



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35373 (13) A

(51) 6 G01N31/22, G01N33/94

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

## ОПИС

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СКЛАД ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ІНДИКАТОРА, ЧУТЛИВОГО ДО НАРКОТИЧНИХ РЕЧОВИН З ГРУПИ ОПІАТІВ І ДЕЯКИХ АЗОТОВІСНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ РЕЧОВИН ТА ТЕСТ-ФЛОМАСТЕР НА ЙОГО ОСНОВІ**

(21) 99095370

(22) 30 09 1999

(24) 15.03 2001

(46) 15 03 2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Пантапер Револьд Петрович, Івкова Тетяна Іванівна, Бланк Аврам Борисович

(73) ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНОГО КОНЦЕРНУ "ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

**(57) 1** Склад для виготовлення індикатора, чутливого до наркотичних речовин з групи опіатів і деяких азотовісних фармакологічних речовин, що включає водяний розчин неліткої органічної кислоти з  $pK_a \leq 4$  і кольороутворюючу комплексну сполуку (ККС), який відрізняється тим, що ККС складається із змішаного розчину барвника сульфоталеїнового ряду, солі молибденової кислоти та поверхньо-активної речовини (ПАР) при наступному співвідношенні компонентів (мас %)

Сульфоталеїновий барвник	0,07–0,20
Сіль молибденової кислоти	0,05–0,15
ПАР	0,05–0,20
Органічна кислота	10,0–14,0
Вода	решта

**2** Склад по п. 1 відрізняється тим, що як сульфоталеїновий барвник використовують бромпирогалловий червоний, а як сіль молибденової кислоти застосовують молибдат натрію або амонію**3** Склад по п. 1 відрізняється тим, що як ПАР використовують Тритон X-100 або іншу неіоногенну ПАР**4** Тест-фломастер, що складається з корпусу та пишучого стержню, який заповнено чорнилами, що вміщують розчинник – водяний розчин гліцерину або діетиленгліколю та реагент-індикатор, який відрізняється тим, що у якості реагент-індикатора використовують змішаний розчин, що складається з барвника сульфоталеїнового ряду, солі молибденової кислоти та поверхньо-активної речовини (ПАР) при наступному співвідношенні компонентів (мас %)

Сульфоталеїновий барвник	0,07–0,20
Сіль молибденової кислоти	0,05–0,15
ПАР	0,05–0,20
Органічна кислота	10,0–14,0
Гліцерин	5,0–15,0
(діетиленгліколь)	
Вода	решта

Винахід, що передбачається, має бути віднесений до аналітичної хімії, а саме до складу для виготовлення індикатора для виявлення наркотичних речовин з групи опіатів та деяких азотовісних фармакологічних речовин

Незаконний обіг наркотиків негативно відбивається на економіці держави та здоров'ї її громадян. Проведені дослідження ситуації показують: щорічне зростання кількості виявлених споживачів наркотиків складає 10–15% від рівня минулого року. У зв'язку з цим з кожним роком зростає необхідність у розробці все нових швидких та чутливих методів для виявлення та ідентифікації наркотиків у позалабораторних умовах. Найбільш поширеними засобами для такого виявлення є

тести, дія яких заснована на кольорових хімічних реакціях розчинів реактивів із досліджуваними об'єктами. Приналежність досліджуваних об'єктів до наркотичних речовин та їх напівкількісний вміст визначається шляхом співставлення отриманого забарвлення із кольоровою шкалою.

Головним принципом отримання попереднього результату якісного випробування за допомогою індикаторного експрес-тесту є скринінг, тобто при одержанні відповіді "так-ні" визначальною характеристикою є негативний результат, що дозволяє виключити досліджуваний об'єкт з подальших випробувань. Позитивний результат має ймовірний характер і для його підтвердження зразок необхідно проаналізувати у спеціалізованій ла-

(19) UA (11) 35373 (13) A

бораторії. Таким чином, використання експрес-тестів дає можливість попередньо швидко "просіяти" велику кількість зразків, що може принести значний економічний ефект для органів МВС, митного контролю, а також в медичних установах.

Експрес-тести можна поділити на крапельні, аерозольні, ампульні. Останнім часом з'явилися фломастер-тести.

Перевагою застосування експрес-тестів є висока швидкість отримання результатів аналізу, простота, відсутність використання складних коштовних аналітичних приладів, можливість проведення випробувань у позалабораторних умовах навіть некваліфікованим персоналом, а також, відносно низька їх вартість.

Відомі до цього часу індикаторні засоби для визначення наркотичних речовин групи опіатів, мають ряд вад, до яких слід віднести застосування.

1 Концентрованих сильних кислот, як наприклад, азотної [1] (Патент США № 4104027, кл. G01N33/16, 01 08 78, R B Cargol), або сірчаної [2]

#### Розчин 1 (мас %):

$\text{HNO}_3$	0,75–0,85
$\text{HAc}$	7,5–10,0
$\text{H}_2\text{PtCl}_6$	0,06–0,07
$\text{KI}$	2,5–3,3
$\text{HCl}$	0,4–0,6 моль/л до 100%

Для одержання індикаторного паперу доброї якості необхідно суворо дотримуватися досить складної технології виготовлення. З морфіноподібними речовинами папір повинен давати жовто-коричневу пляму з синьо-пурпуровою каймою. Чутливість паперу до морфіну досягає 0,05 мкг у краплі, час випробування – до 30 хвилин. До недоліків цього винаходу слід віднести не тільки використання коштовних сполук платини, але також і агресивної хлороводневої кислоти, що забруднює робочу атмосферу при виготовленні і зберіганні індикаторного паперу.

Вказані вище недоліки притаманні і іншому складу реагентів, з якого може бути виготовлено індикатор для виявлення опіатів [5] (WO 87/03981, G01N21/78, 30/14, 33/52, 33/94 H.J. Wells, R.L. Binder), до якого входять (мас %):  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  – 0,12–1,42,  $\text{KI}$  – 16,6–9,1,  $\text{HCl}$  – 0,17,  $\text{H}_2\text{O}$  до 100.

Змішаний реагент для візуалізації наносять на гідрофільний носій, наприклад, на паперову смужку у вигляді крапель об'ємом 20–40 мкл, висушують і промивають центральну частину одержаної плями водою і знов сушать. У результаті отримують червоно-коричневу пляму з відмітою серединою і сірчавим кільцем навкруги. У разі отримання позитивного результату на індикаторному папері з'являється синє-сіре кільце, у середині якого лежить більш темна пляма. Дані о чутливості, часі проведення аналізу або про строк зберігання індикатору у патенті не наведено. Але можна передбачати, що з часом якість такого паперу, особливо чутливість, будуть падати у зв'язку з втратою хлороводневої кислоти.

(А. с. СРСР № 1799138 А1, G01N31/20, 20 11.89., Є В Дегтярев, А.В. Гаєвський, Г.А. Маслова, Л.М. Алмахаєва), або

2 Коштовних сполук платини [3] (Патент США № 3912855, C09K3/00, G01N31/09 R.S. Shukla, M.A. Zilka). Автори для виявлення алкалоїдів групи опію виготовляли два типи паперових смужок з попередньо нанесеними розчинами йодиду калію та гексахлороплатинату калію. При визначенні опіатів дві сухі смужки з йодидом калію і одну з гексахлороплатинатом калію по черзі занурювали у визначений об'єм розчину метанолу з водою (1:1). Утвореним розчином обробляли хроматограму. В даному методі використання високотоксичної речовини – метанолу теж можна віднести до недоліків способу.

В іншому патенті США [4] (WO, заявка 84/02397, 1987, K.M. Friedenberg) для визначення морфіноподібних наркотичних речовин запропоновано модифікований реагент Драгендорфа, що складається з двох розчинів.

#### Розчин 2 (мас %):

$\text{H}_2\text{PtCl}_6$	0,20–0,25
$\text{KI}$	1,75–2,25
$\text{HCl}$	0,8–1,2 моль/л до 100%

Як прототип до винаходу індикаторного складу для виявлення опіатів узят патент [6] (Патент (UA) № 17252A МКИ G01N31/22 от 01.04.97 Р.П. Панталер, Т.І. Івкова, Б. Бланк. Состав для изготовления индикатора, чувствительного к наркотическим веществам и тест-фломастер на его основе). Згідно з прототипом індикаторний склад вміщує платинохлороводневу кислоту, йодид калію, тверду неліткую кислоту з  $\text{pK}_1 \leq 4$  при наступному співвідношенні компонентів (мас %):

$\text{H}_2\text{PtCl}_6$	0,13–0,17
$\text{KI}$	3,0–5,0
Органічна кислота <sup>1)</sup>	5,0–10,0
Вода	решта до 100

де <sup>1)</sup> – тверда органічна кислота, як малінова, винна, лимонна, сульфосаліцилова.

Використання у ролі регулятора кислотності неліткої органічної кислоти з  $\text{pK}_1 \leq 4$  забезпечило достатнє та необхідне значення рН у реакції індикації, що дозволило уникнути застосування агресивної літкої хлороводневої кислоти, розробити більш стійкий склад з більшим строком дії та забезпечити екологічну чистоту розробки.

Розроблений індикаторний склад запропоновано використовувати для виготовлення індикаторного паперу або чорнил для заповнення тест-фломастерів, для чого до розчину додавали діетиленгліколь або гліцерин від 5 до 15 мас %. В присутності наркотичної речовини групи опіатів червоно-коричневий колір індикатора, будь то паперова смужка або риска, що проведена тест-фломастером, змінюється на чорний. Час проведення аналізу в обох випадках не перевищує 1–2 хв.

Недоліком цього винаходу, як і багатьох попередніх, є те, що до складу індикатору входить сполука дорогоцінного металу – платинохлороводнева кислота, що значно відбивається на вартості випробувань.

Завданням винаходу, що передбачається, є розробка складу реагентів для виготовлення індикатору, чутливого до наркотичних речовин з групи опіатів, що дозволив би за рахунок видозмінення компонентів виключити використання висококоштованих сполук платини.

Рішення задачі, що була поставлена, забезпечено тим, що склад для виготовлення індикатору, чутливого до наркотичних речовин з групи опіатів і деяких азотовмісних фармакологічних речовин, що включає водяний розчин неліткої органічної кислоти з  $pK_1 \leq 4$  і кольороутворюючу комплексну сполуку (ККС), згідно з винаходом ККС складається із змішаного розчину: барвника сульфоталейнового ряду, солі молібденової кислоти та поверхньо-активної речовини (ПАР) при наступному співвідношенні компонентів (мас %):

Сульфоталейновий барвник	0,07–0,20
Сіль молібденової кислоти	0,05–0,15
ПАР	0,05–0,20
Органічна кислота	10,0–14,0
Вода	решта

У запропонованому складі як сульфоталейновий барвник використовують бромпирогалловий червоний, а як сіль молібденової кислоти застосовують молібдат натрію або амонію.

Як ПАР може бути застосована Тритон X-100 або інша неіоногенна ПАР.

Задача, яка поставлена, забезпечується ще й тим, що тест-фломастер, що складається з корпусу та пишучого стержню, який заповнено чорнилами, що вміщують розчинник – водяний розчин гліцерину або діетиленгліколю та реагент-індикатор, що згідно з винаходом у якості реагент-індикатора використовують змішаний розчин, що складається з барвника сульфоталейнового ряду, солі молібденової кислоти та поверхньо-активної речовини (ПАР) при наступному співвідношенні компонентів (мас %): сульфоталейновий барвник 0,07–0,20, сіль молібденової кислоти 0,05–0,15, ПАР 0,05–0,20, нелітка органічна кислота з  $pK_1 \leq 4$  10,0–14,0, гліцерин (діетиленгліколь) 5,0–15,0, вода решта.

При додаванні до індикаторного розчину опіатів відбувається зміщення смуги поглинання світла з 570–580 нм до 620–630 нм з одночасним поглибленням світлопоглинання у зрівнянні з чистою бінарною комплексною сполукою молібдат – сульфоталейновий барвник, що відповідає зміні кольору розчину з червоно-бузкового до синього.

На базі вивчення оптимальних умов проходження реакції було розроблено новий склад реагентів, що можна застосовувати для виготовлення індикатору для швидкого виявлення опіатів та деяких інших азотовмісних фармацевтичних препаратів.

Експериментально доведено, що запропонований вміст перелічених реагентів у складі індикатора у діапазоні, що заявляється, є необхідним та достатнім для екранінгового контролю наркотичних речовин з класу опіатів.

Встановлено, що використання індикаторної суміші з вмістом БПЧ нижче 0,07 мас.% призводить до блідого забарвлення розчину, зниженню швидкості випробування, а вище 0,20 мас.% – реакційний розчин має дуже темний червоно-пурпуровий колір, що також веде до зниження чутливості аналізу.

Молібдат натрію до реакційної суміші додається з метою утворення комплексної сполуки з БПЧ. Наявність у складі індикатору молібдату натрію нижче нижньої межі 0,05 мас.% недостатньо для зв'язування всієї кількості БПЧ у комплекс, а перевищення вмісту понад 0,15 мас.% призводить до погіршення розчинності суміші, особливо це заважає при використанні її як чорнил для тест-фломастерів.

Проведені дослідження показали, що в індикаторному складі як регулятор pH можуть бути використані винна, лимонна, янтарна, щавелева та інші органічні кислоти, у яких  $pK_1 \leq 4$ . Але найкращі результати при виявленні опіатів дає індикаторний склад, що містить сульфосаліцилову кислоту. Використання розчину з вмістом кислоти нижче за 10 мас.% не дозволяє створити необхідну концентрацію водневих іонів для індикації опіатів, а перевищення верхньої межі вмісту понад 14 мас.% призводить до погіршення якості індикаторного паперу – він стає крихким та ламким.

Використання у складі суміші, що запропонована, неіоногенного ПАР – Тритону X-100, дало змогу прискорити проведення випробувань та підвищити їх чутливість, оскільки індикаторний розчин набуває гідрофільної якості. Завдяки ПАР розчин, що аналізується, швидше просочується крізь поверхню індикаторного паперу. Окрім того, змінюються хімічні властивості комплексу БПЧ – молібдат-іон, завдяки чому підвищується контрастність кольорової індикаторної реакції. Введення до складу індикатору Тритону X-100 менш нижньої границі, що дорівнює 0,05 мас.%, недостатньо для придбання вказаних вище властивостей, а додавання ПАР вище 0,2 мас.% призводить до сильного вспінання реакційної маси, заважає подальшому її нанесенню на папір або заповненню фломастера.

При використанні індикаторного складу для заповнення фломастерів до нього слід додати водяний розчин якого-небудь багатогомірного спирту для запобігання передчасного висихання розчину. В даному разі, як і в прототипі, були використані водяні розчини гліцерину або діетиленгліколю при вмісті їх від 5 до 20 мас.%. При цьому, введення цих розчинників у концентраціях нижче ніж 5 мас.% недостатньо для надання чорнилам заданих пишучих властивостей, а при вмісті їх вище 20 мас.% погіршується чутливість реакції. Вдавшись до співвідношення компонентів надалі складу індикаторних чорнил не тільки достатню чутливість до наркотичних речовин з групи опіатів, але і забезпечує достатнє змочування, попереджає швидке висихання і надає необхідні пишучі якості тест-фломастеру.

Приклади виготовлення індикаторних розчинів.

З перелічених вище реагентів у концентраційному діапазоні, що заявляється, було виготовлено 6 індикаторних розчинів (Табл. 1) шляхом розчинення наважок солі молібденової кислоти і Тритону X-100 у розчині сульфосаліцилової кислоти.

ти та зливанням цієї суміші з розчином БПЧ. У випадку виготовлення чорнил для фломастерів до індикаторного розчину додаються діетиленгліколь або гліцерин.

Розчинами № 1–3 просочувати фільтровальний папір, сушили його на повітрі при кімнатній температурі. З виготовленого таким чином паперу робили смужки розміром приблизно 20х50 мм та зберігали у темряві. Розчинами № 4–6 заповнювали фломастери.

Для проведення випробування за допомогою індикаторного паперу краплину досліджуваної рідини об'ємом близько 0,03 мл наносять на індикаторну смужку. В присутності наркотичної речовини з класу опіатів та деяких інших лікарських препаратів колір індикаторного паперу змінюється з червоно-бузкового до синього.

Для виявлення опіатів за допомогою тест-фломастеру на фільтровальний папір наносять краплину досліджуваної рідини або розтирають трохи порошку, що підозрюється на вміст опіатів, на папері та змочують це місце краплиною води. Після усмоктування рідини по вологій поверхні паперу проводять риску фломастером. При наявності опіатів колір риси змінюється від червоно-бузкового до синього. Час проведення тестування – 1–2 хв.

У таблиці 2 наведено результати напівкислих випробувань, проведених за допомогою індикаторних папірців, що були виготовлені з індикаторних розчинів за прикладами № 1–3 та тест-фломастерів, які були заповнені чорнилами за прикладами № 4–6 (табл. 1).

З вищенаведеного тексту і даних табл. 2 можна зазначити, що:

1 Найвищі показники чутливості і надійності при виявленні кодеїну одержано при використанні індикаторних папірців, що виготовлені із суміші

прикладу № 3, а з фломастерів найкращі результати показали ті, що були заповнені чорнилами зі складом № 6.

2 Нижня межа виявлення кодеїну за допомогою індикаторного складу, що запропоновано, складає близько 0,01 мг/мл тобто 0,3 мкг у краплині.

У таблиці 3 наведено порівняльні результати перевірки чутливості та селективності індикаторних папірців, що були виготовлені із індикаторного складу за прототипом (індикатор № 1) та із запропонованого згідно з винаходом (індикатор № 2).

3 Огляду табл. 3 можна зроби наступні висновки:

1. По чутливості запропонований склад, з якого було виготовлено індикаторні папірці (індикатор № 2) більш чутливий ніж індикатор № 1, за рахунок чого підвищена достовірність результатів аналізу. Нижня межа виявлення опіатів (морфін, кодеїн, папаверин) за допомогою індикатора № 2 дорівнює 0,01 мг/мл тобто 0,3 мкг у краплині, що є задовільним показником для тест-випробувань.

2 Індикаторна система, що запропонована, як і система з прототипу, дає перехресні реакції з частиною нейролептиків, антидепресантів та деяких інших лікарських препаратів, але чутливість індикаторів до цих речовин нижче ніж до цільових наркотиків-опіатів.

3 Включення до індикаторного складу для визначення опіатів сульфосаліцилового барвника – БЧП, дає змогу виключити використання висококоштовної сполуки ( $H_2PtCl_6$ ) дорогоцінного металу – платини, і цим значно знизити вартість експрес-тестів.

Запропонований індикаторний склад передбачається випускати у вигляді індикаторного паперу, фломастерів або в балончиках з аерозольним розприскуванням розчину.

Таблиця 1

Склад реагентів, мас. %	Приклади №					
	1	2	3	4	5	6
БПЧ	0,20	0,07	0,13	0,20	0,07	0,13
Монобдат натрію	0,15	0,05	0,10	0,15	0,05	0,10
Сульфосаліцилова кислота	14,0	10,0	12,0	14,0	10,0	12,0
Тритон X-100	0,20	0,05	0,12	0,20	0,05	0,12
Гліцерин	0	0	0	20,0	12,0	5,0
Вода	Решта до 100					

Таблиця 2

Уведено кодеїну, мг/мл	Знайдено кодеїну, n=10					
	Приклади складів №					
	Папірці			Фломастери		
	1	2	3	4	5	6
0,100	+	+	++	+	+	++
0,050	±	+	+	±	+	+
0,010	–	±	+	–	+	+
0,005	–	–	±	–	–	±

Умовні позначки: + – позитивна реакція, ++ – інтенсивна реакція, – – негативна реакція, ± – сумнівна реакція.

Таблиця 3

Препарат	Концентрація, мг/мл							
	0,01		0,1		1,0		10,0	
	Індикатор №							
	1	2	1	2	1	2	1	2
Аміназін	-	-	-	-	+	+	++	++
Амітриптилін	-	-	±	±	+	+	++	++
Азафен	-	-	+	+	++	++	++	++
Аміналон	-	-	-	-	-	-	-	-
Анальгін	-	-	-	-	-	-	-	-
Аспірин	-	-	-	-	-	-	-	-
Апоморфін	-	-	±	±	±	±	+	+
Бемегрід	-	-	-	-	-	-	-	-
Галантамін	-	-	-	-	±	±	+	+
Галоперидол	-	-	-	-	-	-	±	±
Дроперидол	-	-	-	-	-	-	±	±
Дитилін	-	-	-	-	-	-	-	-
Димедрол	-	-	±	±	+	+	++	++
Дигоксин	-	-	-	-	-	-	-	-
Дибазол	-	-	±	±	+	+	++	++
Кавінтон	-	-	-	-	-	-	-	-
Кодеїн	±	+	+	+	+	++	++	++
Кофеїн бензоат Na	-	-	-	-	-	-	-	-
Кордіамін	-	-	-	-	-	-	±	±
Клюфелін	-	-	-	-	-	-	±	±
Лепонекс	-	-	-	-	±	±	+	+
Літія карбонат	-	-	-	-	-	-	-	-
Літія оксид	-	-	-	-	-	-	-	-
Мепробамат	-	-	-	-	-	-	-	-
Мебикар	-	-	-	-	-	-	-	-
Меліпрамін	-	-	-	-	±	±	+	+
Морфін	±	+	+	+	++	++	++	++
Мезатон	-	-	-	-	-	-	±	±
Натрія бромід	-	-	-	-	-	-	-	-
Натрія оксид	-	-	-	-	-	-	-	-
Налоксон	-	-	-	-	-	-	-	-
Новокаїн	-	±	±	±	+	+	++	++
Но-шпа	-	-	±	±	+	+	++	++
Пантогам	-	-	-	-	-	-	-	-
Папаверин	-	±	+	+	++	++	++	++
Піроксан	-	-	-	-	-	-	±	±
Прозерин	-	-	-	-	-	-	±	±
Промедол	-	±	+	+	++	++	++	++
Пірацетам	-	-	-	-	-	-	±	±
Празидол	-	-	-	-	-	-	±	±
Сибазон	-	-	-	-	-	-	-	-

Препарат	Концентрація, мг/мл							
	0,01		0,1		1,0		10,0	
	Індикатор №							
	1	2	1	2	1	2	1	2
Стрихнін	-	-	-	-	-	-	±	±
Сиднофен	-	-	-	-	-	-	-	-
Тизерцин	-	-	-	-	±	±	++	++
Трифтазин	-	-	-	-	±	±	+	++
Фенамін	-	-	-	-	±	±	+	+
Фізостигмін	-	-	-	-	-	-	±	±
Хлорпротиксен	-	-	-	-	-	-	±	±
Ефедрину гідрохлорид	-	-	-	-	-	-	-	-
Еуфілін	-	-	-	-	-	-	-	-
Еглоніл	-	-	-	-	±	±	+	+
Еленіум	-	-	-	-	-	-	±	±

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03