

Zneužívání přípravku Efedrina Arena[®] 50 mg comprimate z hlediska nelegální výroby metamfetaminu

The Misuse of the Product Efedrina Arena[®] 50 mg Comprimate Tablets for the Illegal Production of Methamphetamine

TOMÁŠ KRATINA,¹ HANA TOŠNAROVÁ,² MIROSLAV HRACHOVEC³

Abstrakt

Počátkem roku 2021 se policisté na území České republiky začali ve značné míře setkávat s rumunským produktem Efedrina Arena[®] 50 mg comprimate, obsahující 50 mg efedrinu v jedné tabletě. Deklarované léčivo zaujalo bezpečnostní složky především nestandardně distribuovaným objemem v podobě 1500 ks tablet v jednom bezblistrovém balení. Expertní zkoumání i zpracované analýzy prokázaly snadnou a vysokou extrahovatelnost účinné látky z Efedriny Areny. Toho je dosahováno především díky dobré rozpustnosti ve vodě a absenci dalších pomocných léčivých látek a excipientů, které extrakci naopak znesnadňují. Vyhodnocením známých faktorů jsou argumentovány a ověřeny hypotézy, že existence produktu Efedrina Arena byla primárně předurčena především jako ideální zdroj prekurzoru (efedrinu) pro nelegální výrobu metamfetaminu.

Klíčová slova

Efedrina arena, chemický prekurzor pro výrobu návykových látek, pseudoefedrin, výtěžnost, metamfetamin, excipienty

Abstract

At the beginning of 2021, police officers in the Czech Republic began encountering the Romanian product Efedrina Arena[®] 50 mg comprimate, which contains 50 mg of ephedrine per tablet, in significant amounts. This declared medicine drew attention law enforcements primarily due to its non-standard distribution volume of 1500 tablets in a single non-blister packaging. Expert examinations and processed analyses demonstrated the ease and high extractability of the active ingredient from Efedrina Arena. This is mainly

1 korespondenční autor: pplk. Ing. Tomáš Kratina, Ph.D., MBA. ORCID: 0000-0002-4469-0328. Národní protidrogová centrála SKPV PČR, Oddělení koordinace, vzdělávání a strategie, Strojnická 935/27, poštovní příhrádka 62/NPC, 170 89 Praha 7. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno

2 pplk. Mgr. Hana Tošnarová, Národní protidrogová centrála SKPV PČR, Oddělení koordinace, vzdělávání a strategie, Strojnická 935/27, poštovní příhrádka 62/NPC, 170 89 Praha 7

3 plk. Mgr. Miroslav Hrachovec, MBA, Národní protidrogová centrála SKPV PČR, Oddělení koordinace, vzdělávání a strategie, Strojnická 935/27, poštovní příhrádka 62/NPC, 170 89 Praha 7

achieved due to its good solubility in water and the absence of additional medicinal substances and excipients that would otherwise hinder the extraction process. By evaluating known factors, a hypothesis is presented and verified that the existence of the product Efedrina Arena was primarily predestined as a source of the precursor (ephedrine) for the illegal production of methamphetamine.

Key words

Efedrina arena, chemical drug precursor, pseudoefedrin, extractibility, methamphetamine, excipients

DOI

<http://dx.doi.org/10.37355/fvpk-2024/2-03>

Úvod

Nelegální produkce, distribuce a užívání metamfetaminu zažívá celosvětový růst, včetně regionů, kde historicky byla konzumace stimulantů spíše okrajovou záležitostí [UNODC, 2023]. Metamfetamin je řazen do skupiny psychostimulantů a sympatomimetik a jako zástupce amfetaminových sympatomimetických aminů [Lappin et al., 2019]. V lidském organismu stimuluje centrální nervovou soustavu a vyvolává stavy euforie, zvýšené bdělosti, pocitu příválu energie a zvýšeného sebevědomí [Rusyniak, 2011]. Metamfetamin může být vyráběn pomocí rozličných chemických metod, přičemž pro každou z nich jsou použity rozdílné prekurzory, ať již v podobě klíčových složek, reagens nebo rozpouštědel. Nejčastěji se vyskytující výrobní metody v Evropě spoléhají na efedrin/pseudoefedrin (dále také „E/PSE“) nebo benzylmethylketon (dále také „BMK“) (viz tab. 1) [EUDA, 2023].

Tab.1: Vybrané příklady výrobních metod při výrobě metamfetaminu

Metoda	Podskupiny	Klíčové prekurzory
Efedrin/pseudoefedrin	kys. jodovodíková/červený fosfor	E/PSE, červený fosfor, kys. jodovodíková
	jód/červený fosfor	E/PSE, jód, červený fosfor
	jód/ kyselina fosforená	E/PSE, jód, kys. fosforená
	Birchova metoda	E/PSE, lithium, bezvodý amoniak, sodík
P2P (BMK)	Leuckartova syntéza	fenyl-2-propanon (BMK), kys. mravenčí, methylamin
	metoda reduktivní aminace	fenyl-2-propanon (BMK), amalgamovaný hliník, chlorid rtuťnatý, katalyzátor (PtO ₂)

Zdroj: zpracováno autory

Cíle příspěvku

Účelem předkládaného příspěvku je analýza a objektivní zhodnocení přípravku Efedrina Arena 50 mg comprimate (obsahující efedrin) Národní protidrogovou centrálou SKPV PČR (dále také „NPC“) a jeho komparace s komerčně dostupnými přípravky obsahujícími pseudoefedrin, jehož existence je v kontextu drogové trestné činnosti zcela zjevně jiná, než pro legální humánní terapeutické potřeby. K tomu autoři předkládají výsledky rozborů a komparativní analýzy léčiv, odborných vyjádření, statistik a dalších dokumentů, na základě kterých ověřují a dokládají přijaté hypotézy. Záměrem autorů je také zpracovat materiál, na základě kterého by bylo možné analogicky, u obdobně se objevujících preparátů konstatovat, avšak s ohledem na individuální posouzení konkrétního případu, že slouží pouze jako efektivní zdroj prekurzorů pro výrobu návykových látek.

Efedrin a pseudoefedrin

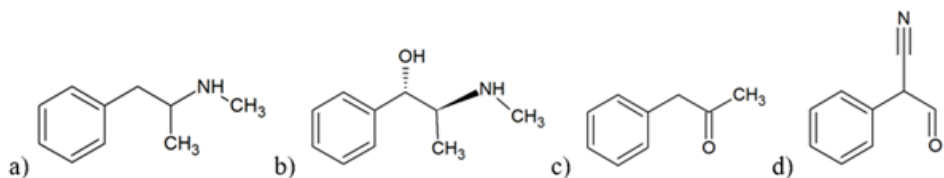
Kromě farmakoterapeutického významu (léčba respiračních onemocnění nebo senné rýmy), při kterých jsou přípravky obsahující E/PSE zpravidla kombinovány s další účinnou složkou (paracetamol, ibuprofen, loratadin) přítomných v léčivech, jsou také masivně zneužívány pro nelegální výrobu metamfetaminu. Podstatná je skutečnost, že efedrin ve formě tablet není na území ČR Státním úřadem pro kontrolu léčiv (dále také „SÚKL“) registrován, tomu tak je pouze v případě pseudoefedrinu. Současně v ČR nejsou registrovány přípravky, které by obsahovaly výlučně pseudoefedrin bez přítomnosti dalších léčivých složek. Substance jako E/PSE jsou považovány za hlavní prekurzory používané při výrobě metamfetaminu v Bulharsku, České republice, Německu, Polsku a na Slovensku [EUDA, 2023]. Výroba založená na E/PSE vede k produkci d-metamfetaminu, vyznačující se oproti racemické nebo L formě vysokou potencí [Liut et al., 2024]. V uvedených zemích je prodej omezen počtem balení (a množstvím tablet) prodávaných pod dohledem lékárníka. V ČR je od 1. 7. 2018 omezen výdej léčiv s obsahem PSE, která mohou být vydávána pouze přes elektronický Registr léčivých přípravků s omezením v maximálním množství 900 mg pseudoefedrinu jedné osobě v období sedmi po sobě jdoucích dnů. Na úrovni EU však neexistuje harmonizovaný přístup a prodej léků obsahujících E/PSE není ve všech členských státech omezen. To vede k fenoménu pašování předmětného druhu léčiv ze zemí s méně přísnými prodejními předpisy do zemí, kde probíhá nelegální výroba metamfetaminu, například do České republiky. Látky E/PSE jsou zařazeny do skupiny prekurzorů omamných a psychotropních látek (Příloha 1, Kategorie 1, Nařízení EP a R o 273/2004 o prekurzorech drog). Existují nejméně dva důvody, proč je efedrin v komerčně produkovaných léčivech nahrazován pseudoefedrinem:

- a) Rostlinný alkaloid efedrin je relativně silný stimulant, způsobující závažné vedlejší účinky (hypertenze, srdeční arytmie, v extrémních případech i mrtvice nebo infarkt) [např. Haller et al., 2000; Limberger et al., 2013]. PSE má sice podobné účinky jako efedrin, ale je obecně považován za bezpečnější a vznik výše uvedených dopadů je méně pravděpodobný. Zároveň se PSE vyznačuje uvolňujícími účinky při ucpaném nosu, ale bez současného vyvolání silného stimulačního účinku jako v případě efedrinu [např. Glowacka et al., 2021].
- b) Efedrin je považován za účinnější prekurzor z hlediska syntézy metamfetaminu než PSE.

Benzylmethylketon (BMK)

BMK (fenyl-2-propanon; P-2-P) je syntetický prekurzor (tedy nikoliv rostlinný alkaloid) užívaný pro syntézu metamfetaminu, ale také amfetaminu, je mezinárodně kontrolovanou látkou. Struktura jeho molekuly vykazuje podobnost s pseudoefedrinem (viz obr. 1). Kolem roku 2011 se v reakci na přísné kontroly BMK začaly objevovat ve velkém množství jeho pré-prekurzory s podobnou chemickou strukturou, kterou lze modifikacemi transformovat na BMK. Jedná se především o APAAN (α -fenylacetoacetonitril), glycidické deriváty BMK, APAA (α -fenylacetoacetát) a MAPA (methyl α -fenylacetoacetát) [Giovanni et al., 2012; Tsujikawa et al. 2022]. Podstatné však je, že při použití výrobní metody založené na BMK jsou E/PSE touto sloučeninou nahrazovány.

Obr. 1: Chemické struktury a) metamfetamin; b) pseudoefedrin; c) BMK; d) APAAN

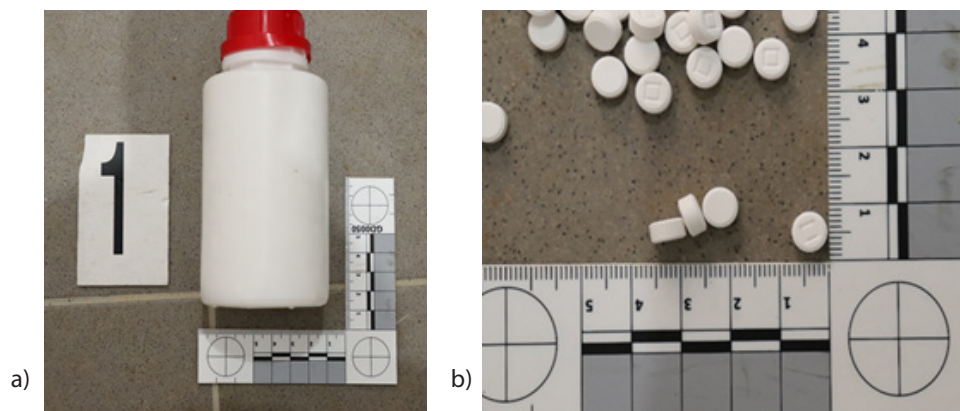


Zdroj: zpracováno autory v programu ChemSketch

Stručná charakteristika produktu Efedrina Arena a jeho první výskyty na území České republiky

Přípravek Efedrina Arena 50 mg comprimata (dále také „EA“) obsahuje hlavní účinnou složku 50 mg efedrinu hydrochloridu v jedné tabletě. Výrobcem byla rumunská společnost Arena Group, s.a. V ČR není přípravek Efedrina Arena SÚKL registrován a nebyl registrován ani ostatními státy Evropské unie. Oficiálně je vyráběn ve dvou variantách - v blistru po 3krát 10 kusech tablet nebo v plastové dóze, obsahující 1500 ks tablet (viz obr. 2). Produkt má na jedné straně ražbu čtverce, opozitní strana je bez symbolu.

Obr. 2: a) Detail plastové dózy obsahující Efedrina Arena; b) detail léčiva identifikovaného jako Efedrina Arena nacházejících se uvnitř dózy



Zdroj: Policie České republiky, NPC

Koncem února 2021 zajistila Celní správa ČR větší množství tablet s obsahem efedrinu, které byly osobami české národnosti převáženy z Polska do České republiky. Jednalo se o cca 19 000 ks tablet rumunského léčiva s názvem Efedrina Arena 50 mg comprimata. Stejně tablety se začaly objevovat od počátku roku 2021 v Libereckém a Moravskoslezském kraji, kde byly realizovány záchyty tohoto léčiva, dovezeného pravděpodobně také z Polska. Z jednotlivých uzavřených kriminálních případů je zcela zřejmé, že dovoz tablet EA, nejčastěji přepravou z Polska do České republiky, byl veden s úmyslem nedovoleného nakládání s těmito látkami, tedy pro neterapeutické účely a jednoznačně směřoval k nedovolené výrobě drog (metamfetaminu).

Stanovení hypotéz o zneužívání Efedriny Areny jako klíčového prekurzoru pro výrobu metamfetaminu

- 1) Snadnost extrakce látek E/PSE z tablet pro další nelegální výrobu metamfetaminu je klíčovým faktorem, na jehož základě je následně určité léčivo zločineckými skupinami preferováno. Vysoká výtěžnost je ovlivněna zejména nízkým počtem nevýznamných excipientů a nulovou přítomností dalších léčivých složek.
- 2) Zločinecké skupiny na území České republiky jsou stabilně největšími výrobci a distributory metamfetaminu na území Evropy, pokrývají domácí spotřebu a současně jsou schopny jej vyvážet do zahraničí [Výroční zpráva NPC, 2023; EUDA, 2023]. O tom svědčí především množství zajištěných nelegálních laboratoří, které se pohybují od roku 2014 konstantně mezi 200 až 260 jednotkami ročně. [Výroční zpráva NPC, 2023].
- 3) Po omezení výdeje léčiv s obsahem pseudoefedrinu na území České republiky roku 2011 na základě vyhlášky vzrostl podíl nelegálního dovozu tohoto léčiva ze zahraničí. Nasycení černého trhu potřebuje stálý dovoz E/PSE, proto se nadále objevuje celá řada takových produktů, mající svůj původ jak v zemích Evropy, tak mimo ni.
- 4) Deklarace produktu pro humánní terapeutické účely je pouze fiktivní, hlavní těžiště zájmu je pouze výroba pro následnou produkci metamfetaminu.

Argumentační obhajoba přijatých hypotéz

Extrakční schopnost produktu EA

Autoři Roman et al. (2024) provedli experiment s výtěžností efedrinu z EA. Extrakce byla provedena mezi vodou a toluenem při pH 14 s následným oddělením toluenové vrstvy a reextrakcí efedrinu do vodného prostředí roztokem kyseliny chlorovodíkové, aby co nejvíce kopírovala postup v nelegálních laboratořích. Výsledek experimentu stanovil, že extrakční výtěžek dosahuje pozoruhodných hodnot ve výši 88,4 % pro čistý hydrochlorid efedrinu.

Dále Roman et al. (2024) uvádějí tři podstatné informace k samotnému procesu extrakce:

- a) Vzhledem k tomu, že neobsahují potahový materiál (zpravidla např. hypromelóza), rozpadají se ve vodě relativně rychle (cca 45 min) a současně nevytváří bobtnající substanci (tablety se k sobě lepí), rovněž odpadá proces jejich mechanického drcení.
- b) Vzhledem k tomu, že tablety oproti jiným komerčním obsahují pouze efedrin hydrochlorid, nikoliv ještě další pomocné léčivé látky (např. ibuprofen), zůstává

celý proces extrakce snadnější a méně náročnější na použité prekurzory, zejména hydroxid sodný.

- c) Tablety EA neobsahují žádné pomocné látky (viz níže), které by bránily separaci toluenové a vodné vrstvy [Roman et al., 2024].

Výtěžnost EA byla komparována se studií provedenou Švejarovou et al. (2014), v níž se autoři zaměřovali na výtěžnost hydrochloridu pseudoefedrinu z léčiv, které jsou, nebo byly na území České republiky zneužívány jako prekurzory k výrobě metamfetaminu [Švejarová et al., 2014]. Výsledky z obou studií jsou přehledně prezentované v Tab. 2. Zcela zřejmě z ní vyplývá, že EA se ukázala z řady důvodů, jež jsou také popisovány v tomto stanovisku, pro extrakci nevhodnější.

Tab. 2: Přehled porovnání výtěžnosti výrobků obsahujících E/PSE

Komerční název výrobku	Deklarovaný obsah E/PSE v mg	Výtěžnost
1) Efedrina Arena	E/ 50	88,4 %
2) Sudafed	PSE/ 60	80,2 %
3) Modafen	PSE/ 30	69,7 %
4) Panadol Plus Grip	PSE/ 30	67,0 %
5) Paralen Plus	PSE/ 30	65,0 %
6) Nurofen Antigrip	PSE/ 30	53,5 %
7) Cirrus	PSE/ 120	40,8 %

Zdroj: Analýza výrobku 1 - Roman et al. 2024; analýza výrobku 2 – 7 Švejarová et al., 2014

Byla provedena komparace léčiv, vyskytujících se na území České republiky (registrované i neregistrované SÚKL) s EA se zaměřením na přítomnost jak dalších léčivých látek, tak excipientů (viz tab. 3, 4)

Význam přítomnosti dalších léčivých látek

- Obsah dalších léčivých látek (v konkrétním případě léčiv obsahujících E/PSE jsou zpravidla součástí látky jako paracetamol, ibuprofen, cetirizin aj.) spočívá především v posílení účinků vlivem synergického efektu.
- Kombinace dvou různých léčivých látek umožňuje lépe cílit na tyto různé mechanismy a poskytnout tak efektivnější léčbu; v některých konkrétních případech mohou dvě nebo více léčivých látek působit na různé aspekty onemocnění nebo symptomů.
- Kombinovaná terapie zahrnuje farmakologický zásah pomocí několika léčiv, která interagují s více cíli a mají potenciál dosáhnout lepší účinnosti anebo alespoň nižší toxicity než monoterapie.
- Kombinace dvou či více léčivých látek umožňuje optimalizovat dávkování. Například pokud jedna látka zvýší účinnost vstřebávání té druhé nebo snižuje rychlost její biotransformace [He et al., 2016; Sun et al., 2016].

Tab. 3: Porovnání léčiv s obsahem E/PSE se zaměřením na přítomnost dalších léčivých složek

Název léčiva	Hmotnost E/PSE (HCl nebo sulfát)	Název druhé /třetí/ léčivé látky	Hmotnost druhé léčivé látky	Počet tablet v 1 balení/ varianty	Druh obalu
GRIPPECTON	PSE 30 mg	ibuprofenum	200 mg	20/12/10	blistr
MODAFEN	PSE 30 mg	ibuprofenum	200 mg	30/24/12/10	blistr
NUROFEN STOPGRIP	PSE 30 mg	ibuprofenum	200 mg	24/12	blistr
PARALEN PLUS	PSE 30 mg	paracetamolom/ extromethorfan hydrobromid	325/15 mg	24/12	blistr
AERINAZE	PSE 120 mg	desloratadin	2,5 mg	20/14/10/ 7/4/2	blistr
CLARINASE REPETABS	PSE 120 mg	loratadin	5 mg	100/50/30/28/ /20/14/10/7	blistr
RINASEK	PSE 60 mg	triprolidin	2,5 mg	10	blistr
SUDAFED Sinus Congestion / Sinus Congestion 12 hour / 24 hour	PSE 30 mg / 120 mg / 240 mg	XX / naproxen sodium (pouze v produktu Sinus 12 hour pressure + pain)	220 mg	16/10	blistr
CIRRUS	PSE 120 mg	cetirizin dihydrochlorid	5 mg	14	blistr
CLARITINE ACTIVE	PSE 120 mg	loratadin	5 mg	10/6	blistr
ACATAR ACTI-TABS	PSE 60 mg	triprolidin	2,5 mg	12/4	blistr
EFEDRINA ARENA	EFEDRIN 50 mg	XX	XX	1500/30	dóza/ blistr

Zdroj: vlastní zpracování

Význam přítomnosti excipientů

Za excipienty jsou považovány takové složky, které již hotové produkty formují, ale z farmaceutického hlediska mají vůči lidskému organismu žádný nebo zanedbatelný účinek. Jsou to inaktivní substance, jejichž význam je však z mnoha důvodů esenciální a jejich účelem je aktivně i pasivně zvyšovat efektivitu léčiv. Současně mohou tvořit až 90 % hmotnostního obsahu léků. Za hlavní přínosy excipientů považujeme: modifikaci absorpce léčiva; regulaci pH; zvýšení hydrofility (a tím zvýšení biodostupnosti); řízení

postupného uvolňování léčivé látky do organismu; stabilitu léčiva a zvýšení odolnosti vůči okolním vlivům, zejména teplotě a oxidaci; udržení lékového tvaru a další [Vadlamudi et al. 2017; Van der Merwe et al., 2020]. V tab. 4 je zpracována komparativní analýza přítomnosti pomocných látek obsažených v různých léčivech objevujících se na území ČR.

Tab. 4: Porovnání léčiv s obsahem E/PSE se zaměřením na přítomnost excipientů. Poznámka: vzhledem ke značenému rozsahu, který by zaplnil konkrétní přehled názvů excipientů, jsou jejich podrobné výčty dostupné na webových stránkách jednotlivých výrobců léčiv nebo je na vyžádání může předložit korespondenční autor.

Název léčiva	Hmotnost E/PSE	Celkový počet excipientů
CLARINASE REPETABS	PSE 120 mg	17
CLARITINE ACTIVE	PSE 120 mg	17
MODAFEN	PSE 30 mg	14
NUROFEN STOPGRIP	PSE 30 mg	14
SUDAFED Sinus Congestion / Sinus Congestion 12 hour / 24 hour	PSE 30 mg / 120 mg / 240 mg	14
CIRRUS	PSE 120 mg	13
PARALEN PLUS	PSE 30 mg	12
AERINAZE	PSE 120 mg	11
GRIPPECTON	PSE 30 mg	11
ACATAR ACTI-TABS	PSE 60 mg	7
RINASEK	PSE 60 mg	4
EFEDRINA ARENA	EFEDRIN 50 mg	3

Zdroj: vlastní zpracování

V této souvislosti zmiňujeme nesrovnalost ze strany deklarace výrobce. V příbalovém letáku (https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_11325_16.01.19.pdf), deklaruje přítomnost pouze jednoho excipientu, a to laktózy. Registrační listina výrobku (není veřejně dostupná) jich uvádí dokonce sedm, avšak odborné vyjádření Kriminálního ústavu stanovilo pouze tři: laktózu, mikrokrystalickou celulózu a mastek. Uvedené látky v zásadě nemají žádný pozitivní pro-terapeutický vliv (viz níže).

- Laktóza slouží jako plnidlo a zlepšuje rozpad lisovaných tablet, což umožní rapidnější uvolnění léčivé látky [Pubchem; Český lékopis, 1997].
- Mikrokrystalická celulóza se vyznačuje vynikající stlačitelností. Kromě toho slouží jako silné suché pojivo, absorbent, plnidlo i jako anti-adherent [Yohana et al. 2020].
- Mastek má funkci objemového činidla [Rowe, 2005].

Dále výrobce na svých stránkách uváděl: *Efedrina Arena je indikována k profylaxi záchvatů bronchiálního astmatu – mírné a středně těžké formy. Avšak tento léčebný postup je již*

mnoho desetiletí překonán a nahrazen látkami působícími selektivně pouze na receptory v průduškách [Drugs.com].

Statistická data k trestné činnosti

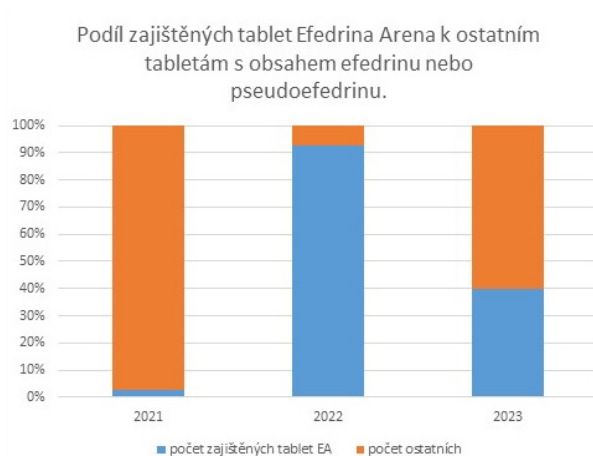
Ze statistických dat vedených na NPC jednoznačně vyplývá, že Efedrina Arena se poprvé na nelegálním trhu začala vyskytovat v roce 2021. Její podíl ke všem ostatním zajištěným tabletám s obsahem E/PSE činil v prvním roce 2,6 % a potvrzena byla ve třech nelegálních laboratořích na syntézu metamfetaminu. Zcela jiná situace byla již v roce 2022, v němž podíl zajištěných tablet EA činil již 92,86 % a dokumentován byl ve dvanácti nelegálních laboratořích. Koncem února roku 2023 došlo v důsledku realizace trestního spisu pod názvem „ARENA“, vedeného na expozituře NPC Ostrava [Výroční zpráva NPC, 2023], k poklesu podílu těchto produktů na 39,87 %, přesto byl jejich výskyt zjištěn ještě v dalších 14 laboratořích (viz tab. 5 a obr. 3).

Tab. 5: Statistické vykazání počtu tablet s obsahem E/PSE použitých k nelegální výrobě metamfetaminu na území České republiky

rok	celkový počet zajištěných tablet obsahujících E/PSE v kusech	z toho Efedrina Arena	podíl	počet nelegálních laboratořích, ve kterých byl zdroj EA
2021	2 919 876	75 936	2,60 %	3
2022	3 854 296	3 579 065	92,86 %	12
2023	2 919 839	1 164 185	39,87 %	14

Zdroj: NPC

Obr. 3: Grafické znázornění podílu zajištěných tablet EA k jiným produktům v období 2021-2023



Zdroj: Policie ČR, NPC

Statistika vedená Kriminalistickým ústavem také potvrzuje výše uvedený trend a podíl zajištěných tablet. V případech, které ústav zkoumal v roce 2022, činil podíl léčiva Efedrina Arena 72 % (90816 ks); Cirrus 7 % (9127 ks); ostatní 21 % (26706 ks). V roce 2023 Efedrina Arena měla podíl 72 % (209529 ks); Cirrus 4 % (11773 ks); a ostatní 24 % (69817 ks). Bylo zahájeno několik trestních řízení, která se týkala nelegálního nakládání s přípravkem EA. Některá z nich vedla i NPC, která v jejich průběhu spolupracovala se zahraničními partnery.

O masivním zneužití produktu EA hovoří také výsledek operace „ARENA“. Jednalo se o mezinárodní policejní akci, na základě které byl ustanoven společný vyšetřovací tým české (zastoupena NPC), rumunské, slovenské a polské policie. Při společné realizaci zúčastněných zemí bylo zadrženo celkem 19 osob a zajištěny 3 tuny efedrinu a 3,3 milionů tablet obsahujících efedrin. Vyšetřování pak prokázalo ve výše uvedeném období prodej a převoz téměř 168,8 milionů tablet obsahujících cca 6,7 tuny efedrinu. Z předmětného množství by bylo možné vyrobit až 5,2 tuny metamfetaminu [Výroční zpráva NPC, 2023].

Právní pohled na Efedrinu Arenu

Další argument nacházíme přímo ve specifikaci prekurzorů a léčebných prostředků. Podle názoru autorů stanoviska nesplňuje EA parametr směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. 2001, L 311, s. 67; Zvl. vyd. 13/27, s. 69), ve znění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004 (Úř. věst. 2004, L 136, s. 34; Zvl. vyd. 13/34, s. 262), ve kterém je, mimo jiné stanoveno: „*uvedená látka*“ *definována jako „jakákoliv látka uvedená v příloze I, která může být použita k nedovolené výrobě omamných nebo psychotropních látek, včetně směsí a přírodních produktů, které tyto látky obsahují, avšak s výjimkou směsí a přírodních produktů, ve kterých jsou uvedené látky obsaženy tak, že tyto uvedené látky nelze snadno použít ani extrahovat snadno dostupnými nebo hospodárnými prostředky, léčivé přípravky [léčivých přípravků] ve smyslu čl. 1 bodu 2 směrnice [2001/83] a veterinární léčivé přípravky [veterinárních léčivých přípravků] ve smyslu čl. 1 bodu 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES [ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků] (Úř. věst. 2001, L 311, s. 1; Zvl. vyd. 13/27, s. 3)“.* Jak vyplývá z ostatních částí předkládaného stanoviska, je EA naopak uzpůsobena pro velice snadnou extrakci efedrinu, což dokládá odborné vyjádření Kriminalistického ústavu. Přestože není Efedrina Arena registrována v ČR jako léčivý přípravek, může být obecně i neregistrované léčivo použito pro léčbu pacientů, pokud jsou splněny podmínky stanovené v § 8 odst. 3 zák. č. 378/2007 Sb., o léčivech. (zejm. „*již je registrováno v cizím státě*“). Avšak, na území ČR nebylo v období 2020–2023 oznámeno žádné předepsání nebo použití lékařem a nebyl nahlášen ani dovoz tohoto přípravku. Balení obsahující 1500 ks tablet, se kterým se bezpečnostní složky prakticky výlučně setkávaly, nesplňuje základní podmínku, a to předepsání pro potřeby jednotlivého pacienta. Vzhledem k dávkování (max. 150 mg/den), by při terapeutickém užití mělo jedno balení s obsahem 1500 ks tablet vystačit jednotlivci na 500 dní, což je z hlediska užití absurdní.

Závěr

Produkt Efedrina Arena® 50 mg comprimate je možné považovat z mnoha důvodů, které jsou popsány výše, jako velice výhodný zdroj prekurzoru efedrinu pro nelegální výrobu

metamfetaminu. Současně se jedná o jediný farmaceutický produkt na území ČR ve formě tablet, který obsahuje efedrin, nikoliv pseudoefedrin.

Z retrospektivního pohledu je evidentní, že se v určitém období na území České republiky vyskytoval přípravek, který se vyznačoval optimálními vlastnostmi, pokud šlo o jeho zneužití k následné nelegální výrobě metamfetaminu. Byla zvažována využitelnost EA pro humánní terapeutické potřeby. Splňuje všechny náležitosti Správné výrobní praxe a byl řádně registrován v Rumunsku. Nicméně proti standardnímu terapeutickému využití hovoří především nulová přítomnost dalších pomocných léčiv, jejichž účelem je urychlovat léčebný proces a také zanedbatelný počet excipientů.

Atribut výtěžnosti, tedy schopnost získat z předmětného přípravku efedrin hydrochlorid, je mimořádně důležitý z hlediska jeho zneužití jako prekurzoru pro výrobu metamfetaminu. Experiment provedený Kriminologickým ústavem prokázal výtěžnost dosahující až 90 %, což je oproti jiným obdobným léčivům dosud nejvyšší výsledek, přesahující jiné až o 40 %. Analyzovaná léčiva obsahují, až na jeden případ (Rinasek), více jak 11 excipientů. Efedrina Arena obsahuje pouze 3 excipienty – mikrokystalickou celulózu, mastek a laktózu. Jejich účel spočívá pouze ve snadné stlačitelnosti tablet při lisování a jako činidlo pro zvětšení objemu. Nebyly zjištěny už žádné další pomocné látky, které by pozitivně ovlivňovaly léčebné vlastnosti tablet. Tablety EA jsou lisované a nejsou ničím potažené, což v rámci velkého balení způsobuje jejich poškozování a rozpadání. Jsou dobře rozpustitelné ve vodě a nepřítomnost např. hypromelózy způsobuje, že se při rozpouštění nelepí k sobě. Z popsaných aspektů je možné usuzovat, že výrobce si nedal s výrobou tablet příliš práce. Chtěl je zejména z ekonomického hlediska velmi levně a příliš mu nezáleželo, zda a jak půjdou lisovat, jestli budou při výrobě prášit, zda tablety nebudou příliš tvrdé nebo se naopak budou lámat, nebo jestli se budou špatně rozpadat v žaludku.

Během procesních úkonů byla na místě činu nelegální výroby metamfetaminu zajišťována balení EA v množství po 1500 ks, ve kterých jsou tablety volně ložené a nejsou fixovány do blistrů. Předmětný způsob balení napomáhá v celém procesu výroby, protože nenutí pachatele složitě získávat jednotlivé tablety z blistrů, ale je možné je snadno odsypat. Navíc nevzniká množství obalového odpadu, jenž může vést k odhalení pachatelů (pro srovnání - 1500 ks tablet z dózy se rovná 50 blistrům, které za sebou pachatel zanechá v případě, že by užíval variantu s 30 tabletami).

Výsledky mezinárodní realizace operace „ARENA“ zcela zřejmě dokládají, že v relativně krátkém časovém období bylo vyrobeno a vyvezeno téměř 168,8 milionů tablet EA obsahujících cca 6,7 tuny efedrinu.

Efedrina Arena není registrována v ČR jako léčivý přípravek. Pokud jsou ale splněny podmínky stanovené v § 8 odst. 3 zák. č. 378/2007 Sb., o léčivech (zejm. ust. „již je registrován v cizím státě“), může být obecně i neregistrované léčivo použito pro léčbu pacientů, pokud je předepsáno lékařem. Avšak, na území ČR nebylo v období 2020-2023 oznámeno žádné předepsání nebo použití lékařem a ani nebyl oficiálně nahlášen dovoz tohoto přípravku. Je třeba také zdůraznit, že v případech Efedriny Areny, tedy balení obsahující 1500 ks tablet, nespĺňuje základní podmínku, a to předepsání pro potřeby jednotlivého pacienta. Přitom, dále, dle ustanovení § 34 zák. č. 272/2013 Sb., o prekurzorech drog, se při činnosti s léčivým přípravkem, který

obsahuje uvedenou látku kategorie 1 (efedrin), postupuje podle zákona upravujícího zacházení s omamnými a psychotropními látkami, tj. dle zák. č. 167/1998 Sb. o návykových látkách. Efedrin je zařazen do skupiny prekurzorů a OPL v příloze 1, Kategorie 1 nařízení EP a R č. 273/2004.

V této souvislosti autoři poukazují na ustanovení § 8 odst. 1, věta první, zák. č. 378/2007 Sb., „Předepisovat, uvádět do oběhu nebo používat při poskytování zdravotních služeb lze pouze registrované humánní léčivé přípravky podle § 25, není-li dále stanoveno jinak.“ Avšak, jak vyplývá z vyjádření SUKL, Efedrina Arena 50 mg comprimate: „Nejedná se o humánní léčivý přípravek registrovaný v ČR“.

Veškeré uvedené argumenty, opírající se o odborná vyjádření, statistiky, analýzy a odborné publikace, vedou autory k odůvodněnému závěru, že stěžejním účelem existence produktu Efedrina Arena® 50 mg comprimate bylo poskytnout zdroj efedrinu hydrochloridu, tedy klíčového prekurzoru pro výrobu metamfetaminu. Dále jsou autoři toho názoru, že v případě jiného léčiva, které by se na českém trhu objevilo a vykazovalo by obdobné znaky, na které je upozorňováno, bude, s ohledem na individuální posouzení, jejich (nelegální) účel stejný, jako v případě Efedriny Areny.

Konflikt zájmů

Autoři prohlašují, že v souvislosti s tímto příspěvkem jsou bez konfliktu zájmů.

Literatura

Český lékopis 1997. Příloha k vyhlášce č. 1/1998 Sb. <https://www.zakonyprolidi.cz/disk/cs/file/1998/1998c001z0001p001.pdf> (accessed Jun. 2, 2024).

DI GIOVANNI, Stefano, Antonio VARRIALE, Vincenzo Manuel MARZULLO, et al., 2012. Determination of benzyl methyl ketone – a commonly used precursor in amphetamine manufacture. *Analytical Methods*. **4**(11). ISSN 1759-9660.

Drugs.com, 2023. Ephedrine. <https://www.drugs.com/monograph/ephedrine.html> (accessed Jun. 2, 2024).

GŁOWACKA, Krystyna a Anna WIELA-HOJEŃSKA, 2021. Pseudoephedrine – Benefits and Risks. *International Journal of Molecular Sciences*. **22**(10). ISSN 1422-0067.

HALLER, Christine A. a Neal L. BENOWITZ, 2000. Adverse Cardiovascular and Central Nervous System Events Associated with Dietary Supplements Containing Ephedra Alkaloids. *New England Journal of Medicine*. **343**(25), 1833-1838. ISSN 0028-4793.

HE, Bing, Cheng LU, Guang ZHENG, Xiaojuan HE, Maolin WANG, Gao CHEN, Ge ZHANG a Aiping LU, 2016. Combination therapeutics in complex diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. **20**(12), 2231-2240. ISSN 1582-1838.

LAPPIN, Julia M. a Grant E. SARA, 2019. Psychostimulant use and the brain. *Addiction*. **114**(11), 2065-2077. ISSN 0965-2140.

LIMBERGER, Renata Pereira, Ana Laura Bemvenuti JACQUES, Gabriela Cristina SCHMITT a Marcelo Dutra ARBO, 2013. Pharmacological Effects of Ephedrine. *Natural Products*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013-05-15, 1217-1237. ISBN 978-3-642-22143-9.

LIUT, Jennifer, Burkhard MADEA, Michael KRÄMER a Alexandra MAAS-GRAMLICH, 2024. Be aware of (R)-methamphetamine: Negative immunoassay versus positive confirmation analysis. *Drug Testing and Analysis*. **16**(4), 392-397. ISSN 1942-7603.

Národní protidrogová centrála. Výroční zpráva 2023. <https://www.policie.cz/clanek/vyrocnizpravy-annual-reports-jahresbericht.aspx> (accessed Jul 25, 2024)

National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 6134, beta-Lactose" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-Lactose>. (accessed Jul. 13, 2023).

ROMAN, Michael, Vít RYND a Tomáš JAN, 2024. Efedrina Arena® - zdroj prekurzoru pro výrobu metamfetaminu. *Drugs & Forensics Bulletin NPC*. **30**(1), 33-37. ISSN 1211-8834.

ROWE, Ray C. et al., 2005. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th ed., American Pharmaceutical Association, ISBN 1582120587.

RUSYNIAK, Daniel E., 2011. Neurologic Manifestations of Chronic Methamphetamine Abuse. *Neurologic Clinics*. **29**(3), 641-655. ISSN 07338619.

SUN, Wei, Philip E. SANDERSON a Wei ZHENG, 2016. Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Drug Discovery Today*. **21**(7), 1189-1195. ISSN 13596446.

ŠVEJCAROVÁ, Soňa, David SÝKORA a Martin KUCHAR, 2015. Stanovení extrakčního výtěžku pseudoefedrinu z léčivých přípravků. *Bulletin Národní protidrogové centrály*. **21**(4), 14-21. ISSN 1211-8834.

The European Union Drugs Agency, 2023. Synthetic stimulants – the current situation in Europe (European Drug Report 2023) https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023/synthetic-stimulants_en (accessed Jul. 17, 2024).

TSUJIKAWA, Kenji, Yuki OKADA, Hiroki SEGAWA, Kenji KUWAYAMA, Tadashi YAMAMURO, Tatsuyuki KANAMORI a Yuko T. IWATA, 2022. Analysis of potential phenylacetone precursors (ethyl 3-oxo-2-phenylbutyrate, methyl 3-oxo-4-phenylbutyrate, and ethyl 3-oxo-4-phenylbutyrate) by gas chromatography/mass spectrometry and their conversion to phenylacetone. *Drug Testing and Analysis*. **14**(3), 439-449. ISSN 1942-7603.

UNODC, World Drug Report 2023 (United Nations publication, 2023). www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html

VADLAMUDI, Manoj Kumar a Sangeetha DHANARAJ, 2017. Significance of excipients to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs in oral solid dosage forms: A Review. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. **263**. ISSN 1757-8981.

VAN DER MERWE, Jannes, Jan STEENEKAMP, Dewald STEYN a Josias HAMMAN, 2020. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*. **12**(5). ISSN 1999-4923.

YOHANA Chaerunisaa, Anis, Sriwidodo SRIWIDODO a Marline ABDASSAH, 2020. Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient. *Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices*. IntechOpen, 2020-2-5. ISBN 978-1-78985-662-0.