 5-59 – 5-61.
17. Вода: структура, состояние, сольватация. Достижения последних лет. / (Кесслер М. Ю., Петренко В. Е., Лященко А. К. и др.). Отв. ред. А. М. Кутепов. М. : Наука, 2003. 404 с.
18. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ. М. : Химия, 1977. 200 с.
19. Yoshida M., Akane A. // Anal. Chem. 1999, V. 71, p. 1918–1921.

Р. С. Голубев, Е. Н. Люст

## **ВЫБОР УСЛОВИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕГАБАЛИНА МЕТОДОМ ГХ-МС ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

*кафедра токсикологической химии ГБОУ ВПО  
«Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Минздрава России, г. Пермь*

**Введение.** Прегабалин («Лирика®») – (3S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота, молекулярная масса – 159,2; противосудорожное средство, выпускается в капсулах по 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг.

Основное применение препарата в медицине – лечение эпилепсии; купирование абстинентного синдрома у людей, страдающих алкогольной зависимостью; лечение пациентов с нарушениями ночного сна, вызванными отменой транквилизаторов бензодиазепинового ряда после их длительного приема. Также была отмечена хорошая переносимость препарата в случаях комбинированной терапии при психических заболеваниях. Однако уже на стадии клинических исследований при лечении абстинентного синдрома было отмечено эйфоризирующее действие у больных, злоупотребляющих седативными средствами, включая алкоголь [1, 7].

Первый случай злоупотребления прегабалином был зафиксирован в 2008 году в Швеции. В течение года количество случаев возросло до 4, а в 2009 г. – 16. При анализе данных выявлено, что средний возраст пациентов составлял 29 лет, дозировки препарата составляли в среднем по 1 г прегабалина в сутки; 6 случаев были расценены как злоупотребление. Встречались единичные случаи введения водного раствора препарата парентерально или вдыхания содержимого капсул прегабалина. Несколько случаев классифицировались как интоксикация. Эффекты при этом описывались самими пациентами как схожие с «приходом от бензодиазепиновых транквилизаторов или амитриптилина». Отмечен 1 случай патологического опьянения при применении прегабалина для потенцирования действия алкоголя. Также в одном случае была описана лекарственная зависимость от препарата. В практике отделения терапии больных наркоманиями и алкоголизмом ФГБУ «ГНЦССП им. В. П. Сербского» наблюдались случаи самостоятельного употребления прегабалина с целью купирования абстинентного синдрома. Доза при этом превышала 900 мг в сутки. Также был зафиксирован случай полинаркоманической зависимости от прегабалина и курительных смесей Spice. [3–6, 8, 9].

Из основных побочных эффектов отмечают: головокружение, сонливость, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки, эйфория, снижение либидо. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с лекарственной зависимостью в анамнезе.

Прегабалин подвергается незначительному метаболизму (в виде метаболитов выводится менее 2 % дозы); экскреция, в основном, осуществляется почками в нативном виде [7].

Разработка методик химико-токсикологического исследования с учетом физико-химических свойств вещества является необходимым условием достоверного определения прегабалина в анализируе-

мых объектах. Наиболее достоверные результаты анализа получают с помощью метода хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). К преимуществам данного метода можно отнести высокую чувствительность, возможность прямого анализа сложных смесей органических соединений, сочетание качественного и количественного анализа из одной пробы [2].

**Материалы и методы.** Исследования проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C (Agilent Technologies (USA)). Подвижная фаза – гелий. Колонка: высокоэффективная капиллярная кварцевая колонка HP-5ms фирмы Agilent Technologies, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки неподвижной фазы (5-фенил/95 диметил-полисилоксан) 0,25 мкм, диапазон температур термостата колонки от 40 до 320 °С; детектор – квадрупольный масс-спектрометр. Ионизация осуществляется методом электронного удара (70 eV). Программно-аппаратный комплекс хроматографа включает в себя базу данных NIST® 2008 и другие доступные источники хромато-масс-спектрометрических характеристик веществ.

Объект исследования: рабочий стандартный образец прегабалина (1,5 мг/мл), путем разведения PCO прегабалина готовили растворы с концентрацией 1,0; 0,75; 0,50; 0,25 мг/мл. Для выбора внутреннего стандарта исследованы растворы дифениламина 1 мг/мл и метилстеарата 1 мг/мл.

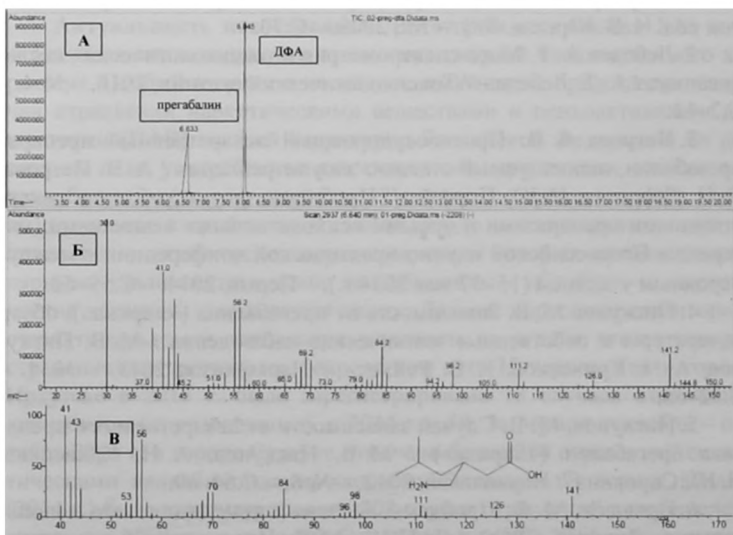
**Результаты исследований.** В результате экспериментов нами выбраны следующие условия хроматографического определения прегабалина: температурный режим: испаритель – 280 °С, колонка – начальная 100 °С с выдержкой 2 мин., далее прогрев со 100 до 290 °С со скоростью 20 °С/мин с выдержкой 9 мин., интерфейс – 290 °С; ионизация – электронным ударом (70 eV), сканирование по полному ионному току в диапазоне 30–550 а.е.м.; объем вводимой пробы – 1 мкл в режиме без деления потока.

В данных хроматографических условиях время анализа составило 20,50 мин., абсолютное время удерживания для прегабалина составило – 6,60 мин., для ДФА – 8,00 мин., для метилстеарата – 10,52 мин. Помимо времени удерживания для идентификации прегабалина получали масс-спектр, характеристики которого совпадают с данными базы NIST® 2008. Хроматограмма и масс-спектр PCO прегабалина представлены на рисунке.

Соблюдается линейность между площадью пика прегабалина и его концентрацией в растворе в интервале концентраций 0,25 – 1,5 мг/мл. Уравнение градуировочного графика:

$$S = 10^7 * C (R^2 = 0,9987).$$

В процессе анализа установлено, что при детекции прегабалина обнаруживается только часть молекулы. Отсутствие молекулярного иона  $M^+$ , который соотносится с молекулярной массой соединения ( $M.m.-1$ ), возможно, свидетельствует об изменении структуры прегабалина ( $M'$ ) в условиях анализа с отщеплением цепочки  $-H_2-NH_2$ .



**Рис. 1.** А – Хроматограмма рабочего стандартного образца прегабалина; Б – масс-спектр прегабалина; В – масс-спектр базы данных NIST® 2008

## **Выводы.**

1. Выбраны условия хроматографического определения прегабалина, время удерживания прегабалина в данных условиях – 6,60 мин.
2. Для рабочего стандартного образца прегабалина установлены следующие характеристические ионы – 41, 56, 84, 141.
3. В качестве внутреннего стандарта допустимо применять раствор дифениламина, время удерживания которого в данных хроматографических условиях составило 8,80 мин.

## **Использованная литература**

1. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. изд. / под ред. Н. В. Юргеля. Т. 1. – М., 2008. – С.70.
2. Лебедев А. Т. Масс-спектрометрия в токсикологических исследованиях / А. Т. Лебедев // Токсикологический вестник, 2010. – № 4. – С.2–12.
3. Петрова А. В. Противосудорожный лекарственный препарат прегабалин, используемый с целью злоупотребления / А. В. Петрова, О. Н. Дворская, Н. Ю. Порсева // Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (15–17 мая 2014 г.). – Пермь, 2014. – С.59–62.
4. Пискунов М. В. Зависимость от прегабалина («лирика»): обзор литературы и собственные клинические наблюдения / М. В. Пискунов, А. Н. Кривенков, Н. В. Рейхель // Наркология, 2013. – № 4. – С.52–55.
5. Пискунов, М. В. Случай зависимости от лекарственного препарата прегабалин («лирика») / М. В. Пискунов, А. Н. Кривенков, Н. Ю. Сорокина // Наркология, 2012. – № 6. – С.64–69.
6. Правдюк, М. Ф. Проблемы анализа и немедицинского использования «Лирики» в РСО-АЛАНИЯ / М. Ф. Правдюк // Сборник тезисов конференции АСТЕ'2013, Москва, 27–28 ноября 2013 г. – С.80.
7. Прегабалин – Рихтер. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
8. Тетенова, Е. Ю. Злоупотребление прегабалином: предварительная информация и обзор свидетельств / Е. Ю. Тетенова, А. В. Надеждин, А. Ю. Колгашкин // Наркология, 2012. – № 7. – С.79–81.
9. Moffat, A.C. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons [Electronic Edition] A.C. Moffat, M.D. Osselton, B. Widdop. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – P.1951.