

М. В. Зарубіна, молодший науковий співробітник Харківського НДІСЕ,
К. М. Даньшина, старший науковий співробітник Харківського НДІСЕ

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАДОНУ ФІЗИКО-ХІМІЧНИМИ МЕТОДАМИ

Розглянуто методи дослідження метадону з використанням якісних кольорових тестів, тонкошарової хроматографії, ІЧ-спектроскопії та газорідинної хроматографії.

Рассмотрены методы исследования метадона с использованием качественных цветных тестов, тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии и газожидкостной хроматографии.

Останнім часом на ринку нелегального продажу наркотиків широкого розповсюдження набув наркотичний засіб метадон¹ (інші назви – «Лошадка», *Dollies*, «Фенадон»). Метадон – синтетичний опіоїд. Відрізняючись від морфіну за хімічною структурою, впливає на організм людини аналогічно морфіну, однак має більш тривалу дію (до 24 годин)². Уперше метадон було синтезовано як замінювач морфіну в 1937 р. німецькими дослідниками М. Бокмюлем і Г. Эрхартом. У 1942 р. було налагоджено промислове виготовлення лікарського засобу на основі метадону – «Амідон», який використовувався як анальгетик в експериментальних цілях. Значно пізніше, у 80-х роках ХХ ст., метадон поширився на території країн СРСР як лікарський засіб під назвою «Фенадон». У теперішній час на теренах України та країн СНГ метадон використовується в програмах замісної підтримуючої терапії наркозалежних і як анальгезуючий лікарський засіб³.

Синтез метадону дуже складний, триває від одного до трьох днів і потребує високої кваліфікації виробника. Для виготовлення наркотику в кустарних умовах необхідна наявність хімічного посуду, великої кількості хімічних реагентів і розчинників, витяжної шафи, оскільки в ході синтезу використовується значна кількість шкідливих для здоров'я летких речовин. Як вихідні компоненти можуть використовуватися хлористий аліл, оксид пропілену, ди-

¹ Див.: Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів : постанова Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770 (із змінами та допов. від 12 грудня 2002 р. № 1890; від 4 червня 2008 р. № 518); Лист Міністерства юстиції України від 2 листопада 2006 р. № 34–48/186 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/>. — 17.05.2010.

² Див.: *Роганов С. В.* Синтетические наркотики: вопросы расследования преступлений / С. В. Роганов. — СПб. : Питер, 2001. — 224 с.; *Веселовская М. В.* Наркотики : пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий / М. В. Веселовская, А. Е. Коваленко. — М. : Триада-Х, 2000. — 236 с.

³ Див.: *Веселовская М. В.* Наркотики.

метиламін, ціаністий бензил (фенілацетонітрил), бромістий етил. Крім цього, для кустарного одержання метадону також необхідні сірчана кислота, магнієві стружки, різноманітні органічні розчинники (бензол, дихлоретан та ін.).

Кустарно виготовлений метадон потрапляє на нелегальний ринок у вигляді прозорого безколірного розчину, запаюного в ампули об'ємом 5–10 мл з-під новокаїну, новокаїнаміду, натрію хлориду, води для ін'єкцій, магнію сульфату й інших лікарських засобів з ознаками кустарного перепаявання. З метою фальсифікації до розчину метадону може додаватися димедрол, нерідко у великих кількостях. Іноді в розчині містяться залишки препаратів, ампули з-під яких були використані, що, можливо, зумовлено недостатнім випорожненням ампул перед їх заповненням метадоном. Рідше метадон вилучається у вигляді порошоків і спресованих кристалічних камінців, різноманітних за формою.

У хімічному відношенні метадон являє собою 6-диметиламіно-4,4-дифеніл-гептан-3-он (молекулярна вага 309,4; розчинний у воді 48 мг/л при температурі 25 °С). У промислових умовах метадон одержують алкілуванням дифенілацетонітрилу 1-диметиламіно-2-пропілхлоридом у присутності аміду натрію¹ (рис. 1) або з 2-диметиламіно-2-пропанолу чи дифенілацетонітрилу з подальшим проведенням реакції магнійорганічного синтезу². Одержаний при цьому 4-диметимламіно-2,2-дифенілвалеронітрил далі вводять у взаємодію з етилмагнійбромідом і гідролізують. Утворений у результаті взаємодії рацемат ділять за допомогою (+)-винної кислоти, виділяючи (–)-метадон.

Метадон промислового виробництва потрапляє на нелегальний ринок у вигляді таблеток і розчину для перорального застосування. На даний час на території України метадон зареєстровано під такими торгівельними назвами: «Метадикт» (Салютас Фарма, Німеччина) – таблетки з концентрацією діючої речовини 10 та 40 мг; «Метадоз» (Маллінкордт Інк., США) – таблетки з концентрацією діючої речовини 10 і 40 мг; «Метадол» (Pharmascience Inc., Канада) – таблетки з концентрацією діючої речовини 1, 5, 10 та 25 мг, розчин для перорального застосування – 1 мг/мл; «Метадону гідрохлорид» (Маллінкордт Інк., США), таблетки, що диспергуються з концентрацією діючої речовини 40 мг; «Метадону гідрохлорид» (Bufa B.V., Нідерланди) – розчин концентрований для перорального застосування з концентрацією діючої речовини 20 мг/мл; «Метадону гідрохлорид» (Л. Молтені і К. деї Фрателлі Алліті Сосіета ді Езеркціо С.п.А.) – розчин для перорального застосування з концентрацією діючої речовини 1 мг/мл³.

¹ Див.: *Варталян Р. С.* Синтез основних лекарственных средств / Р. С. Варталян. — М. : Мед. информ. агентство, 2004. — С. 45–46.

² Див.: *Бушуев Е. С.* Современные проблемы химико-токсикологического анализа токсических веществ : учеб.-метод. пособ. / Е. С. Бушуев, Р. В. Бабаханян, В. Н. Куклин. — СПб. : НИИХ СПбГУ, 2002. — 121 с.

³ Див.: Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php?nav=1&letter=%E5&page=21>. — 10.06.2010.

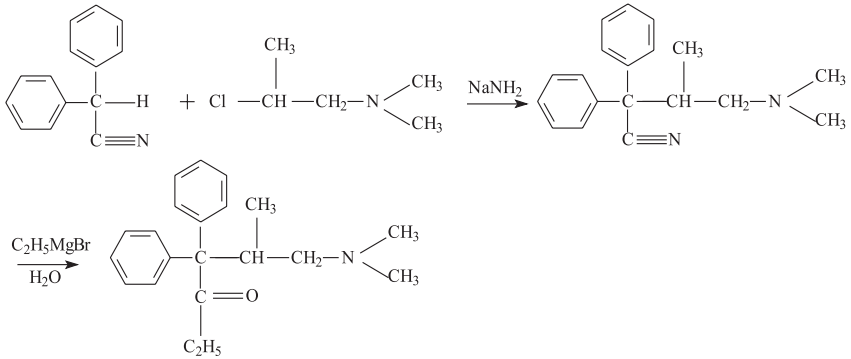


Рис. 1. Схема синтезу метадону в промислових умовах

При проведенні судових експертиз із дослідження метадону, вилученого з незаконного обігу, виникає низка проблем, перш за все пов'язаних з відсутністю узагальнених і досить повних схем дослідження метадону, а також затвердженої Міністерством юстиції України методики з дослідження зазначеного наркотичного засобу, що значно ускладнює та збільшує строки проведення експертиз, об'єктами яких є метадон. З огляду на наведене доцільним є розроблення оптимальної схеми дослідження, що дасть змогу достовірно ідентифікувати метадон і визначити його кількісний вміст, використовуючи комплекс фізико-хімічних методів (якісні кольорові реакції, хроматографія в тонкому шарі сорбенту, ІЧ-спектрофотометрія, газоріднинна хроматографія).

Пропонуємо таку схему аналізу.

Дослідження методом якісних хімічних реакцій. Для виявлення метадону використовували нижченаведені кольорові реакції, які дають змогу виявити досліджуваний наркотичний засіб за появою специфічного забарвлення. Для цього наважки речовини масою по 1 мг поміщали в заглиблення фарфорових пластинок для крапельного аналізу:

- з реактивом Лібермана (10 %-й розчин нітриту натрію в концентрованій сірчаній кислоті) – спостерігалось інтенсивне коричнево-жовте забарвлення;

- з реактивом Маркі (9 мл концентрованої сірчаної кислоти та 1 мл формаліну) – спостерігалось рожево-помаранчеве забарвлення;

- з реактивом Фреде (сірчаномолібденова кислота) – спостерігалось коричнево-сіре забарвлення;

- з сумішшю сірчаної та азотної кислот (10 крапель концентрованої азотної кислоти та 10 мл концентрованої сірчаної кислоти) – спостерігалось помаранчеве забарвлення, яке поступово переходило в червоне;

- з розчином роданіду кобальту 2 %-го – спостерігалось світло-синє забарвлення;

— з реактивом Манделіна (1% розчин ванадату амонію в концентрованої сірчаній кислоті) після розчинення в етанолі та нагрівання до кипіння – спостерігалось зелене забарвлення, яке поступово переходило в синє.

Однак слід зазначити, що одержані результати дослідження методом якісних хімічних реакцій дозволяють лише припустити наявність метадону в зразках, які досліджувалися. Для підтвердження результатів проведених якісних хімічних реакцій треба застосовувати метод хроматографування в тонких шарах сорбенту, що є одним з основних методів дослідження наркотичних засобів і психотропних речовин. Це пояснюється швидкістю проведення дослідження, надійністю одержаних результатів (за обов'язкової умови наявності заздалегідь відомого зразку метадону), селективністю та відносно низькою вартістю.

Дослідження методом тонкошарової хроматографії. Наважку речовини масою 1 мг розтирали у фарфоровій ступці та розчиняли у 1 мл етанолу. Хроматографування проводили з використанням хроматографічних пластинок Merk і пластинок «Сорбфіл УФ 254». Пластинки Merk хроматографували в таких системах розчинників: А: хлороформ – диксан – етилацетат – 25 % розчин аміаку (25:60:10:5); Б: метанол – 25 % розчин аміаку (100:1,5); В: циклогексан – толуол – діетиламін (75:70:10). Крім метадону, дослідженню підлягали лужні витяги тетракаїну, бензокаїну, лідокаїну, новокаїну з відповідних лікарських засобів. Результати хроматографування наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Значення R_f метадону та інших досліджуваних речовин на пластинках Merk

Речовина	Значення R_f у системах		
	А	Б	В
Метадон	0,81	0,59	0,56
Тетракаїн	0,63	0,56	0,25
Бензокаїн	0,77	0,80	0,11
Лідокаїн	0,77	0,69	0,40–0,55
Новокаїн	0,61	0,56	0,08–0,16

Для проявлення зон хроматографування речовин, що досліджувалися, використовували реактив Драгендорфа та підкислений розчин йодплатинату калію. Результати візуалізації хроматографічних пластинок наведено в табл. 2.

Пластинки «Сорбфіл УФ 254» хроматографували в системах розчинників: А: бензол – етанол – діетиламін (9:1:1); Б: гексан – диетиловий ефір – триетиламін (10:20:1). Крім метадону, дослідженню підлягав димедрол. Результати хроматографування наведено в табл. 3.

Таблиця 2

Забарвлення, що виникає при проявленні реактивами

Речовина	Реактив	
	Реактив Драгендорфа	Йодплатинат калію
Метадон	помаранчеве	світло-пурпурне
Тетракаїн	світло-коричневе	блакитне
Бензокаїн	коричнево-помаранчеве	темно-блакитне
Лідокаїн	коричневе	світло-блакитне
Новокаїн	світло-коричневе	блакитно-пурпурне

Таблиця 3

Значення R_f метадону та димедролу на пластинках «Сорбфіл УФ 254»

Речовина	Значення R_f у системах	
	А	Б
Метадон	0,93	0,48
Димедрол	0,85	0,34

Зони хроматографування після повного видалення органічних розчинників проявляли реактивом Драгендорфа. При цьому в зоні хроматографування метадону спостерігали помаранчеве забарвлення, у зоні хроматографування димедролу – світло-коричневе. Було встановлено, що метадон і димедрол також виявляються в УФ-променях ($\lambda = 254$ нм) по гасінню флуоресценції індикатора. Оскільки картини хроматографування метадону та димедролу подібні, для запобігання хибного оцінювання результатів дослідження зони хроматографування після опромінювання їх в УФ-променях треба проявити реактивом Маркі. При цьому зона димедролу забарвлюється в яскраво-жовтий колір, а зона метадону залишається без змін.

Дослідження методом ІЧ-спектроскопії. Метод ІЧ-спектроскопії все більше застосовується в експертних установах, оскільки на відміну від інших методів (тонкошарової, газової та рідинної хроматографії) він не потребує наявності зразків для порівняння, дає можливість досліджувати речовини різного агрегатного стану (порошки, рідини й ін.) і зберегти об'єкт у придатному для подальших досліджень вигляді. Однак метод ІЧ-спектроскопії має суттєвий недолік – він не дозволяє ідентифікувати багатоконпонентні суміші, але має важливе значення для встановлення наявності речовин-наповнювачів (лактоза, крохмаль, глюкоза та ін.), що чітко визначаються в досліджуваних сумішах. Тому у випадках, коли на стадії попередніх досліджень встановлено, що наданий об'єкт являє собою суміш метадону й інших лікарських засобів (димедролу, новокаїну, новокаїна-

міду тощо), дослідження методом ІЧ-спектрометрії потребує складного пробопідготування – препаративної тонкошарової хроматографії, твердофазової екстракції із застосуванням спеціальних патронів для розділення домішок і добавок (лікарських засобів).

У разі дослідження розчину метадону в чистому вигляді необхідно провести екстракцію. Для цього до 1 мл розчину метадону додають 1–2 краплі насиченого розчину аміаку (до лужної реакції середовища за універсальним індикаторним папером) і 1 мл хлороформу та збовтують. Після розшарування суміші хлороформний шар відбирають, вміщують до агатової ступки та випарюють. Одержаний сухий залишок перетирають з бромідом калію, пресують у мікротаблетку та реєструють спектр. У разі надходження на дослідження таблеток метадону промислового виробництва таблетку розтирають у фарфоровій ступці, розчиняють у воді, фільтрують. Екстракцію метадону для подальшого дослідження методом ІЧ-спектрометрії проводять в аналогічний спосіб.

З метою встановлення молекулярного складу досліджували таблетку метадону гідрохлориду промислового виробництва. Для виділення діючої речовини використовували зазначений метод. Аналіз проводили в ІЧ-ділянці спектру на ІЧ-Фур'є спектрометрі Nicolet 380 за таких умов: діапазон реєстрації спектру – $3995,85\text{--}400\text{ см}^{-1}$; роздільна здатність – 4 см^{-1} ; кількість сканів – автоматично; швидкість запису – $0,6329$; детектор – DTGS KBr; світлоділник – KBr.

Дослідженням було встановлено: інфрачервоні спектри метадону гідрохлориду мають інтенсивні смуги поглинання, які характеризуються хвильовими числами: $704, 765, 943, 1105, 1125, 1707\text{ см}^{-1}$ (рис. 2).

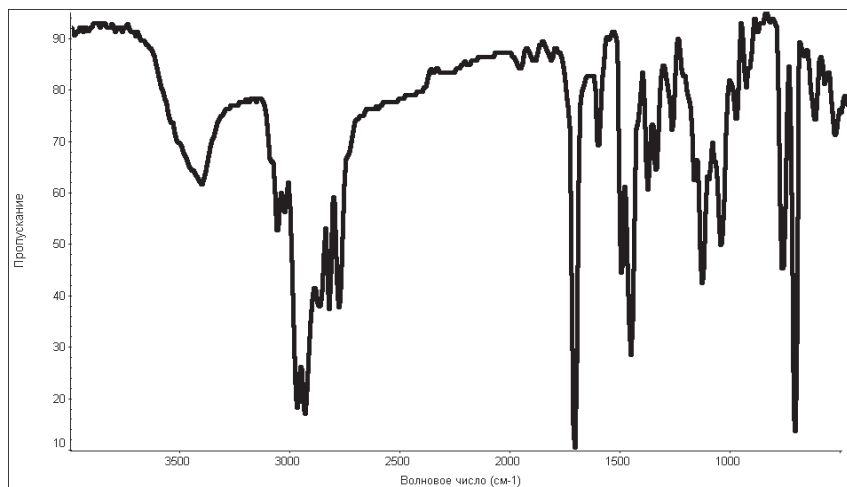


Рис. 2. ІЧ-спектр метадону гідрохлориду

Дослідження методом газорідинної хроматографії. Для кількісного визначення метадону пропонуємо застосовувати метод газорідинної хроматографії. У випадках, коли на дослідження об'єкти надійшли в порошкоподібному стані, відбирають наважку об'єкта вагою 2–5 мг, до якої додають 1 мл дистильованої води. Суміш нагрівають на водяній бані до температури 60–70 °С, після чого охолоджують. До охолодженої суміші додають 1 мл 0,1 % розчину метилстеарату в хлороформі (внутрішній стандарт) та 1 краплю 25 % розчину аміаку. Суміш енергійно збовтують протягом 2–3 хв і відбирають хлороформний шар (екстракцію проводять тричі). Хлороформні екстракти об'єднують і випарюють до сухого залишку, який розчиняють у 0,5–1 мл хлороформу. Одержаний розчин досліджують методом газорідинної хроматографії.

У разі надходження на дослідження розчину метадону до 1 мл об'єкта додають 1 мл розчину метилстеарату в хлороформі (концентрація метилстеарату 1–2 мг/мл), краплю 25%-го водного розчину аміаку та тричі екстрагують.

Газохроматографічне дослідження метадону проводять за таких умов: колонка капілярна, заповнена диметилсиліконовою фазою; температура детектора – 290 °С, випарника – 280 °С; температура колонки змінюється від 200 до 280 °С зі швидкістю 10 °С/хв; газ носій – гелій або азот; детектор – полум'яно-іонізаційний.

Перед кількісним визначенням готують калібрувальну суміш, використовуючи стандартний зразок метадону. За відсутності стандартного зразка використовують відносний масовий коефіцієнт (відносний масовий коефіцієнт метадону до метилстеарату дорівнює 1,2; відносний масовий коефіцієнт метилстеарату відносно себе дорівнює 1). Розрахунок проводять за формулою

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

де X – кількість речовини, що визначається, %; S_x – площа піку речовини, що визначається, ум. од.; $S_{ст}$ – площа піку внутрішнього стандарту, ум. од.; m_x – маса проби речовини, що визначається, г; $m_{ст}$ – маса, внесеного в пробу внутрішнього стандарту, г; K – відносний масовий коефіцієнт речовини, що визначається до внутрішнього стандарту (до метилстеарату).

Слід зазначити, що як внутрішній стандарт, крім метилстеарату, можна використовувати докозан та інші насичені вуглеводні.

Наведені методи дослідження метадону можуть застосовуватися в експертних установах Міністерства юстиції України, МВС України при вирішенні діагностичних, класифікаційних, ідентифікаційних і ситуаційних завдань.