



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **64698** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/493 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ КЕТАМІНУ ТА СИЛЬНОДІЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

1

2

(21) u201106325

(22) 20.05.2011

(24) 10.11.2011

(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.

(72) ГУЗЕНКО НАТАЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА, ПЕТЮНІН
ГЕННАДІЙ ПАВЛОВИЧ, ЧУБЕНКО ОЛЕКСАНДР
ВЛАДКОВИЧ(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ(57) Спосіб визначення кетаміну та сильнодіючих
лікарських засобів в сечі людини (або рідині) шля-
хом їх екстракції та визначення шляхом застосу-
вання хроматографії, який **відрізняється** тим, що

визначення здійснюють шляхом міцелярної тон-
кошарової хроматографії, при якій використовують
систему розчинників - водний розчин Твін-80, до
складу якого входять насичений розчин амонію
ацетату та 25 % водного розчину аміаку у певному
співвідношенні, в якому паралельно хроматогра-
фують речовину, що досліджується, та речовину-
стандарт, і після проявлення хроматограм реакти-
вом Драгендорфа по Мунье та розчином бромти-
молового синього і отримання специфічного забар-
влення, вираховують параметри
хроматографічної рухливості, по яких здійснюють
ідентифікацію.

Корисна модель належить до медицини, зокре-
ма до визначення наркотиків та лікарських за-
собів - об'єктів немедичного використання, у біоло-
гічному матеріалі.

Одним з аспектів немедичного вживання ліків
є використання деяких лікарських засобів або нар-
котиків з метою протизаконного впливу на особис-
тість людини. Описані випадки використання речо-
вин з різною органічною структурою та
фармакологічною дією.

До таких речовин належить клофелін [Кедров
В.С., Бажанов Н.О. Судебно-медицинские аспекты

острых отравлений клофелином // Судебно-
медицинская экспертиза. - № 3. - 1997. - С. 18-20],
димедрол, донорміл [Дунаевский В.В., Стяжкин
В.Д. Наркомании и токсикомании. - Л., 1990. -
С.268], кетамін [Доклад Международного комитета
по контролю над наркотиками за 2009 год. ООН.
Нью-Йорк, 2010 г. - С. 249-259, 260-268.; Постано-
ва Кабінету міністрів України від 05.01.2011р. № 4
"Про внесення змін до Постанов Кабінету міністрів
України від 06.05.2000р. № 770 і від 10.10.2007р.
№ 123].

Таблиця 1

Речовина		Належність до певної групи
1.	Кетамін	Психотропна речовина списку № 2 у Переліку наркотичних, психотропних речовин і пре- курсорів, затвердженому кабінетом міністрів України від 05.01.2011 р.
2.	Трамадол	Наркотична речовина списку № 1 у Таблиці II Переліку наркотичних, психотропних речо- вин і прекурсорів, затвердженому кабінетом міністрів України від 06.05.2000 р.
3.	Клофелін	Список Б "Лікарські засоби, що мають одурманюючу властивість"
4.	Димедрол	Список Б "Лікарські засоби, що мають одурманюючу властивість"
5.	Донорміл	Список Б "Лікарські засоби, що мають одурманюючу властивість"

Відомим є спосіб визначення аналогів фенци-
клідину в біологічних рідинах людини, в основу
якого покладено хроматографічне визначення їх з
використанням реактиву проявника - кислого роз-

чину калію йодплатинату, що дозволяє візуалізу-
вати контрольовані лікарські засоби - кетамін та
трамадол [Веселовская Н.В., Савчук С.А., Изотов
Б.Н. Хроматографический анализ фенциклідину,

(13) **U**(11) **64698**(19) **UA**

его метаболитов и аналогов в биологических жидкостях // Судебно-медицинская экспертиза. - № 2. - 1999. - С. 20-25].

Недоліком цього способу є те, що в разі присутності в одній пробі суміші контрольованої речовини (кетаміну) та лікарського засобу (наприклад,

клофеліну) неможливо вірогідно встановити присутність в екстрактах, здобутих з сечі людини, останнього, так як його забарвлення з реактивом проявником та хроматографічна рухливість співпадає з вищенаведеними препаратами (табл. 2).

Таблиця 2

Результати хроматографічного розподілу заборонених наркотиків та деяких лікарських засобів

Речовина	Забарвлення		hRf в системах	
	Р-в Драгендорфа	Розчин йодплатинату	1	2
Кетамін	Помаранчеве	Коричневе	67	88
Клофелін	Помаранчеве	Коричневе	66	81
Димедрол	Помаранчеве	Коричневе	70	78
Донорміл	Помаранчеве	Коричневе	67	69
Трамадол	Помаранчеве	Коричневе	68	86

Система 1 - метанол, 25 % аміак (100:15).

Система 2 - етилацетат, етанол, 25 % аміак (85:10:0,5).

Недоліком цього способу є те, що в рекомендованих системах розчинників 1,2 не можливо підвищити ефективність розподілу для речовин, які підлягають аналізу.

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб ідентифікації кетаміну та фенциклідину методом хроматографії в тонких шарах сорбенту, де ці препарати проявляються реактивами Драгендорфа та кислого розчину йодплатинату. Після застосування наведених реактивів-проявників неможливо однозначно зробити висновок про виявлення контрольованих похідних фенілциклогексиламіну (кетамін, трамадол) або лікарських засобів. [Г.П. Петюнін, Н.В. Гузенко. Визначення кетаміну методом хроматографії в тонких шарах сорбенту // Вісник фармації. - № 3 (51). - 2007. - С.21-23.].

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу виявлення кетаміну та сильнодіючих лікарських засобів в біологічному матеріалі, в якому за рахунок введення нової міцелярної системи розчинників, досягається низька кореляції між хроматографічною рухливістю кетаміну та інших сильнодіючих лікарських засобів.

Поставлена задача вирішується в способі визначення кетаміну шляхом їх екстракції та визначення шляхом застосування хроматографії та сильнодіючих лікарських засобів в біологічному матеріалі, згідно з корисною моделлю, визначення

здійснюють шляхом міцелярної тонкошарової хроматографії, при якій використовують систему розчинників - водний розчин Твін-80, до складу якого входять насичений розчин амонію ацетату та 25 % водного розчину аміаку у певному співвідношенні, в якому паралельно хроматографують речовину, що досліджується, та речовину-стандарт, і після проявлення хроматограм реактивом Драгендорфа по Мунье та розчином бромтимолового синього і отримання специфічного забарвлення, вираховують параметри хроматографічної рухливості, по яких здійснюють ідентифікацію.

Визначення контрольованого наркотика - кетаміну, так і сильнодіючих лікарських засобів, здійснюють в сечі людини (або речовому доказі - алкогольних та безалкогольних напоях).

Вибір розчинників здійснювали методом оптимізації рухомих фаз [С.Н. Штиков, Е.Г. Сумина, Н.В. Тюрина Мицеллярная тонкослойная хроматография: особенности и аналитические возможности // Рос. Хим. Журнал (Ж. Рос. Хим. Об-ва им. Д.И. Менделеева). - 2003. - т.XLVII. - №1. - С.199-126). як елюент досліджували розчин неіонного (Твін-80) в воді, при концентраціях вище та нижче критичної концентрації мицелоутворення. Умови розподілу додатково варіювались зміненням основності елюенту, введенням добавок пентанолу та різних електролітів. Усі хроматографічні вимірювання дублювались, відтворюваність знаходилась в межах 2 %. Склад опрацьованих систем наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

№ системи	Склад систем		
3	Водний розчин ТВІН-80 ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л)		
4	-	-	+ 0,3 % 1-пентанолу (v/v)
5	-	-	+ 1,0 г оксалату амонію
6	-	-	+ 1,0 г нітрату амонію
7	-	-	+ 0,04 мл 25 % NH_4OH
8	-	-	+ 0,04 мл нас.розчину ацетату амонію

Продовження таблиці 3

№ системи	Склад систем		
9	-	-	+ 0,04 мл нас.розчину ацетату амонію + + 0,04 мл 25 % NH ₄ OH
10	-	-	+ 0,04 мл нас.розчину ацетату амонію + + 0,25 мл 25 % NH ₄ OH
11	-	-	+ 0,04 мл нас.розчину ацетату амонію + + 0,5 мл 25 % NH ₄ OH

Введення в склад базової системи 3 модифікаторів (пентанолу, електролітів та водного розчину 25 % аміаку) дозволило зупинитися на системі

11. Результати хроматографічного розподілу наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати хроматографічного розподілу контрольованих наркотиків та сильнодіючих лікарських засобів

Речовина	Величина hRfB системах								
	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кетамін	7	8	13	10	35	14	26	56	64
Клофелін	7	8	14	13	38	20	26	60	75
Димедрол	1	12	13	10	13	11	11	14	11
Донорміл	1	3	11	11	14	13	12	15	10
Трамадол	0	2	14	10	10	14	14	25	23

Візуалізація речовин проводилась за допомогою реактиву Драгендорфа по Мун'є.

Спосіб, що заявляється проводиться таким чином.

20 мл сечі пацієнта (речового доказу - алкогольного або безалкогольного напою) підкислюють хлороводневою кислотою до pH=1-2 і проводять екстракцію 20 мл діетилового ефіру. Верхній ефірний шар відокремлюють і використовують для визначення речовин кислої природи. Водну фазу підлужують 25 % розчином аміаку до pH=9-10 і екстрагують двічі з 20 мл суміші хлороформ-2-пропанол (9:1). Отриманий екстракт випарюють на повітрі і сухий залишок розчиняють у 0,5 мл хлороформу, 50 мкл наносять на лінію старту хроматографічної пластинки "Сорбфіл". Після закінчення хроматографування в системі 1 або 2 пластинку проявляють реактивом Драгендорфа по Мун'є та визначають величину hRf (відношення відстані, яка пройдена центром плями речовини, до відста-

ні, яка пройдена системою розчинників та помножена на 100). При співпаданні величини hRf речовин, що досліджуються з табличними, а також відповідного забарвлення (див. табл. 1) роблять попередній висновок про наявність контрольованого наркотику або сильнодіючого лікарського засобу.

Для остаточної ідентифікації 50 мкл розчину екстракту та стандартні розчини контрольованого наркотику (наприклад, кетаміну), лікарського засобу (наприклад, клофеліну) наносять на лінію старту двох хроматографічних пластинок "Сорбфіл". Після закінчення хроматографування в системі розчинників 11, пластини витягають, висушують та пластинку I проявляють реактивом Драгендорфа по Мун'є, фіксуючи забарвлення та величини hRf. В подальшому при наявності плям в межах hRf 60-80 пластинку II візуалізують розчином бромтимолового синього. Забарвлення, які утворюються, наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Речовина	Забарвлення з бромтимоловим синім*
Кетамін	Нема забарвлення
Клофелін	Синє
Димедрол	Синьо-фіолетове
Донорміл	Нема забарвлення
Трамадол	Сіро-синє
* - реактив готується відповідно до Державної фармакопеї СРСР X, стор. 820	

Приклад 1. Хворий X; 1978 р.н., токсикоман приймає за неmedizinним призначенням лікарський засіб "Кетамін". Проведення аналізу дало можливість виявити присутність кетаміну у сечі по зна-

ченнях hRf та забарвленню з реактивом Драгендорфа по Мун'є і відсутністю забарвлення з розчином бромтимолового синього.

Приклад 2. Хворий У; історія хвороби №, 1969 р.н., звернувся до лікарні з підозрою на отруєння газованим напоєм, в якому можливо знаходився клофелін. Проведення аналізу сечі та речового доказу (газований напій) дало можливість виявити присутність клофеліну у сечі та речовому доказі по значеннях R_f та забарвленню з реактивом Драгендорфа по Муньє і синім забарвленням з розчином бромтимолового синього.

Приклад 3. Як речовий доказ на дослідження представлена спирто-водна рідина з підозрою на

присутність в ній димедролу. Проведення аналізу дало можливість виявити димедрол у рідині по значеннях R_f доказу та забарвленню з реактивом Драгендорфа по Муньє і синім забарвленням з розчином бромтимолового синього.

Таким чином, запропонований спосіб визначення похідних фенілциклогексиламіну та сильнодіючих лікарських засобів дозволяє їх надійно ідентифікувати.