

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии

Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ АМФЕТАМИНА

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2016

УДК 543.2:615.212.7(075.8)

ББК 35.66я73

И 44

Учебное пособие обсуждено на методическом совете фармацевтического факультета ИГМУ, рекомендовано к печати и использованию в учебном процессе на кафедре фармацевтической и токсикологической химии, протокол № 1 от 22.09. 2016 г.

Авторы:

Е. А. Илларионова – д-р хим. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России,
И.П. Сыроватский – канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России.

Рецензенты:

Заведующая кафедрой «Фармакогнозии и ботаники» Иркутского государственного медицинского университета, доктор фармацевтических наук, доцент В.М. Мирович.

Заведующая кафедрой «Фармацевтической технологии» Иркутского государственного медицинского университета, кандидат фармацевтических наук, доцент В.В. Гордеева.

Илларионова Е.А.

И 44 Химико-токсикологический анализ производных амфетамина: учебное пособие / Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск : ИГМУ, 2016. – 48 с.

Учебное пособие охватывает раздел токсикологической химии, касающийся определения производных фенилалкиламина (амфетамина) в биологических объектах. В пособии отражены сведения по фармако-токсикокинетическим характеристикам, токсикологии, физико-химическим свойствам наиболее распространенных производных фенилалкиламина (амфетамина) и их метаболитов.

Учебное пособие предназначено для студентов обучающихся по специальности высшего профессионального образования «Медицинская биохимия», дисциплина «Основы токсикологической химии».

УДК 543.2:615.212.7(075.8)

ББК 35.66я73

© Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., 2016
© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Обозначения и сокращения	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Производные амфетамина как наркотические средства	7
Физико-химические свойства.....	12
Токсикокинетика и биотрансформация	13
Методы исследования.....	19
Предварительные пробы.....	19
Подтверждающие методы.....	23
Тестовые задания	40
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	Ошибка! Закладка не определена.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

Бюро СМЭ – бюро судебно-медицинской экспертизы
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЖХ – газожидкостная хроматография
ЛС – лекарственное средство
МС – масс-спектрометрия
НД – нормативная документация
ТСХ – тонкослойная хроматография
ХТА – химико-токсикологический анализ
УФ – ультрафиолетовая область спектра
рН – водородный показатель
ПФИА – поляризационный флюороиммуноанализ
ИФА – иммуноферментный анализ
ЖЖЭ – жидкость-жидкостная экстракция
ТФЭ = твердофазная экстракция
ИК – инфракрасная область спектра
ПВД – пламенно-ионизационный детектор
АФД – азотно-фосфорный детектор
ВЭЖХ/МС – сочетание методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии
ГХ/МС – сочетание методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии

ВВЕДЕНИЕ

Синтетические наркотические средства в последние годы занимают все большее место в незаконном обороте наркотиков на территории России. Значительная часть из них являются производными фенилалкиламина или амфетамина. В литературе эти вещества часто упоминаются под общим названием «амфетамины».

Амфетамины ставят перед международным сообществом целый ряд серьезных проблем, связанных с незаконным употреблением и охраной здоровья населения. Во-первых, эти наркотические средства составляют значительную часть синтетических наркотиков в незаконном обороте на территории Западной Европы. В России количество изымаемых амфетаминов в последние годы растет стремительными темпами. В силу особенностей своего фармакологического действия средства, содержащие амфетамины, наиболее широкое распространение получают среди молодежи на дискотеках и вечеринках, вызывая сильную психическую зависимость и привыкание. Во вторых, производимые нелегально аналоги амфетамина редко подвергаются тестированию фармакологической активности. Поэтому, при их приеме постоянно существует угроза передозировки или серьезных побочных эффектов. В третьих, незаконные производители наркотических средств практически не проверяют свою продукцию на присутствие посторонних загрязняющих веществ и полупродуктов синтеза. В связи с этим, при приеме таких препаратов существует реальная вероятность интоксикации побочными продуктами. В четвертых, как было установлено в последнее время, целый ряд аналогов амфетамина и метамфетамина, в том числе замещенных по бензольному кольцу, оказывают токсическое воздействие на организм человека.

В настоящее время в незаконном обороте наркотиков получили распространение около нескольких десятков производных амфетамина и метафетамина. Наиболее часто из них встречаются следующие: МДА (другое название - “Love Drugs”); МДМА (другие названия - “Ecstasy”, “ХТС”, “Adam”, “ESSENCE”, “Cardillac”); МДЕА (“Eve”, “МДЕ”); ДОМ (“STP”); ПМА; ДМА; ТМА; ДОБ;

ДОХ; МБДБ; БДБ; ДОЭТ; мескалин. Все упомянутые амфетамины внесены в Списки наркотических средств Постоянного комитета по контролю наркотиков.

Амфетамины являются психомоторными стимуляторами, вызывают психическое состояние, характеризующееся обострением чувств и повышенной эмоциональной свободой. Некоторые амфетамины в определенных дозах могут оказывать галлюциногенное и психотропное действие. Принятие препаратов, содержащих амфетамины, вызывает учащенное сердцебиение, приводит к стимуляции дыхания, активизации моторной деятельности, снижению аппетита и потребности во сне, снятию усталости, поднятию настроения.

Длительное употребление препаратов, содержащих амфетамины, приводит к нарушениям сердечной деятельности, кровообращения, повышению агрессивности, вплоть до психозов, а также поражению печени, почек и нервной системы. Кроме того, у потребителей амфетаминов высока склонность к суициду. На сегодняшний день амфетамины в России в медицинской практике не применяются.

Многие вещества из этой группы, относящиеся к психотропным средствам, используются наркоманами как отдельно, так и в комбинации с другими наркотиками, вызывают привыкание, зависимость и часто являются причиной отравлений.

Знание физико-химических свойств рассматриваемой группы токсикантов, поможет проведению методологически правильно построенного химико-токсикологического анализа на всех его стадиях, сделать научно обоснованный выбор объекта анализа, его размерности, соответствующей пробоподготовки, выбора предварительных и подтверждающих методов анализа, количественного определения и правильной интерпретации полученных данных.

ПРОИЗВОДНЫЕ АМФЕТАМИНА КАК НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Наибольшее распространение в незаконном обороте на сегодняшний день получили МДА, МДМА, МДЕА, МБДБ, ДОБ и мескалин. Первым известным наркотическим средством класса амфетаминов был мескалин - основной активный компонент кактуса *Lophophora Williamsii* Lemaire. Аборигены северной Мексики использовали цветки кактуса для снятия усталости, чувства голода, обезболивания. Высушенные верхушки растения носили как амулеты для защиты от опасностей. При помощи мескалина индейцы достигали состояния транса во время религиозных обрядов. Препараты, содержащие мескалин, получили распространение в США и Канаде в начале XX в.

Употребление разовой дозы мескалина 300-500 мг вызывает галлюцинации, приводит к повышению сексуальной активности и обострению чувствительности. Другими эффектами могут быть агрессивность, тревога и чувство беспокойства, неадекватное ощущение пространства и цвета, психотические реакции. Действие препарата начинается, обычно, через час после приема дозы и может продолжаться до двенадцати часов.

Мескалин получают экстракцией из различных частей кактуса *Lophophora Williamsii* Lemaire или синтезируют в лаборатории. Наряду с мескалином, другие алкалоиды *Lophophora Williamsii*, такие как ангалонидин, ангалонин и пеллотин, также вызывают галлюциногенные эффекты. Наибольшее содержание мескалина в цветках, которые имеют окраску коричневого цвета и размер 2,5-5 см в диаметре. Они редко встречаются в незаконном обороте, т.к. имеют очень горький вкус. Поэтому цветки обычно растирают в темно-коричневый порошок и продают в желатиновых капсулах.

Эфедрин получают из растений видов эфедры. Растения эфедра использовались при лихорадке, кашле, а также повышения работоспособности. В незаконном обороте используется продукт окисления эфедрон.

Амфетамин впервые был синтезирован в 1887 г. как аналог эфедрина и получил широкое распространение в медицине в качестве

бронхорасширяющего средства. В 20-30 годы XX века стал использоваться как стимулятор ЦНС, для подавления аппетита, лечения гипокинезии.

Метамфетамин впервые был синтезирован в 1919 году. С немедицинскими целями используется путем внутривенного, внутримышечного, перорального введения.

МДА впервые был синтезирован в 1910 году и является одним из первых синтетических амфетаминов. Широкое распространение в незаконном обороте наркотиков МДА получил в Америке в конце 60-х - начале 70-х гг. и был известен как Mellow Drug (таблетки Меллоу) или Love Drug (таблетки любви). Популярность МДА снизилась после 1973 г. из-за многочисленных смертельных случаев в США и Канаде, которые связывали с употреблением этого вещества. Однако, этот наркотик все еще имеет широкое распространение в ряде европейских стран.

Действие МДА сильно зависит от дозы. При принятии малых доз МДА (менее 80 мг) достигается стимулирующий эффект. Большие дозы (более 150 мг) приводят к галлюциногенным эффектам с искажением визуальных, акустических и тактильных ощущений. В средних дозах (80-150 мг) МДА вызывает психотропные эффекты, проявляющиеся в чувстве расслабленности, прояснении сознания, улучшении настроения, возникновении стремления к общению с людьми, облегчении отношения к себе и прошлому. Доза выше 500 мг является смертельной. Кроме того, МДА снижает аппетит. Практически все препараты, в состав которых входит МДА, встречаются в виде таблеток, содержащих 200-230 мг вещества, и употребляются перорально. Действие препарата начинается через 30-60 мин после приема, и длится 8-12 часов. МДА вызывает психическое привыкание средней силы, при отсутствии физического привыкания.

МДМА впервые был синтезирован в 1914 году. Употребление МДМА расширяет границы и повышает способность восприятия. Потребители МДМА описывают его действие как «отделение души от тела». Средняя разовая доза при приеме перорально составляет около 100 мг. Действие начинается через 30-

60 мин и продолжается 4-6 часов. МДМА вызывает высокую психическую зависимость. В незаконном обороте этот наркотик появился в конце 70-х гг. в виде таблеток, капсул и порошков, содержащих 50-100 мг действующего вещества.

МДЕА впервые синтезировали в 1980 г. Действие МДЕА начинается через полчаса после приема, длится 3-5 часов, а затем медленно ослабевает. Принимаемая доза составляет около 120 мг. Смертельная доза более 500 мг. МДЕА вызывает состояние эйфории, повышение коммуникабельности, в определенных условиях происходит резкая смена настроения от эйфории к депрессии. Вызывает психическую зависимость средней силы.

ДОБ получен в 1967. Оказывает галлюциногенное действие подобное МДА, но по интенсивности действия превосходит МДА примерно в 100 раз. Принимаемая доза составляет около 2 мг. Действие наступает через 1-2 часа, длится, однако, по разным источникам, в течение 18-30 часов. При принятии этого наркотика наблюдается сильный стимулирующий эффект, изменение цветового восприятия окружающего мира и облегченное восприятие собственных проблем; происходит потеря ощущения окружающей действительности, иногда потеря сознания. Смертельная доза равна 30-35 мг. ДОБ является одним из самых сильных наркотических средств и по силе приближается к ЛСД.

МБДБ (иногда называют МДМБА) и БДБ впервые появились в незаконном обороте в начале 90-х годов. По действию напоминают МДМА и МДА, соответственно. МБДБ обладает расслабляющим действием; повышает чувствительность различных органов чувств (слух, зрение, вкус). В настоящее время свойства МБДБ и БДБ мало изучены. МБДБ, БДБ, МДА, МДМА и МДЕА отнесены к классу энтактогенов. Согласно определению энтактогены – это «вещества, производящие чувства внутри нас». Они пробуждают возможность и способность погружаться в самих себя и выявлять собственные проблемы и позитивно их разрешать. Одновременно они повышают коммуникабельность человека.

ДОМ/СТР был первым из производных амфетамина, появившихся в незаконном обороте наркотиков в 1967 г. Этот наркотик впервые появился в США в виде таблеток массой 10 мг под названиями, характеризующими его действие: STR, Serenity (безмятежность), Tranquility (спокойствие), Peace (мир). ДОМ/СТР действует как галлюциноген и обладает активностью в 80-100 раз более высокой, чем мескалин, но в 50-60 раз более низкой, чем ЛСД.

Высокой активностью обладает ДОХ. Этот наркотик появился впервые в незаконном обороте в США в 1972 г., а в Канаде, Австралии и Европе в конце 70-х, начале 80-х гг. Препараты, содержащие ДОХ, встречаются в виде таблеток, порошков и пропитки на бумажных носителях. Обладает активностью близкой к ДОБу. Описываемые ощущения сравнивают с состоянием комфорта в теле, мыслях, появлении галлюцинаций, связанных с цветными картинками и т.д.

Для наиболее активных амфетаминов (ДОБ, ДОХ и ДОМ) распространены средства в виде пропитанных веществом бумажек, аналогичных бумажкам с ЛСД. Остальные наркотики этой группы встречаются в виде порошков, капсул, но прежде всего, в виде таблеток. На таблетках, содержащих МДА, МДМА, МДЕА, МБДБ, как правило, выдавлены различные изображения: корона, птичка, автомобили, голова индейца, гнома, символическое изображение доллара (\$), могут встречаться различные надписи (ADAM, EVE, LOVE) и т.д. Принимают препараты обычно перорально, реже введением внутривенно.

Кроме самих амфетаминов, в состав таблеток могут входить такие вещества как героин, фентермин и флунитразепам.

Часто в таблетках встречаются кофеин, аспирин, парацетамол, альфа-метилбензиламин, эфедрин, хинин, изосафрол (прекурсор для получения некоторых амфетаминов), лидокаин, тестостерон, хлорамфеникол.

В качестве наполнителей для таблеток и порошков, как правило, используют крахмал, лактозу, глюкозу, фруктозу, карбонат кальция, маннит, сорбит и др., а в качестве связующего при таблетировании поливиниловый

спирт. Химические названия амфетаминов, получивших распространение в незаконном обороте, эффективная доза и время действия приведены в таблице 1.

Таблица 1

Эффективная доза и время действия амфетаминов

№ п/п	Вещество	Химическое название	Эффективная доза (мг)	Время действия
1	МДА	3,4-метилendioксиамфетамин	200-230	8-12
2	МДМА	3,4-метилendioксиметамфетамин	80-150	4-6
3	МДЕА/Н-этил МДА	3,4-метилendioксиэтил-амфетамин	100-200	3-5
4	ДОМ/СТР	2,5-диметокси-4-метил-амфетамин	3-10	14-20
5	ПМА	4-метоксиамфетамин	50-80	короткое
6	ДМА	2,5-диметоксиамфетамин	80-160	6-8
7	ТМА	3,4,5-триметоксиамфетамин	100-250	6-8
8	ДОБ	2,5-диметокси-4-бромамфетамин	1-3	18-30
9	ДОХ	2,5-диметокси-4-хлорамфетамин	1,5-3	12-24
10	МБДБ	Н-метил-1-(3,4-метилendioкси-фенил)-2-бутанамин	180-210	4-6
11	БДБ	1-(3,4-метилendioксифенил)-2-бутанамин	150-230	4-8
12	ДОЭТ	2,5-диметокси-4-этиламфетамин	2-6	14-20
13	Мескалин	3,4,5-триметоксифенэтиламин	300-500	10-12

Их структурные формулы и физические свойства приведены в таблице 2.

Фенилалкиламины являются стимуляторами ЦНС, симпатомиметиками, некоторые из них широко используются в медицине (например, эфедрин – α -, β -адреностимулятор, вызывает сужение сосудов, повышает артериальное давление). Считается, что они увеличивают уровень катехоламинов в синаптическом пространстве, блокируя обратный захват норэпинефрина (норадреналина) и допамина пресинаптическими нейронами и высвобождая указанные нейромедиаторы. Амфетамин и метамфетамин ингибируют различные моноаминооксидазы. Установлено, что амфетамины не обладают сродством к допаминным рецепторам и адренорецепторам, но увеличивают высвобождение серотонина, что (по существующей теории) объясняет эффекты этих наркотиков, связанные с поведенческой реакцией. Правовращающие энантиомеры амфетаминов в пять раз более активны как стимуляторы, чем их левовращающие аналоги.

Амфетамины не дают выраженной физической зависимости, но при резком прекращении приема возникает абстиненция: стойкая бессонница, депрессия с идеями самообвинения, иногда с суицидальными тенденциями,

психоз, помрачение сознания, двигательное возбуждение, в некоторых случаях преобладают бредовые идеи преследования, галлюцинации.

Хроническая интоксикация характеризуется выраженной, иногда очень интенсивной, психической зависимостью. Она приводит к общему истощению, заметному снижению массы тела, вегето-сосудистым нарушениям, бессоннице, тахикардии, аритмии, гипертонии, раздражительности, возбудимости, патологическому развитию личности. Длительное применение стимуляторов приводит к снижению интеллекта, заикливанию на несущественных деталях, сужению круга интересов. В последнее время стало увеличиваться количество случаев приема эфедринсодержащих смесей.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Амфетамины являются вещества основного характера. В форме оснований фенилалкиламины (кроме эфедрина) – маслянистые труднолетучие жидкости. Основания амфетаминов растворимы в этаноле, хлороформе и диэтиловом эфире. Основания амфетаминов при взаимодействии с сильными минеральными кислотами (хлористоводородно, серной) образуют соли. В виде солей (гидрохлориды, сульфаты) представляют собой белые или слегка кремовые порошки или кристаллы, легко растворимые в полярных растворителях (в воде) и практически нерастворимые в хлороформе и эфире. Фенилалкиламины обладают оптической активностью. pK_a оснований фенилалкиламинов составляет 9-10.

Таблица 2

Физические свойства, молекулярная масса
и структурные формулы амфетаминов

№	Вещество	Основание (при н.у.)	Гидрохлорид (при н.у.)	Молекулярная масса	Структурная формула
1	МДА	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество, $T_{пл}=183-185^{\circ}\text{C}$	179,2	
2	МДМА	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество, $T_{пл}=147-148^{\circ}\text{C}$	193,2	
3	МДЕА	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество, $T_{пл}=201-202^{\circ}\text{C}$	207,2	
4	ДОМ/СТР	кристаллическое вещество, $T_{пл}=60,5-61^{\circ}\text{C}$	кристаллическое вещество, $T_{пл}=190-191^{\circ}\text{C}$	209,3	
5	ПМА	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество, $T_{пл}=208-209^{\circ}\text{C}$	165,2	
6	ДМА	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество, $T_{пл}=110-113^{\circ}\text{C}$	195,3	
7	ТМА	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество, $T_{пл}=219-220^{\circ}\text{C}$	225,3	
8	ДОБ	кристаллическое вещество, $T_{пл}=63-65^{\circ}\text{C}$	кристаллическое вещество, $T_{пл}=198-199^{\circ}\text{C}$	274,2	
9	ДОХ	нет данных	кристаллическое вещество $T_{пл}=191-193^{\circ}\text{C}^*$	229,8	
10	МБДБ	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество $T_{пл}=155-156^{\circ}\text{C}^*$	207,2	
11	БДБ	бесцветная маслянистая жидкость	кристаллическое вещество $T_{пл}=159-161^{\circ}\text{C}$	193,2	
12	эфедрин	кристаллическое вещество, $T_{пл}=61-61,5^{\circ}\text{C}$	кристаллическое вещество, $T_{пл}=195^{\circ}\text{C}$	180,1	
13	Мескалин	кристаллическое вещество, $T_{пл}=35-36^{\circ}\text{C}$	кристаллическое вещество, $T_{пл}=181^{\circ}\text{C}$	211,3	

ТОКСИКОКИНЕТИКА И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

После орального введения фенилалкиламина быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте и распределяются по органам, хорошо снабжаемым кровью.

Около 70% дозы метамфетамина выводится с мочой за 24 ч. До 45% от дозы выводится как неизменное вещество, до 15% как 4-гидроксиметамфетамин и около 5% как амфетамин – основной активный метаболит. Выделение неизменного вещества зависит от рН мочи, увеличиваясь при кислом значении рН мочи и резко уменьшаясь (до 2%) при щелочных значениях.

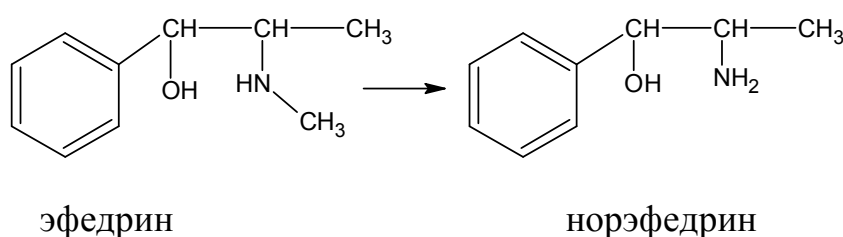
Вещество	Концентрация в плазме, мкг/мл		
	терапевтическая	токсическая	летальная
Амфетамин	0,1	0,2-3,0	До 41,0
Метамфетамин	0,01-0,05	0,1-2,0	До 43,0
Эфедрин	0,035-0,08	0,15-10,0	
Норэфедрин	0,05-0,12	До 50,0	
Эфедрон	-	0,2-30,0	

Амфетамин также быстро абсорбируется после приема внутрь или ректального введения. Его главный метаболический путь — окислительное деаминирование с образованием фенилацетона и бензойной кислоты, которая после конъюгации с глицином дает гиппуровую кислоту. Меньшее значение в метаболизме наркотика имеют реакции ароматического гидроксирования с формированием активного метаболита 4-гидроксиамфетамина, пара-гидроксирование, которое является стереоселективным для (+) - изомера амфетамина, формирование норэфедрина (фенилпропаноламина) и N-окисление. Продукты ароматического гидроксирования и N-окисления выводятся с мочой конъюгированными с серной или глюкуроновой кислотами. Выделение амфетамина, как и метамфетамина зависит от значения рН мочи, значительно увеличиваясь при кислых значениях рН мочи. После приема больших доз, амфетамин обнаруживается в моче в течение нескольких дней. Приблизительно 30% дозы амфетамина выводится в неизменном виде с мочой за 24 ч, а 90% дозы в течение 3-4 дней. Количество амфетамина, выделившегося за 24 часа,

может достигать 74 % дозы в кислой среде и уменьшиться до 1-4% в щелочной, при этом возрастает процент гиппуровой и бензойных кислот (50% дозы) Обычный состав выделившихся метаболитов: гиппуровая кислота – 16-28 %, бензоилглюкуронид – 4%, 4-гидроксиамфетамина – 2-4 %, норэфедрин, конъюгированный 4-гидроксиамфетамин и фенилацетон – 2%. Таким образом, при кислом значении рН максимален выход вещества в неизменном виде с увеличением периода полувыведения, а при щелочном значении рН увеличивается процент метаболитов и снижается период полувыведения. Максимальная концентрация фенилалкиламинов в крови достигается (в среднем) в течение 2-3 ч.

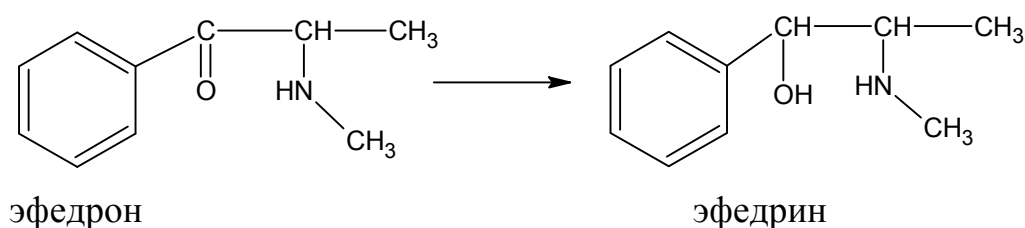
Метаболизм эфедрина

I стадия реакция деметилирования

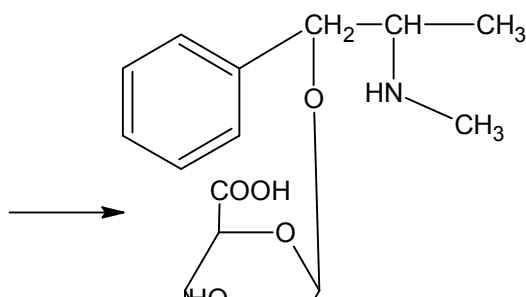


Метаболизм эфедрона

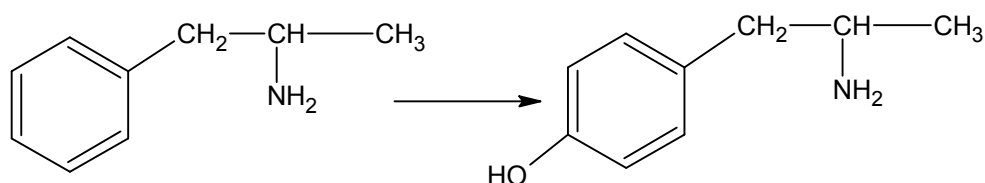
I стадия реакция восстановления



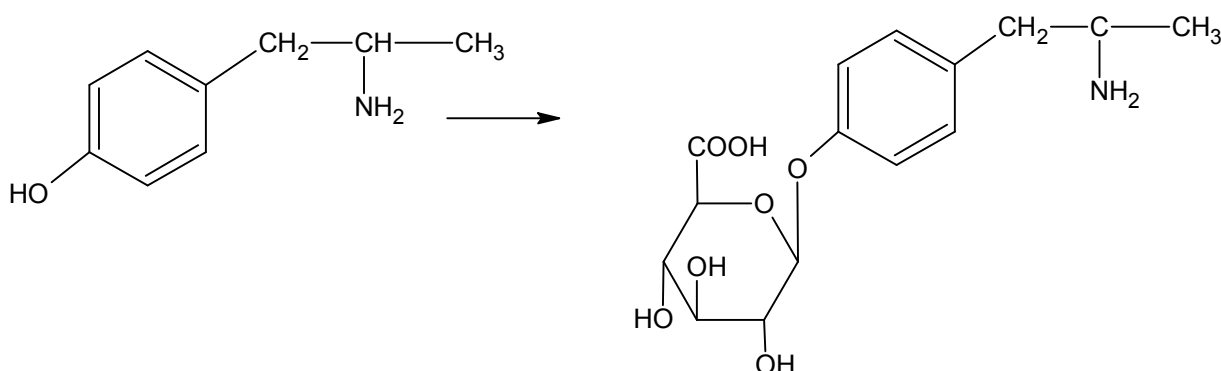
II стадия конъюгация эфедрина с глюкуроновой кислотой



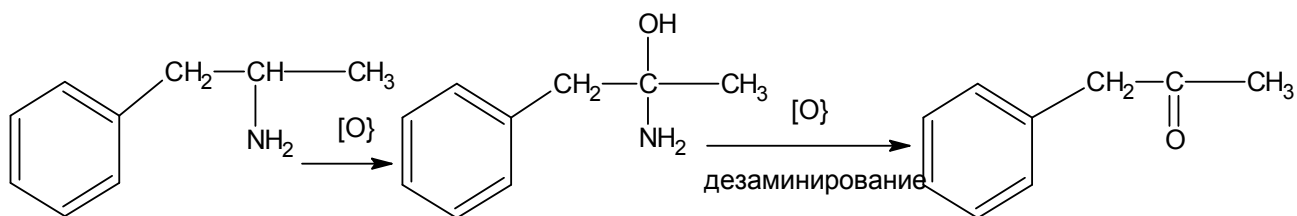
Метаболизм амфетамина
I стадия реакция окисления (гидроксилирования)



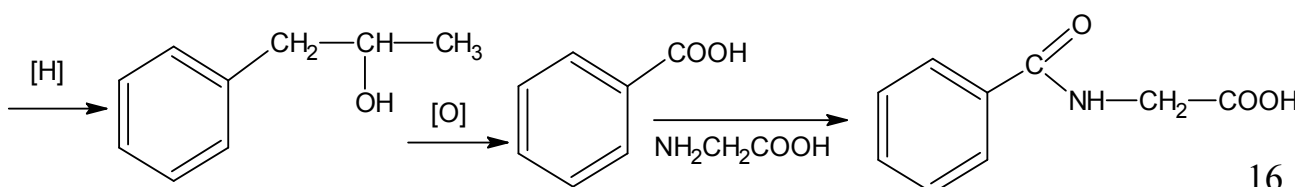
II стадия реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой



Метаболизм амфетамина
I стадия реакция окислительного деаминации



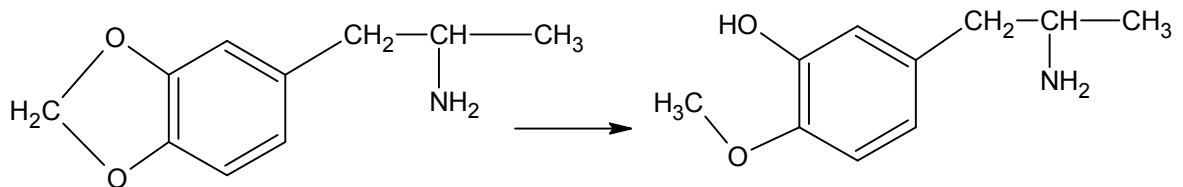
II стадия реакция конъюгации с глицином



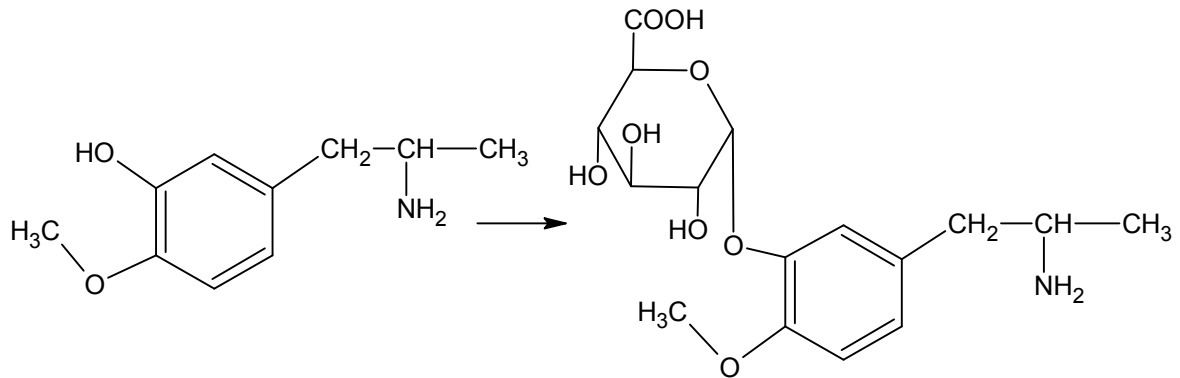
бензойная кислота

гипуровая кислота

Метаболизм метилendioксиамфетамина

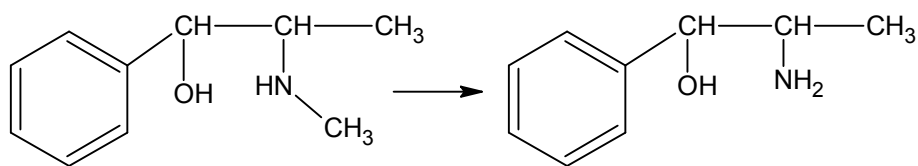


Конъюгации с глюкуроновой кислотой



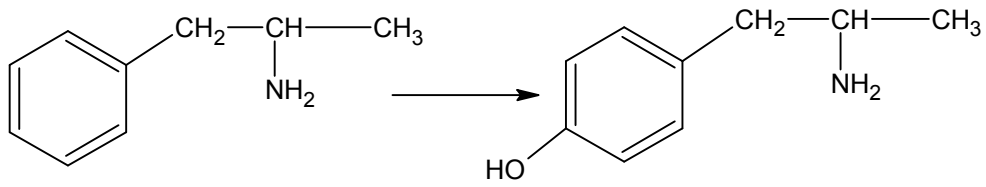
Метаболизм эфедрина

I стадия реакция деметилирования

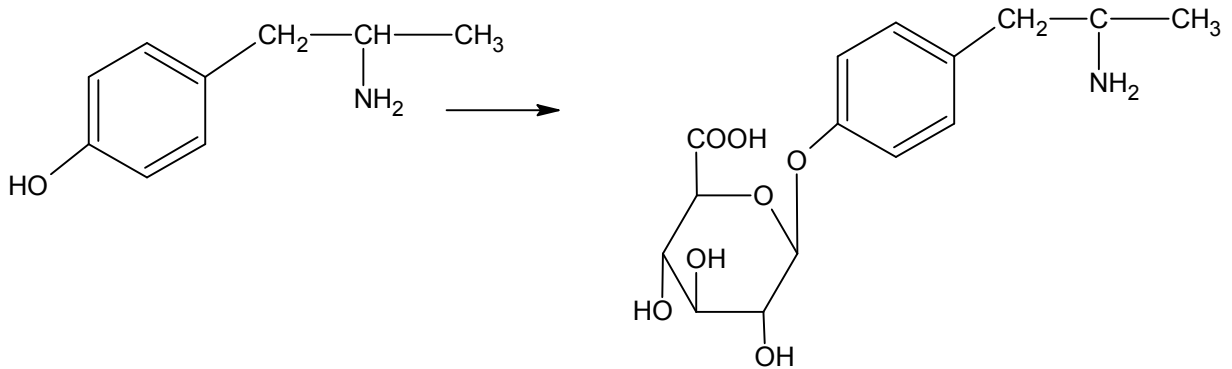


Метаболизм амфетамина

I стадия реакция окисления (гидроксилирования)

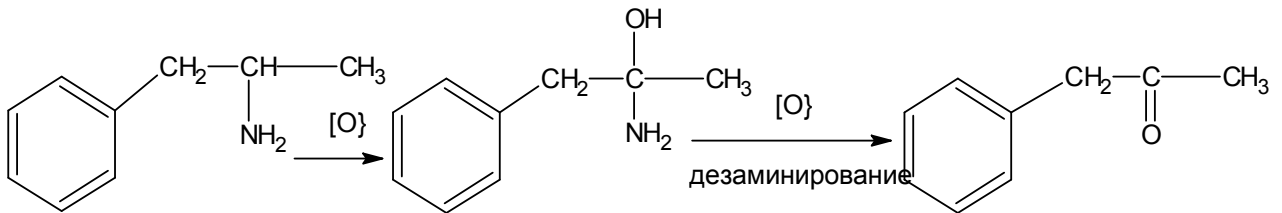


II стадия реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой

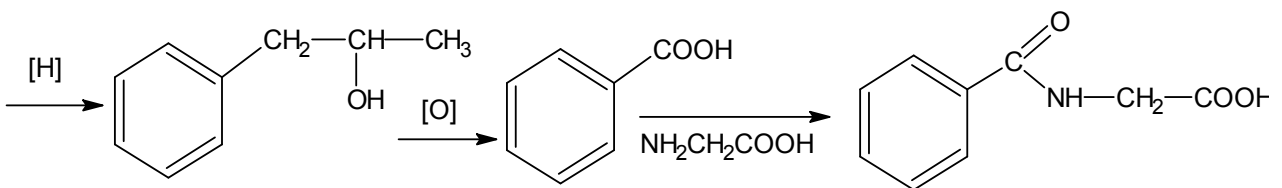


Метаболизм амфетамина

I стадия реакция окислительного деаминарования

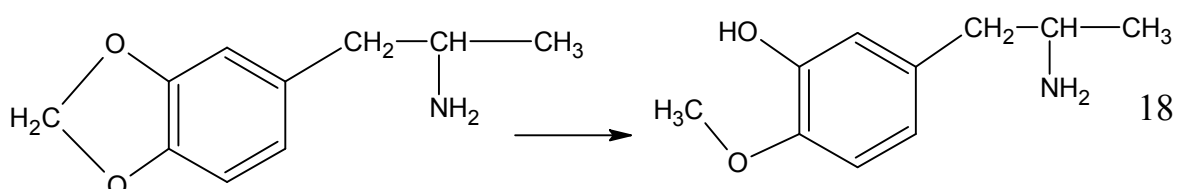


II стадия реакция конъюгации с глицином

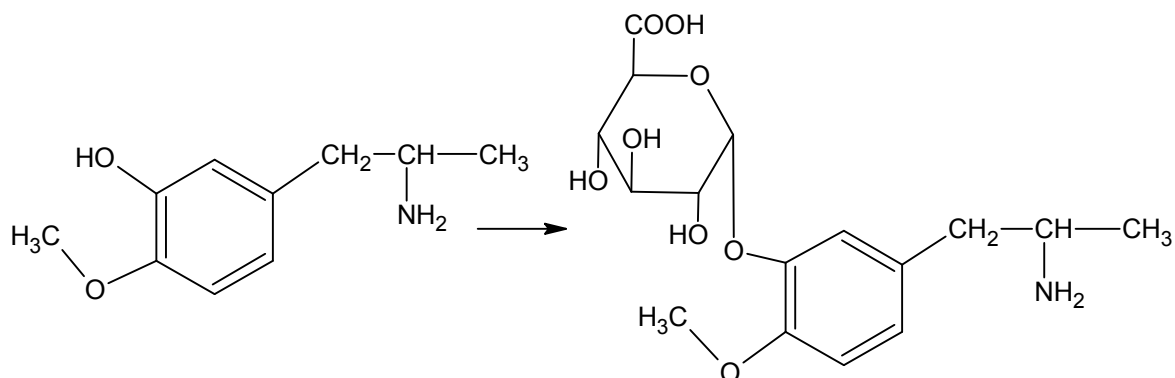


Метаболизм метилendioксиамфетамина

I стадия реакция восстановления



II стадия конъюгации с глюкуроновой кислотой



Симптомы острого отравления.

Повышение артериального давления, учащение пульса, тремор конечностей, усиленное сердцебиение, сильное головокружение.

Первая помощь.

Промывание желудка, активированный уголь, форсированный диурез, в дальнейшем симптоматическая помощь. На госпитальном этапе в тяжелых случаях использование гемосорбции.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ПРОБЫ

1. Исследование методом капельных цветных реакций

Наиболее доступным реагентом позволяющим выявлять амфетамины является реактив Марки.

При исследовании таблеток, часть таблетки массой 5-10 мг растирают в ступке, растертый порошок помещают в фарфоровую чашку и добавляют 2-3 капли реактива Марки, наблюдая при этом появившуюся окраску. Через 10-15

минут фиксируют изменение окраски, если оно наблюдается. При исследовании вещества на бумажных носителях к 1-2 измельченным ножницами бумажкам, размером 1 см на 1 см, содержащим ДОБ, ДОХ или ДОМ добавляют 1 мл хлороформа, каплю 0,1 N водного раствора КОН (NaOH), доводят растворитель до кипения, после охлаждения отбирают растворитель, стараясь не захватить водный слой, и упаривают его досуха. К упаренному экстракту добавляют 2-3 капли реактива Марки.

Характерное окрашивание исследуемых амфетаминов, получающееся при взаимодействии с реактивом Марки, представлено в таблице 3.

Таблица 3

Окраска различных амфетаминов с реактивом Марки

№ п/п	Амфетамин	Окраска с реактивом Марки
1	МДА	сине-черный → зеленовато-черный
2	МДМА	сине-черный → зеленовато-черный
3	МДЕА	сине-черный → зеленовато-черный
4	ДОМ/СТР	желтый
5	ПМА	светло-серый
6	ДМА	желто-зеленый → коричневый
7	ТМА	оранжевый
8	ДОБ	зелёный → изумрудно-зелёный
9	ДОХ	желто-зелёный
10	МБДБ	сине-черный → зеленовато-черный
11	БДБ	сине-черный → зеленовато-черный
12	ДОЭТ	светло-коричневый → зеленый
13	Мескалин	оранжевый
14	Метамфетамин	коричневый

2. Исследование методом тонкослойной хроматографии

Часть таблетки массой 3-10 миллиграммов растирают в ступке, добавляют 0,5 мл хлороформа, добавляют каплю 0,1 N водного раствора КОН (NaOH) и нагревают до начала кипения.

Если соответствующий амфетамин нанесен на бумажки (что встречается в случае активных амфетаминов, таких как ДОБ, ДОМ, ДОХ), к 1-2 измельченным ножницами бумажкам, размером 1 см на 1 см, добавляют 1 мл

хлороформа, каплю 0,1 N водного раствора КОН (NaOH) и доводят растворитель до кипения, после охлаждения отбирают растворитель, стараясь не захватить водный слой и упаривают его до объема 4-5 капель. После охлаждения 4-5 мкл полученных экстрактов наносят на хроматографическую пластину.

Для хроматографирования рекомендуются следующие системы растворителей:

- 1) хлороформ-ацетон-этанол-25%-ный раствор аммиака 20:20:3:1.
- 2) толуол-этанол-триэтиламин 9:1:1.

После окончания хроматографирования пластину сушат при 50⁰С в течение 10 мин, а затем выявляют хроматографические зоны по гашению флуоресценции при 254 нм, проявлением реактивом Марки или раствором нингидрина в ацетоне.

При проявлении раствором нингидрина в ацетоне (0,5 г нингидрина в 40 мл ацетона) хроматографическую пластину после опрыскивания нагревают до 70⁰С и выдерживают при этой температуре 5-8 мин. При отсутствии ацетона для растворения нингидрина можно использовать этилацетат, хуже получаются результаты при использовании этанола. Значения R_f на пластинах SORBFIL ПТСХ П-А-УФ и Merck Kieselgel 60 F 254 указаны в таблицах 4 и 5. Для сравнения в таблицах даны значения R_f для метамфетамина.

Для исследования пригодны любые пластины с немодифицированным слоем силикагеля, например Silufol, SORBFIL, Merck и аналогичные им.

Предел обнаружения амфетаминов при проявлении реактивом Марки для ДОМ, ДМА, ТМА, ДОБ, ДОХ 2 мкг, для МДА, МДМА, МДЕА, МБДБ, БДБ 0,4 мкг, нингидрином для всех производных амфетамина 0,6 мг.

Таблица 4

Значения R_f амфетаминов в системе хлороформ-ацетон-этанол-25%-ный водный раствор аммиака 20:20:3:1

№ п/п	Вещество	Пластины Merck		Пластины Сорбфил		Окраска хроматографических зон	
		R _f	R _s	R _f	R _s	реактив Марки	нингидрин
1	МДА	0,44	1,76	0,66	1,73	сине-зеленый →зелено-черный	желтый
2	МДМА	0,12	0,48	0,23	0,60	сине-зеленый → зелено-черный	фиолетово-коричневый
3	МДЕА	0,27	1,08	0,46	1,20	сине-зеленый → зелено-черный	сливается с фоном
4	ДОМ/СТР	0,30	1,20	0,46	1,21	желтый	желтый
5	ПМА	0,43		0,64		сливается с фоном	желтый
6	ДМА	0,38	1,52	0,54	1,42	желтый	желтый
7	ТМА	0,30	1,20	0,43	1,13	оранжевый	желтый
8	ДОВ	0,34	1,36	0,41	1,08	желтый→изумрудно-зеленый	оранжевый
9	ДОХ	0,44	1,76	0,60	1,58	желто-зеленый	желтый
10	МБДБ	0,26	1,04	0,41	1,08	сине-зеленый → зелено-черный	фиолетово-коричневый
11	БДБ	0,60	2,40	0,74	1,95	сине-зеленый → зелено-черный	желтый
12	ДОЭТ	0,36	1,44	0,52	1,37	желтый	желтый
13	Мескалин	0,36	1,44	0,50	1,32	оранжевый	фиолетовый
14	Метамфетамин	0,25	1,00	0,38	1,00	коричневый	фиолетовый

Как видно, для наиболее распространенных в настоящее время в незаконном обороте амфетаминов (МДА, МДМА, МДЕА, МБДБ и БДБ) наилучшего разделения позволяет добиться система хлороформ-ацетон-этанол-аммиак 20:20:3:1. Проявление реактивом Марки и нингидрином позволяет получать дополнительный признак при исследовании амфетаминов, имеющих в указанных системах близкие значения R_f (например для МДЕА и МБДБ, которые окрашивают реактив Марки в одинаковый цвет, проявление нингидрином является единственным диагностическим признаком, позволяющим различать эти вещества). Использование нингидрина в качестве проявляющего агента во второй системе затруднительно, так как диэтиламин, который всегда содержится и в триэтиламин, окрашивается при взаимодействии с нингидрином и маскирует зоны амфетаминов при проявлении.

Окраска хроматографических зон зависит от количества вещества, нанесенного на хроматографическую пластину. Поэтому оттенок окраски зоны может меняться.

Таблица 5

Значения R_f амфетаминов
в системе толуол-этанол-триэтиламин (диэтиламин) 9:1:1

№ п/п	Вещество	Пластины Merck		Пластины Сорбфил		Окраска хроматографических зон
		Rf	Rs	Rf	Rs	
						Реактив Марки
1	МДА	0,31	0,86	0,46	1,00	сине-зеленый → зелено-черный
2	МДМА	0,36	1,00	0,46	1,00	сине-зеленый → зелено-черный
3	МДЕА	0,56	1,56	0,64	1,40	сине-зеленый → зелено-черный
4	ДОМ/СТР	0,32	0,89	0,43	0,93	желтый
5	ПМА	0,21	0,58	0,36	0,63	сливается с фоном
6	ДМА	0,33	0,92	0,42	0,91	желтый
7	ТМА	0,19	0,53	0,30	0,65	оранжевый
8	ДОБ	0,30	0,83	0,40	0,87	желтый → изумрудно-зеленый
9	ДОХ	0,31	0,86	0,43	0,93	желто-зеленый
10	МБДБ	0,54	1,50	0,62	1,35	сине-зеленый → зелено-черный
11	БДБ	0,48	1,30	0,59	1,28	сине-зеленый → зелено-черный
12	ДОЭТ	0,36	1,0	0,40	0,87	желтый
13	Мескалин	0,10	0,28	0,12	0,26	оранжевый
14	Метамфетамин	0,36	1,00	0,46	1,00	коричневый

ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ МЕТОДЫ

1. Исследование методом газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии.

Исследование методом газовой хроматографии применяют для качественного выявления амфетаминов и их количественного определения.

Газохроматографический анализ проводят при следующих условиях: колонка кварцевая капиллярная длиной 12-20 м и диаметром 0,2-0,3 мм с метилсиликоновой стационарной фазой (OV-101, SE-30, SE-54, OV-1). Температура испарителя 220⁰С, детектора 290⁰С. Температура колонки меняется от 100⁰С до 280⁰С со скоростью 10⁰С/мин. Газ-носитель – гелий (азот), детектор пламенно-ионизационный. Ввод пробы с делением потока.

В ходе исследования таблетку растирают в ступке и гомогенизируют полученный порошок встряхиванием. Навеску измельченной таблетки массой около 3-4 мг заливают 1 мл хлороформа, добавляют каплю 0,1М водного раствора КОН (NaOH), доводят смесь до кипения, охлаждают и дают отстояться.

Если соответствующий амфетамин нанесен на бумажки, к 1-2 взвешенным и измельченным ножницами бумажкам, размером 1 см на 1 см,

добавляют 1 мл хлороформа, 1 каплю 0,1М водного раствора КОН (NaOH), доводят растворитель до кипения, после охлаждения отбирают растворитель, добавляют новую порцию хлороформа, доводят его до кипения, растворитель также отбирают и объединенные хлороформные экстракты упаривают досуха. К упаренному экстракту добавляют 1 мл хлороформа, доводят до кипения и охлаждают. 1 мкл полученных экстрактов из таблетки и бумажек хроматографируют в указанных условиях.

Однако, часто амфетамины хроматографируются в виде несимметричных пиков, поэтому необходимо проводить исследование, получая их ацетильные производные (процесс дериватизации). Для этого к 3-4 мг растертой в порошок таблетки или упаренному досуха экстракту с бумажек добавляют 0,2 мл уксусного ангидрида (ангидрида трифторуксусной кислоты) и выдерживают смесь в течении 30-40 минут в закрытой склянке при 70°C (при использовании ангидрида трифторуксусной кислоты смесь выдерживают 10 мин при комнатной температуре при работе с ангидридом трифторуксусной кислоты необходимо работать под тягой). Пробу полученного раствора после охлаждения хроматографируют в указанных выше условиях. Температура испарителя в этом случае равна 260°C. Индексы удерживания амфетаминов и их ацетильных производных указаны в таблице 6.

Количественное определение проводят следующим образом: таблетку растирают в ступке и гомогенизируют полученный порошок встряхиванием.

Если соответствующий амфетамин нанесен на бумажки, к 1-2 взвешенным и измельченным ножницами бумажкам, размером 1 см на 1 см, добавляют 1 мл хлороформа, каплю 0,1М водного раствора КОН (NaOH), доводят растворитель до кипения, после охлаждения отбирают как можно больше растворителя, стараясь не захватить водную часть, добавляют новую порцию хлороформа, доводят его до кипения, растворитель также отбирают и объединенные хлороформные экстракты упаривают досуха.

К навеске, растертой в порошок таблетки массой 3-4 мг (берут точную навеску) добавляют 1 мг метилстеарата (метилстеарат либо взвешивают на

весах, либо при отсутствии весов соответствующей точность 1 мл раствора метилстеарата в хлороформе, гексане или пентане помещают в склянку и осторожно упаривают растворитель досуха, после чего в этой же склянке взвешивают навеску растертой таблетки), 0,4 мл уксусного ангидрида и нагревают на плитке при температуре 70⁰С в течение 30 мин в плотно закрытой склянке (нагрев осуществляют до исчезновения в смеси нативного амфетамина - контроль проводят методом тонкослойной или газовой хроматографии). После окончания нагрева, охлаждения и отстаивания 1 мкл полученной смеси хроматографируют на кварцевой капиллярная колонке длиной 12-20 м и диаметром 0,2 мм со метилсиликоновой стационарной фазой (OV-101, SE-30, SE-54, OV-1). Температура испарителя 260⁰С, детектора 290⁰С. Температура колонки меняется от 150⁰С до 280⁰С со скоростью 10⁰С/мин. Газ-носитель – гелий (азот), детектор пламенно-ионизационный. На коротких колонках (до 20 м) ацетильное производное ДОБ может не разделиться с метилстеаратом. В этом случае скорость нагрева колонки необходимо уменьшить до 5 ⁰С/мин.

Таблица 6

Значения индексов удерживания амфетаминов и их ацетильных производных

№	Амфетамин	Индекс удерживания вещества	Индекс удерживания ацетильного производного вещества	Относительный массовый коэффициент к метилстеарату
1	МДА	1465	1816	1,35
2	МДМА	1515	1905	1,25
3	МДЕА	1566	1951	1,48
4	ДОМ	1608	1918	1,19
5	ПМА	1383	1718	1,17
6	ДМА	1595	1856	1,20
7	ТМА	1688	2010	1,45
8	ДОБ	1790	2111	1,53
9	ДОХ	1714	2025	1,53
10	МБДБ	1610	1969	1,24
11	БДБ	1567	1902	1,58
12	ДОЭТ	1660	1959	1,10

Перед определением проводят калибровку хроматографа с использованием чистых метилстеарата и соответствующего амфетамина. При

отсутствии образцов чистых амфетаминов используют относительные массовые коэффициенты (таблица 6).

В этом случае расчет содержания производного амфетамина проводят по формуле:

$$X = (S_x \cdot m_{ст} / S_{ст} \cdot m_{п}) \cdot K \cdot 100,$$

где S_x - площадь пика производного амфетамина;

$S_{ст}$ - площадь пика внутреннего стандарта;

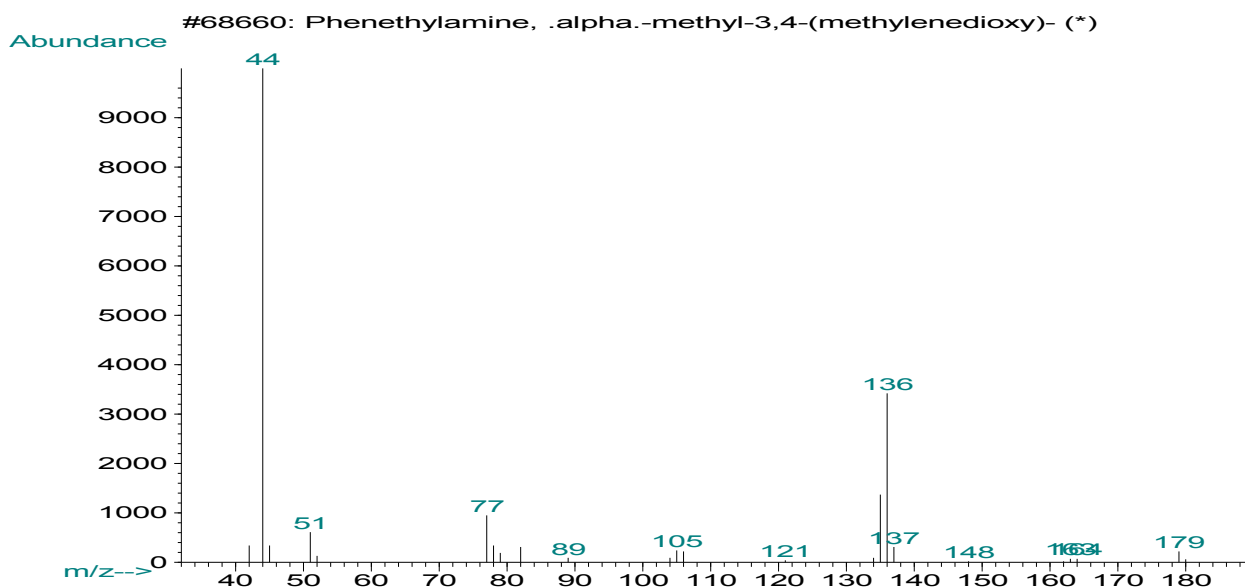
$m_{ст}$ - количество стандарта, мг;

$m_{п}$ - количество исходной пробы, мг;

K - относительный массовый коэффициент.

При количественном определении можно также использовать ангидрид трифторуксусной кислоты. Подготовка пробы в этом случае проводят также как и в случае уксусного ангидрида, однако после добавления ангидрида уксусной кислоты смесь не нагревают, а выдерживают при комнатной температуре 10 мин, после этого ангидрид уксусной кислоты осторожно отгоняют на плитке досуха, добавляют 1 мл хлороформа и хроматографируют 1 мкл полученной смеси в тех же условиях, что и при использовании ангидрида уксусной кислоты.

Исследование методом хромато-масс-спектрометрии проводят для качественного выявления амфетаминов. Для исследования были подобраны следующие условия. Предварительное разделение компонентов пробы на кварцевой капиллярной колонке длиной 12-25 метров и диаметром 0,2 мм с диметилсиликоновой стационарной фазой. Температура испарителя 220°C, интерфейса детектора 280°C. Температура колонки меняется от 100°C до 280°C со скоростью 10 °C/мин. Газ-носитель – гелий. Ионизация электронным ударом (энергия 70 ЭВт). Подготовка пробы готовится аналогично пробоподготовке для газовой хроматографии без дериватизации.



Масс-спектр МДА

2. Исследование методом жидкостной хроматографии

Исследование методом жидкостной хроматографии применяют как для качественного выявления производных амфетамина, так и для их количественного определения в экспертных образцах.

Анализ проводят на жидкостном хроматографе «Милихром», (или аналогичных жидкостных хроматографах) используя для разделения компонентов один из вариантов высокоэффективной жидкостной хроматографии обращенно-фазную распределительную хроматографию.

Условия анализа: колонка типа КАХ-4 размером 80 x 2 мм с обращенно-фазным сорбентом «Serapon C18»; подвижная фаза - фосфатный буфер: ацетонитрил (80:20); изократическое элюирование со скоростью 120 мкл/мин; спектрофотометрический детектор, работающий в режиме одновременного пятиволнового детектирования на длинах волн 210, 220, 230, 250, 280 нм; объем вводимой пробы - 10 мкл; максимальная длительность проведения анализа - 20 минут.

Для приготовления фосфатного буфера, растворяют в 1л дистиллированной воды 3,0 г КОН, 12,0 г 82 % орто-фосфорной кислоты и 3,0 г диэтиламина. Буфер указанного состава должен иметь значение рН равное 3. В

случае отклонения рН буфера от указанной величины, следует провести корректировку, добавляя водный раствор щелочи или кислоты. Значение рН буфера предварительно определяют по универсальной индикаторной бумаге. Для более точного определения следует использовать рН-метр любого типа.

Для приготовления подвижной фазы, фосфатный буфер смешивают с ацетонитрилом в указанном соотношении и тщательно перемешивают с помощью магнитной мешалки. Подвижную фазу фильтруют через мембранный фильтр и дегазируют, помещая в ультразвуковую баню на 20 минут или продувают гелием в течение 20 минут (дегазация гелием более эффективна).

Для определения хроматографических параметров разделения производных амфетамина, готовят тестовую модельную смесь индивидуальных веществ. Для приготовления модельной смеси, навески индивидуальных веществ помещают в мерную колбу и растворяют в подвижной фазе с таким расчетом, чтобы концентрация каждого компонента в растворе не превышала 0,1 мг/мл. Раствор тщательно перемешивают в ультразвуковой бане, фильтруют, дегазируют, продувают гелием в течение 20 минут, и хроматографируют в указанных условиях.

На рис.1 представлена хроматограмма модельной смеси 4 индивидуальных веществ – МДА, МДМА, МДЕА и МБДБ. Полученное при этом разрешение хроматографических пиков позволяет проводить количественное определение компонентов смеси.

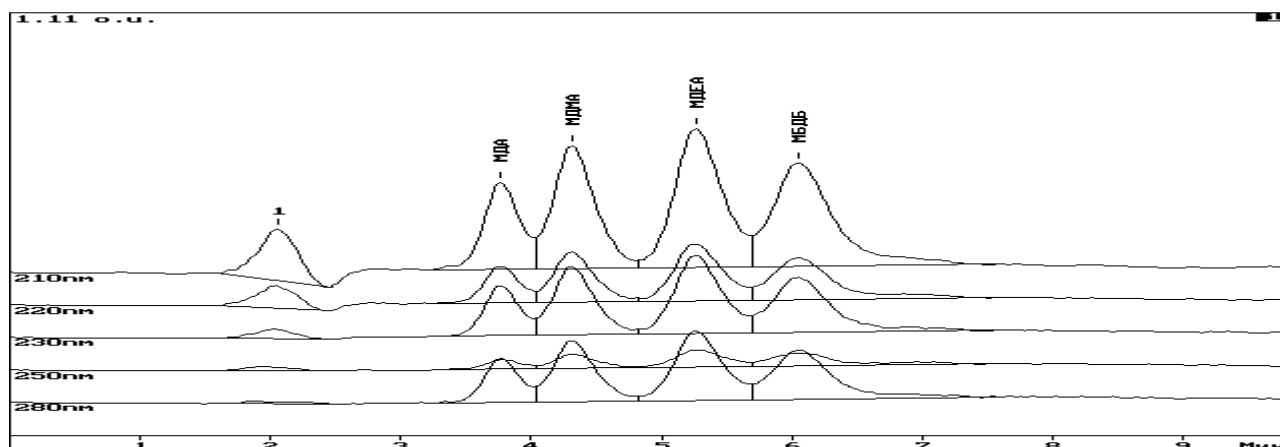


Рис. 1. Хроматограмма модельной смеси производных амфетамина, полученная в режиме пятиволнового детектирования спектрофотометра «Милихром»

Образцы аналогичного качественного состава наиболее часто представлены среди реальных объектов экспертного исследования.

Хроматографические параметры разделения некоторых производных амфетамина для указанных условий приведены в табл. 7.

Таблица 7

Хроматографические параметры разделения производных амфетамина

Анализируемый амфетамин	Абсолютное время удерживания мин.	Исправленное время удерживания мин.	Коэффициент емкости
Мескалин	2,92	1,22	0,72
ТМА	3,61	1,91	1,12
БДБ	3,75	2,05	1,20
МДА	3,90	2,20	1,29
ПМА	4,09	2,39	1,40
МДМА	4,10	2,40	1,41
МДЕА	5,40	3,70	2,18
ДМА	5,48	3,78	2,22
МБДБ	6,04	4,34	2,55
ДОМ	12,09	10,39	6,11
ДОХ	12,50	10,80	6,35
ДОБ	15,00	13,30	7,82
ДОЭТ	15,76	14,06	8,27

Для проведения количественного определения производных амфетамина, калибруют УФ детектор, применяя для этого растворы индивидуальных веществ с точно известной концентрацией (метод абсолютной калибровки).

Для приготовления калибровочных растворов готовят растворы индивидуальных веществ в подвижной фазе с точной концентрацией – 1,0 мг/мл. Далее растворы последовательно разбавляют подвижной фазой для получения растворов с концентрациями 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,0312 и 0,0156 мг/мл. Приготовленные растворы хроматографируют при неизменных условиях. По результатам анализа строят калибровочные графики, определяющие зависимость площади хроматографического пика вещества (при детектировании сигнала на строго заданной длине волны) от его концентрации в растворе. Для всех исследованных веществ получена линейная зависимость, описываемая уравнением первого порядка: $Y = k \cdot X$,

которая соблюдается при детектировании сигнала на длине волны 210 нм, в диапазоне концентраций от 0,0156 мг/мл до 1,0 мг/мл.

Если для приготовления калибровочных растворов используют производные амфетамина в форме хлористоводородных или других солей, в расчеты необходимо внести поправочный коэффициент, позволяющий определить концентрацию вещества в пересчете на основание. Количественное содержание производных амфетамина в экспертных образцах также всегда следует указывать в пересчете на вещество в форме основания.

На рис. 2 представлен типичный калибровочный график для производных амфетамина. Калибровки следует периодически проверять, хроматографируя растворы с известной концентрацией вещества.

Анализ образцов, изъятых из незаконного оборота и содержащих производные амфетамина, проводят следующим образом: точную навеску анализируемого вещества (тщательно измельченного) экстрагируют в точном объеме подвижной фазы. При этом концентрация экстрагируемого вещества в экстрагенте не должна превышать 1,0 мг/мл. Экстракцию проводят при нормальной температуре в ультразвуковой бане в течение 20 минут. Полученный раствор фильтруют, дегазируют путем продувки гелием и хроматографируют в указанных условиях.

Выявление хроматографических пиков, соответствующих производным амфетамина, проводят, сравнивая времена удерживания пиков компонентов хроматограммы анализируемого вещества со временами удерживания компонентов хроматограммы модельной смеси. Для компонентов с близкими значениями времен удерживания проводят сравнение УФ спектров и применяют метод добавок.

Концентрацию производных амфетамина в экстракте анализируемого вещества определяют по калибровочным графикам. Содержание производного амфетамина в анализируемом веществе рассчитывают по формуле:

$$X\% = (C \cdot V/m) \cdot 100,$$

где С – концентрация производного амфетамина в экстракте, мг/мл, найденная по калибровочному графику;

V – объем экстракта, мл;
 m – навеска анализируемого вещества, подвергнутого экстракции, мг.

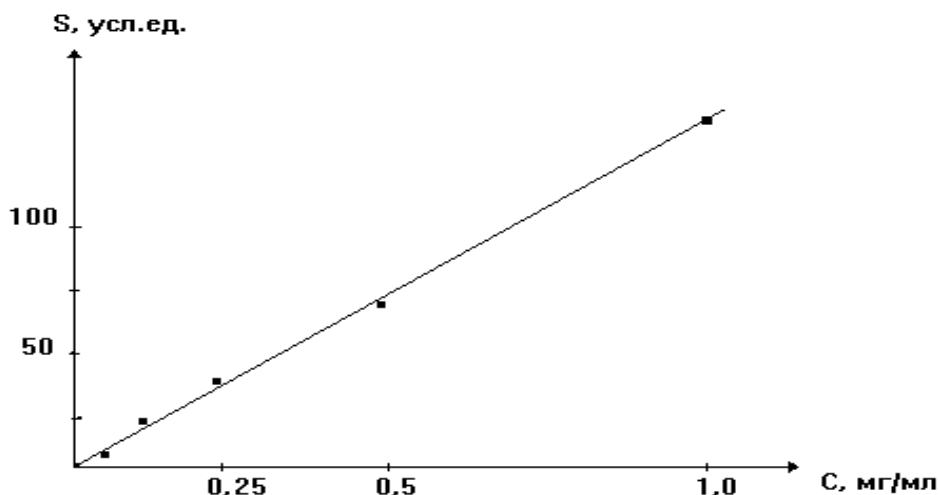


Рис. 2. График зависимости площади хроматографического пика МДА от его концентрации в растворе
(спектрофотометрическое детектирование «Милихром» на длине волны 210 нм)

Предел обнаружения производных амфетамина в анализируемых экстрактах для указанных условий хроматографирования составляет величину не менее $(1,0 - 1,5) \cdot 10^{-8}$ г. Предел обнаружения определяется по величине достоверно регистрируемого детектором минимального аналитического сигнала (высота пика) индивидуального вещества при длине волны 210 нм. За минимальную высоту пика принимают сигнал в 5 раз превышающий уровень флуктуационных шумов, регистрируемых детектором.

На рис. 3 представлена хроматограмма экстракта вещества таблетки с изображением знака \$, действующим началом которой является МБДБ (содержание 26 % масс.). В процессе экстракции вещества таблетки подвижной фазой, наряду с действующим началом МБДБ, в растворе выявлены и другие компоненты, наблюдаемые на хроматограмме как неидентифицированные хроматографические пики.

Необходимо обратить внимание, что при работе на одной и той же колонке в одних и тех же условиях анализа коэффициенты емкости и селективности разделения не должны варьировать от анализа к анализу. Основным фактором, влияющим на изменение этих параметров, является

нарушение состава подвижной фазы. В случае непостоянства значений хроматографических параметров необходимо проверить правильность приготовления подвижной фазы и, если не наступит улучшения результатов, сменить колонку.

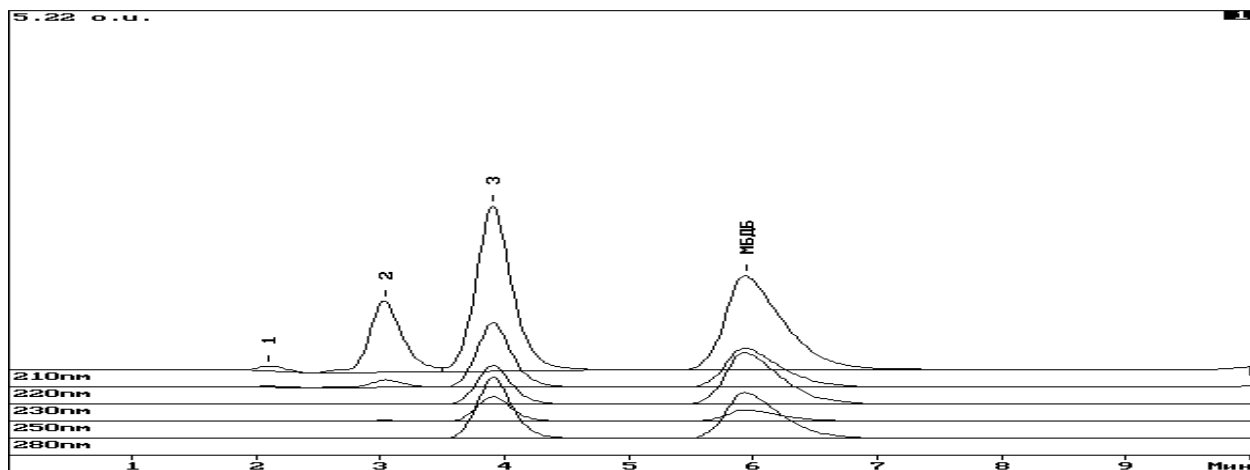
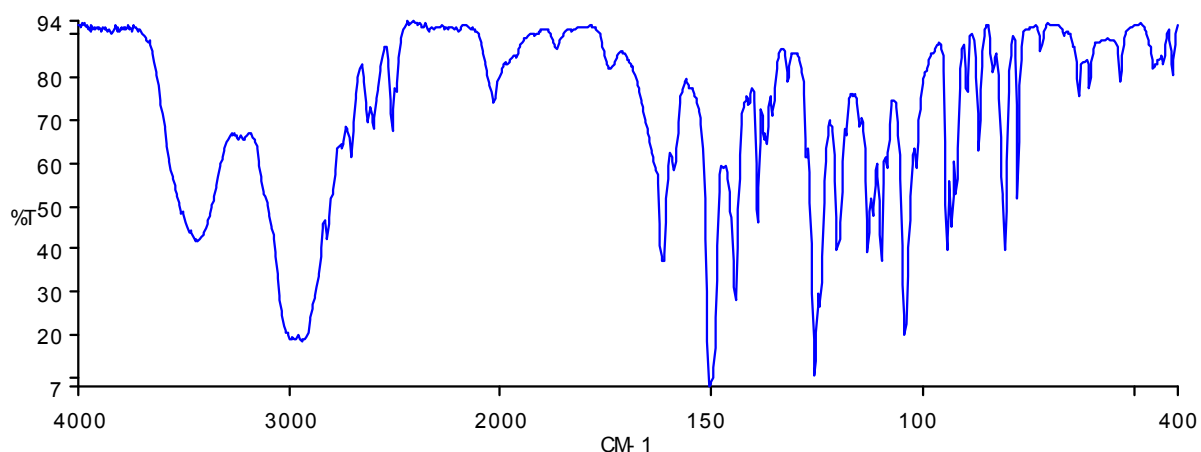


Рис.3. Хроматограмма экстракта таблетки, содержащей МБДБ.

3. Исследование методом ИК спектроскопии

В настоящее время имеющиеся базы данных ИК спектров наркотических средств содержат лишь небольшую часть спектров производных амфетамина и представляют собой как компьютерные базы данных, так и атласы ИК спектров в виде соответствующих графических изображений. В связи с этим, в настоящем пособии приведены ИК спектры большой группы производных амфетамина (в виде солей и оснований), которые отсутствуют в имеющихся базах данных ИК спектров, но встречаются в незаконном обороте наркотиков в нашей стране и за рубежом. Все приведенные ИК спектры чистых веществ получены на ИК-Фурье спектрометре Paragon 1000РС (фирмы Perkin-Elmer, США) в диапазоне $4000-400\text{ см}^{-1}$ с разрешением 4 см^{-1} . Пробы готовят методом таблетирования с бромидом калия. Наличие созданной полной базы данных ИК спектров производных амфетамина позволит более достоверно проводить идентификацию наркотических средств амфетаминной группы.



ИК спектр МДА-гидрохлорида

Как показывает анализ экспертной практики, таблетки, изымаемые из незаконного оборота, наряду с амфетаминами содержат другие вещества (сахара, крахмал, соду и др). Поэтому ИК спектры исходных объектов не дают правильного представления о содержании наркотического средства, но могут иметь важное значение для получения информации о наполнителях, которые, как правило, достаточно четко различимы в ИК спектре исходного объекта.

Методика выделения амфетаминов с целью их последующей идентификации методом ИК спектроскопии заключается в следующем. При исследовании порошков и таблеток, небольшую часть вещества, после измельчения и гомогенизирования встряхиванием (примерно 20-30 мг), растворяют в 1 дистиллированной воды. Затем к раствору, после тщательного перемешивания, добавляют несколько капель 0,1М раствора гидроксида калия или натрия и 1 мл хлороформа. После перемешивания и отстаивания смеси осторожно отбирают 0,6-0,8 мл жидкости от нижнего хлороформного слоя и переносят в агатовую ступку. После упаривания растворителя в сушильном шкафу при температуре 50°С в течение 5 мин к полученному в виде белых кристаллов или маслянистой пленки веществу добавляют бромид калия, перетирают полученную смесь и прессуют в виде таблетки.

Как уже упоминалось ранее, некоторые активные амфетамины (ДОБ, ДОХ и др.) наносятся на бумажки. В этом случае образец бумаги с нанесенным

на неё веществом нарезают на мелкие части и заливают 1 мл 0,1М раствора соляной кислоты. Экстракцию проводят в течение 10 минут при постоянном перемешивании. Раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 5 минут. Водную фазу отделяют, а образец снова заливают кислотой и всю операцию повторяют еще раз.

Объединенные кислотные вытяжки по каплям подщелачивают 0,1М раствором NaOH (KOH) до получения pH 9-10 по универсальной индикаторной бумаге и экстрагируют 5 мл эфира 3 раза. Объединенный эфирный экстракт переносят в агатовую ступку и сушат в сушильном шкафу при 50°C в течение 5-10 мин. Сухой остаток перетирают с бромидом калия и прессуют в таблетку.

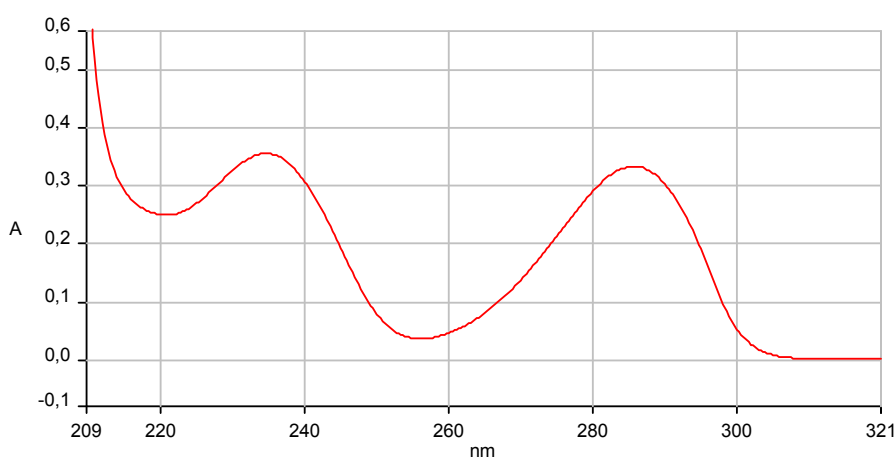
Далее регистрируют спектр на любом дисперсионном или ИК-Фурье спектрометре с разрешением 4 см^{-1} и сопоставляют его с базой данных ИК спектров наркотических средств, сравнивая спектры по наличию, форме и относительной интенсивности полос поглощения. Для амфетаминов, основания которых представляют собой маслянистые жидкости (см. таблицу 2), регистрацию ИК спектра можно проводить в виде тонкой пленки на кристалле из подходящего оптического материала (KBr и др.). Однако, в этом случае наблюдается худшая сходимость спектра с библиотечным.

Следует отметить, что при наличии в исходном объекте двух или более амфетаминов в хлороформный слой будут экстрагироваться все амфетамины и их идентификация методом ИК спектроскопии будет затруднена. Поэтому, в таких случаях необходимо использовать более сложные способы пробоподготовки - твердофазную экстракцию или препаративную ТСХ для выделения индивидуальных компонентов и проведения их последующего определения методом ИК спектроскопии.

4. Исследование методом УФ спектроскопии.

Наиболее важное значение метод УФ спектроскопии приобретает при проведении количественных определений амфетаминов. Метод обладает такими достоинствами, как простота и экспрессность определения,

возможность проведения определений в водных растворах. Кроме того, метод не требует наличия редких реактивов и растворителей, отсутствует стадия сложной предварительной пробоподготовки объекта, определению не мешают такие часто встречающиеся наполнители как сахара, крахмал, стеараты, сода. Оборудование для УФ спектроскопии имеется практически во всех экспертно-криминалистических подразделениях. При использовании метода УФ спектроскопии для количественных определений необходимо иметь построенную калибровочную кривую по стандартным растворам на данном приборе.



УФ спектр МДА гидрохлорида.

В основе количественных определений спектральными методами лежит закон Бугера-Ламберта-Бера, устанавливающий зависимость между оптической плотностью и концентрацией анализируемого раствора. Поэтому перед началом проведения исследований необходимо определить диапазон концентраций для данного вещества, в котором соблюдается линейная зависимость оптической плотности (A) от концентрации (C), т.е. $A=k \cdot C$, где k – коэффициент молярного поглощения, если концентрация выражена в моль/л. Для амфетаминов было проведено исследование, позволяющее определить интервал концентраций, в котором соблюдается линейная зависимость оптической плотности от концентрации раствора, т.е. диапазон концентраций в котором следует проводить количественные определения (см. таблицу 8). В большинстве случаев линейная зависимость оптической плотности от концентрации

соблюдается для значений оптической плотности до 1,3-1,5, а реально измерения ведутся при оптических плотностях не менее 0,05-0,10.

Таким образом, при количественном определении амфетаминов оптическая плотность раствора должна быть от 0,1 ($A_{0,1}$) до 1,5 ($A_{1,5}$). Исходя из данных таблицы 8 можно рассчитать рабочий диапазон концентраций для каждого из амфетаминов следующим образом:

$$\text{концентрация (при } A=0,1) = \frac{0,1 \cdot C_{\text{табл}}}{A_{\text{табл}}}; \text{ а}$$

$$\text{концентрация (при } A=1,5) = \frac{1,5 \cdot C_{\text{табл}}}{A_{\text{табл}}};$$

Проведенные таким образом вычисления показывают, что рабочий диапазон концентраций для амфетаминов составляет примерно 0,01- 0,08 мг/мл, для мескалина 0,05 - 0,60 мг/мл. Поэтому при приготовлении стандартных растворов концентрация раствора должна находиться в указанных выше рабочих диапазонах.

Таблица 8

Оптические плотности водных растворов амфетаминов гидрохлоридов

Название вещества	Концентрация (мг/мл) $C_{\text{табл}}$	Длина волны в максимуме поглощения (нм)	Оптическая плотность $A_{\text{табл}}$
МДА	0,021	286	0,33
МДМА	0,065	286	0,61
МДЕА	0,076	286	0,95
ДОЭТ	0,051	289	0,75
МБДБ	0,047	286	0,71
ПМА	0,090	275	0,63
ДОБ	0,071	295	1,08
Мескалина сульфат	0,140	268	0,30

Следует выделить два основных подхода, которые можно использовать при количественном определении веществ методом УФ спектроскопии.

Первый способ самый простой, но он требует наиболее полного знания о составе объекта и применим к смесям, не содержащим каких-либо веществ, поглощающих в той, же области, что и определяемый компонент. При этом

необходимо убедиться с помощью любого физико-химического метода в наличии только одного из амфетаминов в пробе и отсутствии мешающих веществ (веществ, поглощающих в той области спектра, которая используется для спектрального исследования). Затем следует взять точную навеску анализируемого вещества (10-20 мг), растворить в точно измеренном объеме дистиллированной воды (50 мл), подкисленной несколькими каплями концентрированной соляной кислоты, разбавить раствор в 10 раз и сравнить оптические плотности пробы и стандартного раствора исследуемого амфетамина в максимуме поглощения (максимумы поглощения приведены в таблице 8).

Вычисление содержания наркотического средства в анализируемой пробе проводят по формулам:

$$C_{ан} = \frac{A_{ан} \cdot C_{ст}}{A_{ст}} \quad (1)$$

$$\text{содержание вещества (\%)} = \frac{C_{ан} \cdot V_{ан} \cdot 10}{Q} \cdot 100 \quad (2)$$

где $C_{ан}$, $C_{ст}$ – концентрации анализируемого и стандартного растворов, мг/мл;
 $A_{ан}$, $A_{ст}$ – оптические плотности анализируемого и стандартного растворов, измеренные в максимуме поглощения;
 $V_{ан}$ – объем раствора, в котором растворяли навеску анализируемого вещества, мл;
 Q – навеска анализируемого вещества, мг.

При наличии в пробе нескольких амфетаминов данным способом определять содержание наркотических компонентов нельзя, поскольку амфетамины имеют близкие значения максимумов поглощения в диапазоне 275-295 нм, что не позволяет проводить их индивидуальное определение. Поэтому в данном случае следует использовать другой способ определения, который описан ниже.

Второй способ количественного определения представляет собой сочетание методов ТСХ и УФ спектроскопии, требует более длительной пробоподготовки объекта, но является универсальным методом при исследовании различных смесей, содержащих один или несколько амфетаминов, а также различные наполнители.

Принципиальная схема количественного определения наркотических веществ методом УФ-спектрофотометрии с предварительным разделением методом ТСХ включает несколько этапов. Следует отметить, что количественное определение проводится после идентификации наркотических веществ в исследуемом объекте любым физико-химическим методом.

Этап 1. Приготовление раствора, содержащего определяемое вещество, путем растворения части таблетки или порошка, поступивших на исследование, в органическом растворителе (метаноле, хлороформе, воде и др.). При поступлении на исследование небольшого количества водного раствора, можно использовать данный раствор без предварительной подготовки. При поступлении на исследование нескольких миллилитров водного раствора желательно проводить 2-3-х кратную экстракцию водного раствора органическим растворителем для наиболее полного извлечения и концентрирования определяемого вещества. Экстракция органическими растворителями анализируемого и стандартного (с известной концентрацией) водных растворов проводят в одинаковых условиях.

Этап 2. Нанесение анализируемого раствора и раствора, содержащего точно известную концентрацию определяемого вещества (стандартного раствора), на хроматографическую пластину. Нанесение осуществляется на подогреваемом столике, входящем в комплект для ТСХ, т.к. необходимо наносить, как правило, 10-50 мкл раствора в зависимости от концентрации вещества. Анализируемый и стандартный раствор наносятся в виде пятна микрошприцом на пластину типа Sorbfil ПСТХ-П-А-УФ. Количественное содержание вещества в пятнах можно регулировать при осмотре пластины в УФ лучах, при этом пятна должны быть четко различимы и иметь хорошую интенсивность гашения флуоресценции.

Этап 3. Хроматографирование пластины в камере с одной из систем растворителей, которые рекомендованы в разделе данного пособия посвященном исследованию методом тонкослойной хроматографии.

Этап 4. Выделение (смыв) с пластины зон, содержащих определяемое вещество, полученных из анализируемого и стандартного растворов. После хроматографирования и высушивания пластины необходимо отметить расположение зон на пластине карандашом. Затем (для пластин на гибкой, полимерной основе) следует вырезать три фрагмента в виде квадратов площадью 1 см^2 , которые содержат зоны определяемого вещества из анализируемого и стандартного растворов и зону без определяемого вещества (для «холостого» раствора). Для пластин на стеклянной основе следует соскабливать отмеченные зоны скальпелем в соответствующие емкости (например, бюксы). Далее с полученных фрагментов или соскобов с пластин экстрагируют определяемое вещество путем добавления одинаковых объемов (1-4 мл в зависимости от объема используемых кварцевых кювет) растворителя или смеси растворителей (например, смесь метанол-5% водный раствор соляной кислоты, 1:1). Таким образом, готовят анализируемый, стандартный и «холостой» растворы для последующего фотометрирования.

Этап 5. Сравнение оптических плотностей анализируемого и стандартного растворов в УФ области, вычисление концентрации определяемого вещества в анализируемом растворе. Фотометрирование можно проводить на любом спектрофотометре в УФ-области спектра в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм, отмечая оптическую плотность анализируемого и стандартного растворов относительно «холостого» раствора в максимуме поглощения. Вычисление концентрации определяемого вещества в анализируемом растворе проводят по формуле:

$$C_{ан} = \frac{A_{ан} \cdot C_{ст} \cdot V_{ст}}{A_{ст} \cdot V_{ан}}$$

где $C_{ан}$, $C_{ст}$ – концентрации анализируемого и стандартного растворов, мг/мл;
 $A_{ан}$, $A_{ст}$ – оптические плотности анализируемого и стандартного растворов, измеренные в максимуме поглощения;
 $V_{ан}$, $V_{ст}$ – объемы анализируемого и стандартного растворов, нанесенные на хроматографическую пластину, мкл.

Относительная погрешность измерения количества вещества методом УФ- спектрофотометрии составляет 3-5%.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. ОДНОВРЕМЕННЫЙ ПРИЕМ АМФЕТАМИНОВ С ФЕНОБАРБИТАЛОМ БУДЕТ ПРИВОДИТ

- 1) к ослаблению фармакологического действия амфетаминов
- 2) к усилению фармакологического действия амфетаминов

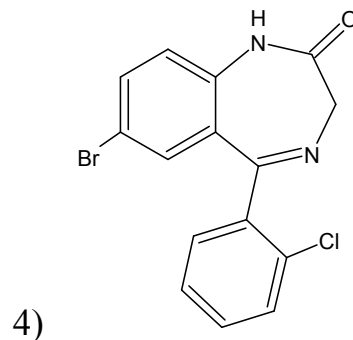
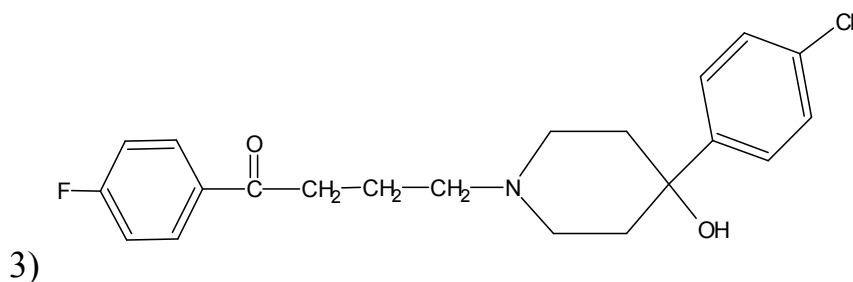
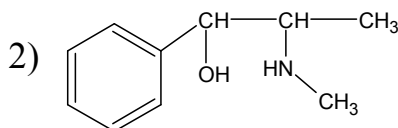
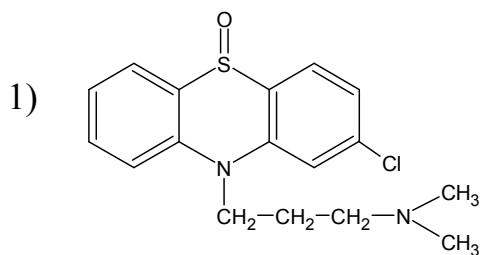
2. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ pK_a В ИНТЕРВАЛЕ

- 1) 3-5
- 2) 5-7
- 3) 7-9
- 4) 9-11

3. ОСНОВНОЙ СПОСОБ ВЫВЕДЕНИЕ ИЗ ОРГАНИЗМА ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

- 1) с выдыхаемым воздухом
- 2) с мочой
- 3) с желчью
- 4) с потом

4. УКАЖИТЕ СОЕДИНЕНИЕ, КОТОРОЕ БУДУТ ПРИСУТСТВОВАТЬ В МОЧЕ В СЛУЧАЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ



5. В СЛУЧАЕ НЕНАПРАВЛЕННОГО ХТА ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ ОБНАРУЖИВАЮТСЯ

- 1) в остатке извлечения органическим растворителем из кислого раствора
- 2) в остатке извлечения органическим растворителем из щелочного раствора

Укажите название

6. ОСНОВНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭФЕДРОНА ПОСТУПИВШЕЕ В ОРГАНИЗМ ВЫВОДИТСЯ В ВИДЕ (_____)

7. СУБСТАНЦИЮ МЕТИЛЕНДИОКСИМЕТАМФЕТАМИН (МДМА) ПОЛУЧАЮТ

- 1) полусинтетически
- 2) синтетически
- 3) выделяя из растительного сырья
- 4) выделяя из животного сырья

8. ПРИ ЗНАЧЕНИИ рН ВОДНОГО РАСТВОРА РАВНОГО 12 ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ БУДУТ НАХОДИТЬСЯ

- 1) в ионизированной форме
- 2) в неионизированной форме

9. рН МОЧИ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС ВЫВЕДЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

- 1) рН больше 7 приводит к усилению выведения производных фенилалкиламинов из организма
- 2) рН меньше 7 приводит к усилению выведения производных фенилалкиламинов из организма
- 3) рН равная 7 приводит к усилению выведения производных фенилалкиламинов из организма

10. ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ

- 1) хромогенные реакции
- 2) иммунохимический метод
- 3) УФ-спектрофотометрию
- 4) ВЭЖХ

11. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ДАЛ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ НА ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

- 1) делается заключение о присутствии производных фенилалкиламинов
- 2) проводятся дополнительные исследования с использованием других методов
- 3) делается заключение о присутствии в объекте исследования психотропных средств

4) проводится дополнительная очистка биологического материала и проведенное исследование повторяется

12. БОЛЬШИНСТВО ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ В ВИДЕ ОСНОВАНИЙ ОБЛАДАЕТ СЛЕДУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

- 1) кристаллические вещества способные хорошо растворяться в воде и хорошо растворяться в не полярных органических растворителях
- 2) маслянистые жидкости способные хорошо растворяться в воде и хорошо растворяться в полярных органических растворителях
- 3) кристаллические вещества, не растворяющиеся в воде и не растворяющиеся в органических растворителях
- 4) маслянистые жидкости, не растворяющиеся в воде и способные хорошо растворяться в органических растворителях

13. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ НАЛИЧИЕМ МАКСИМУМОВ ПОГЛОЩЕНИЯ В ОБЛАСТИ

- 1) 300, 350, 460 нм
- 2) 200, 211, 223 нм
- 3) 210, 340, 450 нм
- 4) 251, 257, 263 нм

14. ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ ИХ ВСАСЫВАНИЕ В ОСНОВНОМ ПРОИСХОДИТ В

- 1) в тонком кишечнике, где слабощелочная рН среды и фенилалкиламины находятся в неионизированном состоянии
- 2) в тонком кишечнике, где слабощелочная рН среды и фенилалкиламины находятся в ионизированном состоянии
- 3) в тонком кишечнике, где слабокислая рН среды и фенилалкиламины находятся в неионизированном состоянии
- 4) желудке, где кислая среда и фенилалкиламины находятся в неионизированном состоянии

Исключите один лишний элемент из списка.

15. НОРЭФЕДРИН, АМФЕТАМИН, МЕТИЛЕНДИОКСИАМФЕТАМИН, ЭФЕДРИН, ЭФЕДРОН, МЕТАМФЕТАМИН.

16. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ ПО ХИМИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОТНОСЯТСЯ

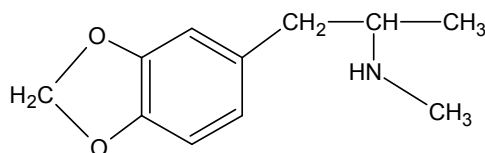
- 1) к аминам жирноароматического ряда
- 2) к ароматическим аминам
- 3) аминам гетероциклического ряда
- 4) аминам алициклического ряда

17. ПЕРВАЯ СТАДИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМФЕТАМИНА ПРОИСХОДИТ ЧЕРЕЗ РЕАКЦИЮ

- 1) восстановление
- 2) окисление
- 3) N-деметилирование
- 4) конъюгирование

18. ПРЕДСТАВЛЕННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА ОТРАЖАЕТ

- 1) нативное вещество, производное фенилалкиламина
- 2) метаболит производного фенилалкиламина



19. В СЛУЧАЕ НАПРАВЛЕННОГО АНАЛИЗА, ИЗОЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПРОИЗВОДЯТ

- 1) полярными органическими растворителями из кислой среды
- 2) неполярными органическими растворителями из щелочной среды
- 3) полярными растворителями из щелочной среды
- 4) неполярными органическими растворителями из кислой среды

Напишите название соединения

20. В ПРИВЕДЕННОЙ ЦЕПОЧКЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ УКАЖИТЕ НЕДОСТАЮЩЕЕ ЗВЕНО

Амфетамин → Фенилацетон → (_____) → Гипуровая кислота

Выберите несколько правильных ответов

21. СИМПТОМАМИ ОТРАВЛЕНИЯ АМФЕТАМИНОМ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) повышение артериального давления
- 2) понижения артериального давления
- 3) повышение температуры тела
- 4) понижения температуры тела

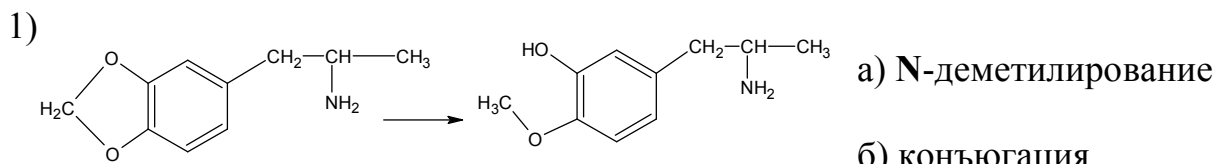
22. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ МОЖНО ОБНАРУЖИТЬ НА ХРОМАТОГРАММЕ (ТСХ)

- 1) в виде желтых пятен
- 2) в УФ-свете (длина волны 254 нм) в виде темных пятен
- 3) после обработки реактивом Драгендорфа в виде коричневых пятен
- 4) в виде флуоресцирующих пятен

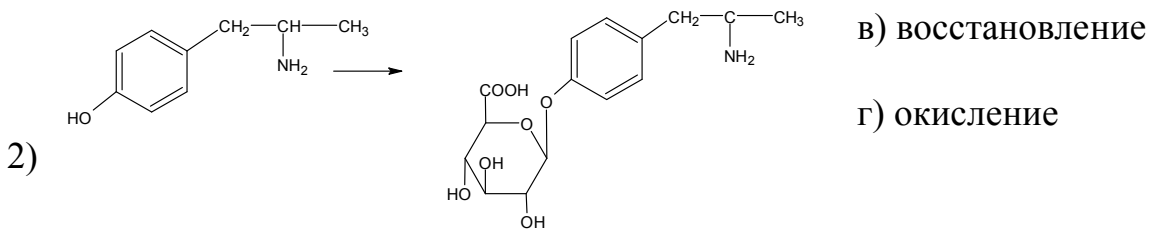
23. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ СХЕМОЙ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ И НАИМЕНОВАНИЕМ ПРОЦЕССА

схема реакции

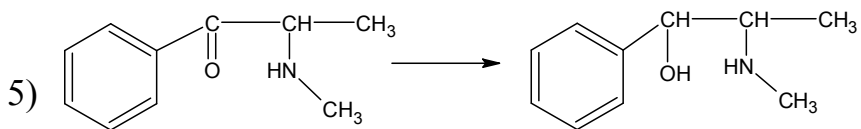
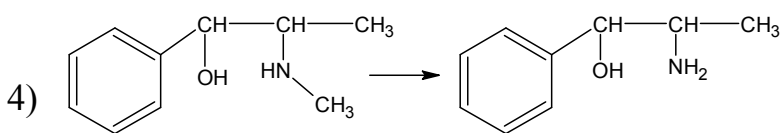
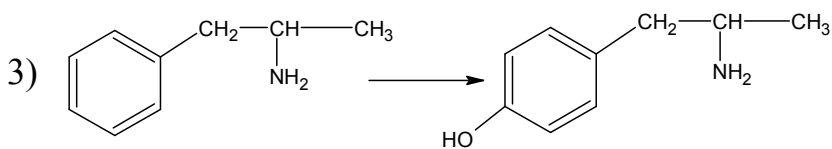
название процесса



б) конъюгация



г) окисление



ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1- 1	9- 2	17- 2
2- 3	10- 4	18- 1
3- 2	11- 2	19- 2
4- 2	12- 4	20- бензойная кислота
5- 2	13- 4	21- 1, 3
6- эфедрона (в неизменном виде)	14- 1	22- 2, 3
7- 2	15- норэфедрин (метаболит)	23- 1в, 2б, 3г, 4а, 5в
8- 2	16- 1	

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Бадюгин И.С., Каратай Ш.С., Константинова Т.К. Экстремальная токсикология : руководство для врачей / Под ред. Е.А.Лужникова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 416 с.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Е. Н. Вергейчик. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
3. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т. В. Плетеневой. – 2-е изд., испр.. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
4. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебник для вузов / Под ред. Н.И. Калетиной. - М., ГЭОТАР-МЕД, 2008. -1015 с.

Дополнительная

1. Альберт А. Избирательная токсичность / Пер. с англ. - М.: Медицина, Т.1,2., 1989. - 400 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие : / В.Г. Беликов. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 616 с.
3. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство. - М.: Медицина, 2000. - 434 с.
4. Фармацевтическая химия : учебное пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – 640 с.

Учебное издание

**Илларионова Елена Анатольевна
Сыроватский Игорь Петрович**

**ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ПРОИЗВОДНЫХ АМФЕТАМИНА**

Учебное пособие