



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра токсикологічної та неорганічної хімії

Аспекти визначення деяких наркотичних речовин

Навчально-методичний посібник

Запоріжжя – 2014

Навчально-методичний посібник підготовлено співробітниками кафедри токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету:

- д. фарм. н., проф. Панасенком О.І.;
- д. фарм. н., проф. Буряком В.П.;
- д. фарм. н., доц. Парченком В.В.;
- к. фарм. н., доц. Кремзером О.А.;
- к. фарм. н., доц. Мельником І.В.;
- к.фарм. н., ас. Сафоновим А.А.;
- к.фарм. н., ас. Щербиною Р.О.
- к. фарм. н., ст. викладачем Гоцулею А.С.;
- к. фарм. н., ст. викладачем Постол Н.А.,
- к.фарм. н., ст. викладачем Кулішом С.Н.,
- ас.Саліоновим В.О.

Розглянуто і затверджено на засіданні кафедри токсикологічної і неорганічної хімії протокол № __ від «__» січня 2014 року.

Розглянуто і затверджено на засіданні циклової методичної комісії фармацевтичних дисциплін, протокол № _ від «__» лютого 2014 року.

Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ, протокол № 3 від «27» лютого 2014 року.

Зміст

ПЕРЕДМОВА	3
Частина I. Загальні положення	5
I. Загальні положення при роботі з біологічними рідинами	5
II. Правила та застережні засоби відбирання проб	6
III. Правила зберігання та транспортування біологічних рідин	8
IV. Документальне оформлення хіміко-токсикологічних досліджень	9
V. Класифікація наркотичних засобів. Перелік найбільш вживаних наркотиків і лікарських засобів, які викликають запаморочення	11
VI. Підготовка біологічних рідин до аналізу. Основи ізолювання наркотичних речовин з біологічних рідин методом рідинно-рідинної екстракції	13
VII. Заходи та методи рідинно-рідинної екстракції	13
VIII. Критерії достовірності хіміко-токсикологічного аналізу	15
IX. Наявність помилково-позитивних та помилково-негативних результатів	16
X. ТШХ-скринінг. Загальні положення ТШХ	18
	33
Частина II. Визначення окремих груп і сполук	
I. Антидепресанти	33
II. Алкалоїди опію	35
III. Похідні барбітурової кислоти	38
IV. Похідні 1,4-бензодіазепіну	43
V. Димедрол	46
VI. Канабіноїди (гашиш)	48
VII. Кокаїн	51
VIII. Ноксирон	52
IX. Промедол	54

X. Похідні фенотіазину	57
XI. Ефедрин	60
Частина III. Газо-рідинна хроматографія в хіміко-токсикологічному аналізі.	62
I. Коротка характеристика методу газо-рідинної хроматографії	62
II. Якісний аналіз	65
III. Кількісний аналіз	67
IV. Дослідження на наявність алкоголю та органічних розчинників	68
V. Леткі розчинники	70
VI. Основи статистичного аналізу. Статистична обробка даних при застосуванні методу газорідинної хроматографії. Точність і репродуктивність.	70
VII. Посуд і реактиви	79
Питання для самоконтролю	83
Тести для самоконтролю	89
Додаток 1.	95
Додаток 2.	96
Глосарій	101
ЛІТЕРАТУРА	121
ЗМІСТ	127

Вступ

Наркотик (від грец. *narkoticos* — той, що призводить до заціпеніння, одурманюючий) — дуже різні по відношенню до обміну речовин субстанції природних чи штучних речовин, здатні викликати і фізичну залежність, внаслідок заміщення однієї з речовин-учасників природного метаболізму, і - психічну. Впливаючи на нервові центри головного мозку, наркотик може створювати штучне підняття настрою, чи надмірну сонливість, хворобливу, незвичайну веселість — ейфорію, а іноді й порушення свідомості. У патологічних випадках цей стан може бути цілком нереалістичним, викликати манію величі та невразливості.

Більшість сучасних наркотиків виготовляється хімічним способом — кокаїн, героїн, ЛСД, амфетаміни — мають рослинне походження, традиції, застосування, вживання яких на Сході сягає тисячі років. Європейська цивілізація стала по-новому відкривати для себе ці речовини лише у ХІХ ст. (при цьому лікарі сподівалися, що синтез нових ліків допоможе здійснити прорив у терапії). Так, у 1845 році психіатр Жак Жозеф Моро заснував у Парижі клуб аматорів гашишу. До речі, членами цього клубу були Олександр Дюма, Теофіл Готье, Ежен Делакруа. У 1860 році німець Альберт Німан виділив із листя коки хлоргідрат кокаїну, а через 20 років Зигмунд Фрейд уже пропонував його своїм пацієнтам. Німець Генріх Дрезер у 1898 р. синтезував героїн, що діє в сто разів сильніше ніж опіум-сирець. Морфій був отриманий німцем Фрідріхом Сертюрмером ще в 1803 р. з опіуму.

Групу наркотиків у вузькому розумінні складають так звані опіати — речовини, які добувають із маку: морфін, кодеїн, героїн, метадон. При їх вживанні виникає ейфорія, тіло стає начебто невагомим, зникають тимчасові та просторові межі. Проте, ціна гострих відчуттів є дуже високою: людина швидко опиняється у фізичній та психологічній залежності від опіатів і набуває толерантності, що змушує її постійно підвищувати дозу. Передозування нерідко призводить до пригнічення діяльності дихального центру та смерті.

ЧАСТИНА І

Загальні положення

Хіміко-токсикологічний аналіз – специфічний вид аналізу біологічних об'єктів на наявність токсичних (екзогенних) речовин. Суть його заключається у відборі проби, підготовці і переведенні її у зручну для аналізу форму, виділенні, розділенні і, при необхідності, концентруванні токсичної речовини, її виявлення та визначенні, обробці результатів проведеного аналізу та інтерпретації.

Відмінною ознакою хіміко-токсикологічного аналізу, яка відрізняє його від інших видів аналізу, є виявлення та визначення екзогенних речовин в біологічних об'єктах, які за своєю природою різноманітні. Морфологічні особливості об'єктів передбачають перед усім, специфіку виділення (ізолювання) аналізованої речовини. Крім того, вигляд біологічного матеріалу обумовлює присутність у зразку для аналізу певних ендогенних сполук, які можуть заважати подальшому виявленню та визначенню досліджуваних екзогенних речовин.

І. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРИ РОБОТІ З БІОЛОГІЧНИМИ РІДИНАМИ

У хіміко-токсикологічному аналізі наркотичних речовин, які викликають токсикоманію, основними біологічними об'єктами є біорідини: сеча, кров (плазма, сироватка), слина, а також змиви. Як правило, у крові визначають алкоголь, барбітурати, похідні 1,4-бензодіазепіну, метаквалон, мепробамат, а у сечі – фенотіазин, трициклічні антидепресанти, алкалоїди опію, амфетаміни та інші сполуки, у змивах – компоненти гашишу.

У будь-якому виді аналізу важливим джерелом помилок може бути:

- відбір проб;
- методи зберігання;
- приготування зразків;

- техніка експерименту;
- упередження хіміка-токсиколога.

II. ПРАВИЛА ТА ЗАСТЕРЕЖНІ ЗАХОДИ ВІДБИРАННЯ ПРОБ

Якість аналізу залежить від багатьох операцій, серед яких основною є правильний відбір проби.

Для кожного обстежуваного необхідно вказувати вік, стать, використання будь-яких ліків, алкоголю, кави, чаю, куріння. Ці фактори можуть впливати на характер фонових сполук, а також і на швидкість метаболізму аналізованих речовин і, у кінцевому рахунку, на їх концентрацію у біологічних рідинах організму.

II.1. Правила відбору сечі

Сеча, в кількості не меншій ніж 200 мл, відбирається у чистий сухий флакон. Для дослідження на наявність алкоголю достатньо 8-10 мл сечі.

Флакон з сечею відразу закривають пробкою, яку фіксують лейкопластиром або алюмінієвим ковпачком.

Важливою характеристикою сечі, як об'єкту аналізу, є її значення рН. При значеннях рН нижче 6-7 із сечею ефективніше виводяться речовини основного характеру, а при рН вище вказаного значення – речовини кислого характеру. Під час зберігання рН сечі може змінюватися за рахунок дії бактеріальної флори, яка продукує аміак, що не є бажаним.

Проби сечі рекомендується зберігати при зниженій температурі, а при аналізі сечі на речовини, що розкладається дуже швидко – у замороженому вигляді із додаванням до неї антисептиків, таких як кислота борна, розчини натрію фториду та ін., однак при цьому необхідно враховувати вплив цих сполук на аналітичний фон.

З потенційних ендогенних сполук необхідно враховувати присутність низькомолекулярних продуктів метаболізму білків, амінокислот і цукрів

(аміни, сечовина, солі карбонової кислоти та ін.), невеликої кількості пептидів і цукрів, стероїдів, пігменту уробіліну та ін.

Ізолювання наркотичних речовин із сечі проводять за схемою (див. Частина II).

II.2. Правила відбору крові (плазма, сироватка)

У хворих, що поступили у відділення при необхідності кров відбирається на хіміко-токсикологічне дослідження одночасно із сечею. Загальноприйнятим є відбір 15-20 мл крові.

Кров береться з поверхневої вени через голку самопливом у суху пеніцилінову пляшечку, яка містить гепарин (3-5 крапель на кожні 10 мл крові).

Пляшечку закривають гумовою пробкою, яку фіксують лейкопластиром або алюмінієвим ковпачком. Вміст пляшечки відразу перемішується. На пляшечку наклеюють етикетку, на якій зазначається прізвище, ім'я, по-батькові хворого; час, спосіб і місце відбору крові.

Категорично забороняється використовувати інші консерванти і стабілізатори крові, а також проводити відбір крові шприцем.

Категорично забороняється обробляти шкіру у місці уколу ефіром, спиртом або спиртовими розчинами. Місце уколу необхідно обробити водними розчинами етакридину (риванолу) або фурациліну.

Якщо для запобігання зсідання крові використовуються антикоагулянти, необхідно приймати до уваги, що гепарин витісняє жирні кислоти з місць зв'язування з альбуміном, ЕДТА викликає осмотичну дегідратацію еритроцитів і розводить плазму, що у кінцевому випадку буде впливати на результат кількісного визначення.

Для сповільнення ензиматичної активності, кров рекомендується зберігати у холодильнику в замороженому вигляді.

Ізолювання з крові ендогенних сполук, таких як жирні кислоти, стероїдні гормони, холестерин та ін., проводиться за схемою (див. с. 23).

На флакон із відібраною пробою має бути наклеєна етикетка, де зазначається прізвище, ім'я, по батькові, дата і час відбору проби.

Примітка. Тільки для діагностики алкогольного сп'яніння можна відбирати 1 мл крові з м'якоті пальця стерильною піпеткою, яку промито розчином гепарину в розведенні 1:10, однак при цьому слід пам'ятати, що у цьому випадку проба не є однорідною, так як одержується суміш венозної, артеріальної та лімфатичної крові.

Хімік-токсиколог повинен пам'ятати, що вміст токсичної речовини в артеріальній або венозній крові може бути різними. При аналізі на наркотичні речовини переважно рекомендується аналізувати венозну кров.

При аналізі на алкоголь, 1 мл крові, яку відібрано з пальця, переносять по 0,5 мл до флаконів, що містять по 0,5 мл розчину 50% трихлороцтової кислоти. У цих випадках дослідження повинне проводитися не пізніше однієї години від моменту відбору проби. В інших випадках проби повинні бути замороженими.

II.3. Правила відбору слини

Відібрану пробу слини центрифугують і заморожують для сповільнення ферментативної активності.

Оскільки наркотична речовина, яка знаходиться у плазмі, пасивно дифундує у слину, існує певна кореляція між концентраціями наркотиків у слині і плазмі крові. У слині містяться білкові сполуки (альбуміни, ліпопротеїди та ін.), які можуть приймати участь у зв'язуванні наркотичних засобів.

Ізолювання токсикоманічних речовин зі слини проводять за схемою (див. с. 23).

ІІІ. ПРАВИЛА ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ РІДИН

Як зазначалося вище, усі біологічні зразки необхідно зберігати у холодильнику, а кров і слину у морозильній камері для сповільнення ензиматичної активності.

Щоб зменшити поглинання аналізованої речовини стінками скляного посуду зберігання відібраних проб краще всього здійснювати в поліетиленових, поліпропіленових або тефлонових флаконах із пробкою, яка закручується і вироблена з цього ж полімеру. Якщо їх немає, то зберігати проби можна у пеніцилінових склянках з гумовими пробками, які обжаті алюмінієвими ковпачками. При цьому можлива втрата речовин за рахунок поглинання стінками скляного посуду і забруднення проби гумовими пробками.

На всіх відібраних пробах вказується прізвище, ім'я, по-батькові та вік людини, яку обстежують, час забору проби, попередній діагноз, порядок відбору та нумерування речовини, на яку потрібно провести дослідження.

ІV. ДОКУМЕНТАЛЬНЕ ОФОРМЛЕННЯ ХІМІКО- ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досвід показує, що основними документами при здійсненні хіміко-токсикологічного аналізу є робочий журнал хіміка-токсиколога, хроматограми, спектрограми, таблиці або табуляграми ЕОМ, журнал реєстрації хіміко-токсикологічних досліджень (додаток 1), направлення на хіміко-токсикологічне дослідження (додаток 2).

Робочий журнал хіміка-токсиколога ведеться у довільній формі кожним хіміком-токсикологом. Проте у журналі обов'язково повинні бути вказані прізвище, ім'я, по-батькові хворого, номер медичної картки стаціонарного та амбулаторного хворого або номер акту медичного освідчення, дата та час дослідження (початок і закінчення дослідження), а також усі операції, які

проводяться із досліджуваною пробою і на підставі яких дається заключення про наявність або відсутність токсичної речовини у аналізованій пробі. При кількісному визначенні записують покази приладів і об'єм досліджуваних об'єктів.

На всіх хроматограмах та інших документах повинні бути подані прізвище, ім'я, по-батькові хворого, номер медичної картки стаціонарного або амбулаторного хворого чи обстежуваного, дата і час дослідження. Первинний документ без зазначених атрибутів не може бути підставою для заключення про хіміко-токсикологічне дослідження.

У журналі реєстрації хіміко-токсикологічних досліджень записують результати аналізу на основі записів у робочому журналі.

При заповненні журналу реєстрації хіміко-токсикологічних досліджень слід дотримуватися загальних правил ведення такого роду документації: записи проводяться кульковою ручкою, забороняються записи олівцем, а також ручками із зеленим або червоним чорнилами; усі графи заповнюються текстами; використовувати прочерки, лапки у графах “Дата”, “Час”, “Прізвище, ім'я, по-батькові” та “Результати” недопустимо; виняток складає графа “Час” при дослідженні однієї і тієї ж проби (витягу) на декілька груп речовин; у графі “Об'єкт дослідження” вказують кількість взятого для дослідження об'єкту і обов'язкове роблять позначку у випадку порушення правил відбору біологічних проб; у графі “Метод і знайдені величини” – після назви методу записують значення фізико-хімічних параметрів, тобто R_f , t_s та ін., а також колір забарвлення їх проб, при реакціях із відповідними реактивами; у графі “результати” – записують назву виявленої (або не виявленої) речовини, або групи речовин (у відповідності з прийнятою номенклатурою), а також концентрації знайдених речовин у одиницях “СІ”, тобто %, мг/мл, мкг/мл. Використання інших висловів забороняється. Нумерація аналізів наскрізна, незалежно від кількості журналів і починається об 0 годин 00 хвилин 1 січня і закінчується об 24 годині 31 грудня кожного

року. За один номер (одиницю дослідження) приймають дослідження на речовину або групу речовин які ідентифікуються одним реагентом, приладом або методом; результат дослідження на алкоголь записується окремим номером незалежно від виявлення у пробі інших розчинників.

Виправлення у графах “Час”, “Прізвище, ім’я, по-батькові” недопустиме, а у випадку помилкового запису текст акуратно закреслюється, засвідчується підписом експерта, який проводив дослідження і поряд вноситься новий запис; усі сторінки повинні бути пронумеровані і прошнуровані; в кінці журналу робиться відповідний запис, який засвідчується підписом керівника установи і печаткою. Результати, одержані на хроматографічних пластинках, переносяться на кальку, а калька підклеюється у журнал.

Результати хіміко-токсикологічного дослідження оформляються актом, який видається на руки або висилається поштою по запиті установи, яка направляла відповідний об’єкт на проведення аналізу, про що робиться відповідний запис у журналі реєстрації хіміко-токсикологічних досліджень. Заповнений акт підписується особами, які проводили дослідження і засвідчується головним лікарем. Копія акту зберігається у лабораторії.

V. КЛАСИФІКАЦІЯ НАРКОТИЧНИХ ЗАСОБІВ. ПЕРЕЛІК НАЙБІЛЬШ ВЖИВАНИХ НАРКОТИКІВ І ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКЛИКАЮТЬ ЗАПАМОРОЧЕННЯ

Наркотичні речовини і наркотичні лікарські засоби строго визначені Міністерством охорони здоров’я України офіційним списком наркотичних речовин і наркотичних лікарських засобів.

Оскільки усі існуючі класифікації речовин, які викликають запаморочення (хімічна, фармакологічна та ін.) достатньо умовні, нижче пропонується наступний зручніший для практичної роботи поділ вказаних речовин.

1. Леткі сполуки.

- Вуглеводи: пентан, гексан, гептан, октан, ізооктан, петролейний ефір, бензин, циклопропан, циклопентан, бензол, толуол.
- Спирти: метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, трет-бутанол, втор-бутанол, ізобутанол, н-бутанол, н-пентанол, ізоаміловий спирт.
- Кетони: ацетон, метилетилкетон, циклогексанон, метициклогексанон.
- Ефіри: діетиловий ефір, метилцелозольв, етилцелозольв, етилацетат, бутилацетат, ізоамілацетат.
- Галагеноводні: дихлорметан, хлороформ, дихлоретан, трихлоретан, перхлоретилен, фреони, фторотан.
- Суміжні технічні розчинники фарб, лаків, емалей.

2. Нелеткі сполуки.

а) Речовини кислого характеру:

- Похідні барбітурової кислоти – барбітал, фенobarбітал, барбаміл, етамінал натрію, циклобарбітал, гексенал.
- Снотворні не барбітурового порядку – тетридин, ноксирон.
- Каннабіноїди – каннабінол, каннабідіол, тетрагідроканнабінол.

б) Речовини нейтрального характеру: хлоралгідрат, хлорбутанолгідрат, карбомал, бромізовал.

в) Речовини амфотерного та слабо основного характеру: бензодіазепіни (хлордіазепіноксид, нітрозепам, діазепам, оксазепам, феназепам, мезапам), триоксазин, оксилідин.

г) Речовини основного характеру:

Морфін, кодеїн, етилморфіну гідрохлорид, гідрокодон, героїн, атропін, гоматропіну гідробромід, скополамін, кокаїн, папаверин, промедол, аміназин, пропазин, левомепромазин, етаперазин, френолон, трифтазин, периціазин, дипразин, амітриптилін, імізин, хлорпротиксен, азафен, галоперидол, трифлуперидол, дроперидол, димедрол, супрастин, тавегіл, фенкарол, но-шпа, дифріл, ЛСД₂₅, делізид, лізергід.

VI. ПІДГОТОВКА БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ДО АНАЛІЗУ. ОСНОВИ ІЗОЛЮВАННЯ НАРКОТИЧНИХ РЕЧОВИН З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН МЕТОДОМ РІДИННО-РІДИННОЇ ЕКСТРАКЦІЇ

На сьогоднішній день традиційна рідинно-рідинна екстракція є одним з основних методів ізолювання з біологічних рідин наркотичних та інших засобів, які викликають запаморочення. Суть методу полягає у різній розчинності (коефіцієнту розподілу) аналізованої речовини у двох рідинних фазах, які не змішуються між собою, однією з яких є біорідина (кров, сеча, слина), а другою – вибраний органічний розчинник (ефір, хлороформ та ін). Органічний розчинник підбирається таким чином, щоб він максимально розчиняв аналізовану речовину і мінімально розчиняв небажані домішки, тобто був селективним. В ідеальному випадку розчинник повинен вилучати з біорідини тільки досліджувану аналізовану речовину. Як правило, максимальний відсоток ізолювання (фактор ізолювання) залежить від багатьох чинників: фізико-хімічних властивостей наркотиків, фізико-хімічних властивостей розчинника, морфологічних особливостей біооб'єктів, умов зберігання біопроби, техніки та зовнішніх умов екстракції.

VII. ЗАХОДИ ТА МЕТОДИ РІДИННО-РІДИННОЇ ЕКСТРАКЦІЇ

Для виконання екстракції найчастіше використовується традиційна роздільна лійка, особливо, якщо є велика кількість зразків для екстракції. Зразки також можна екстрагувати у пробірках із кранами і у стандартних скляних пробірках, не слід вживати коркові та гумові пробки внаслідок можливого забруднення домішками з них. Якщо пробірки заповнені не повністю то екстракція найбільш ефективна, коли пробірки затиснені майже у горизонтальному положенні і довго струшуються (наприклад, 120 струшувань за хвилину) на протязі 15 хвилин. Необхідно відзначити, що спосіб змішування фаз (перевертання, струшування, обертання, маятникові коливання) впливають на ефективність екстракції. Крім того, подвійна

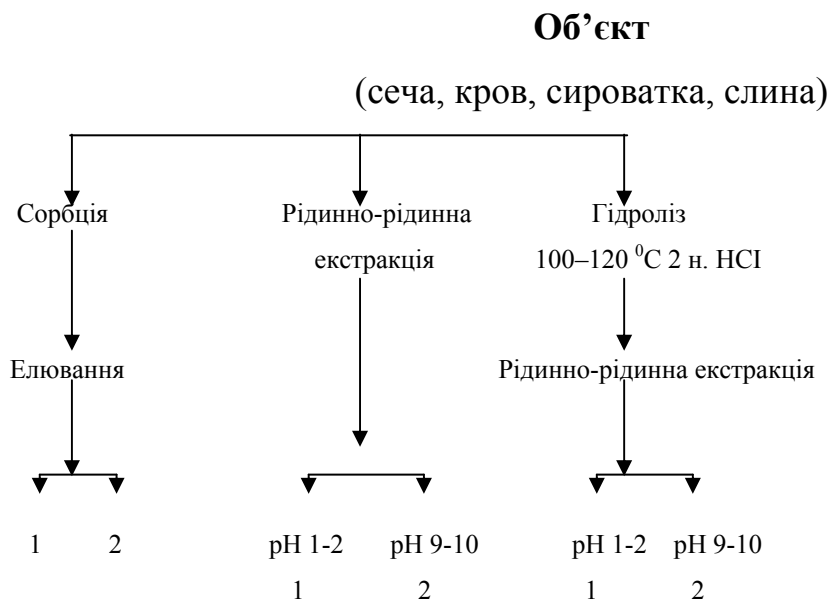
інверсія (перевертання) роздільної лійки достатня, щоб рівновага встановилася за 1-2 хвилини. Для більшості сполук рівновага досягається за 50-60 інверсій. Як правило, 100 інверсій за 5 хвилин дають добре відтворення (і постійний результат). Дуже різке струшування приводить до утворення емульсій, які важко розділяються, і для руйнування яких необхідно центрифугування (при 4-5 тис. об/хв) протягом 5 хвилин.

Метаболічно, більшість наркотичних та деяких інших речовин зв'язані з білками або кон'юговані (тобто біохімічно переведені у водорозчинні похідні, наприклад, із глюкуроною кислотою). Тому, перед екстракцією наркотичних речовин із біорідини іноді необхідно проводити гідроліз для того, щоб зруйнувати кон'югат. Хоч це стосується речовин кислого, нейтрального та основного характеру, гідроліз звичайно використовують при аналізі останніх. У випадку речовин кислого і нейтрального характеру звичайно достатньо "вільного" лікарського засобу для його виявлення.

Рідинно-рідинна екстракція використовується також для ізолювання та концентрування екзогенних речовин з біологічних рідин після попереднього кислотного гідролізу об'єктів. Гідроліз сприяє збільшенню виходу ряду сполук, але отримані при цьому витяжки забруднені продуктами гідролізу ендогенних сполук.

Альтернативою рідинно-рідинної екстракції є сорбція (на полімерних смолах, модифікованих силікагелях та ін.). Використання сорбції при дослідженні біологічних рідин дозволяє не тільки ефективно виділяти і концентрувати аналізовані сполуки, але й одержувати досить чисті зразки для наступного аналізу.

Основні напрямки ізолювання екзогенних органічних речовин з біологічних рідин подані у схемі 1.



1. Речовини кислого, нейтрального та слабо основного характеру

2. Речовини основного характеру

VIII. КРИТЕРІЇ ДОСТОВІРНОСТІ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

Границя виявлення. Методи дослідження біологічних рідин на наявність наркотичних та інших речовин оцінюються по їх можливості визначати дуже низькі концентрації цих речовин або їх метаболітів у одиниці об'єму. Чутливим, називається такий метод, який дозволяє виявляти (детектувати) мінімальні концентрації досліджуваної речовини в аналізованій пробі. Для вираження концентрації аналізованих речовин у біологічних пробах найбільш вживаними одиницями є мг/мл и мкг/мл. **Межею виявлення** методу називається мінімальне значення концентрації речовини, яку можна виявити за допомогою даного методу аналізу. Це значить, що при наявності речовини у пробі у кількостях, які лежать нижче межі її виявлення даним методом - результат дослідження буде негативним, а при концентрації, яка є рівною або перевищує поріг чутливості – позитивним.

Відтворення. Надійність величини “Границя відтворення”, яка зазначена у методиці визначається поняттям –“відтворення”. Якщо наведена величина межі виявлення повторюється у серії аналізів, проведених із одним і тим же зразком за даною методикою, то використана методика вважається відтворюваною і надійною, тобто варіанти, що складають вибірку, дуже близькі один до одного.

Селективність (вибірковість) або специфічність. Це поняття характеризує можливість виявлення речовини або її метаболіту, а не структурно-спорідненої даній речовині сполуки та її метаболіту, які присутні в аналізованому зразку проби.

Якщо на кінцевий результат визначення даної речовини не впливає наявність інших речовин, то методика вважається вибірковою або специфічною.

ІХ. НАЯВНІСТЬ ПОМИЛКОВО-ПОЗИТИВНИХ І ПОМИЛКОВО-НЕГАТИВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Найбільш серйозною помилкою хіміко-токсикологічного аналізу біологічних проб є можливість одержання помилково-позитивних результатів, тобто виявлення екзогенної речовини за допомогою певної методики, при фактичній відсутності даної речовини. Цей факт говорить про недостатню специфічність використаної методики аналізу. Для виключення помилково-позитивних результатів, методика аналізу повинна бути строго вибірковою до речовини, на яку проводиться дослідження.

Якщо речовина, яка викликає запаморочення або її метаболіт присутні в біологічній пробі у концентраціях нижче межі виявлення (або мінімально детектованій концентрації), то зростає ймовірність одержання помилково-негативних результатів при аналізі. Причиною цього може бути фактор часу, тобто інтервал часу між прийманням препарату і часом взяття зразку проби для проведення аналізу. Наприклад, навіть при використанні вірно вибраної

методики аналізу, яка характеризується високою чутливістю, зразок проби, взятий через 60-72 годин після приймання гашишу дає негативний результат.

Отже, для одержання достовірних результатів інтервал часу між прийманням препарату та відбором проби повинен бути мінімальним.

Оцінкою практичності методики та доцільності її застосування є:

1. УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ – можливість одночасно визначати широке коло речовин у ході одного аналізу; велика інформативність одноразового дослідження.

2. ПРОСТОТА ТА ЗРУЧНІСТЬ ТЕХНІЧНОГО ВИКОНАННЯ.

3. ЕКСПРЕСНІСТЬ І ЕФЕКТИВНА ПРОДУКТИВНІСТЬ – можливість визначення широкого спектру речовин при мінімальній витраті часу.

4. ЧАС АНАЛІЗУ - час, який витрачається на проведення аналізу.

Період часу, який витрачається для проведення одного дослідження зразка проби називають “часом аналізу”. У це поняття не входить час, витрачений на відбір і транспортування зразку у лабораторію, а також на реєстрацію, інше документальне оформлення та інтерпретацію результатів аналізу. Поняття “час аналізу” недостатньо інформативний, тому звичайно для цього поняття застосовуються терміни: “продуктивність”, тобто кількість зразків які можуть бути проаналізовані одним співробітником лабораторії за один робочий день.

В це поняття включають облік часу, який необхідний для:

- а) підготовки апаратури з виходом на робочий режим;
- б) проведення досліджень за допомогою апаратури;
- в) підготовки та контролю реагентів;
- г) інтерпретації та запису одержаних результатів.

Продуктивність методики залежить від багатьох факторів і, зокрема, від кількості та тривалості операцій, а також від інформативності кожного окремого результату. Крім того, важливим фактором може бути і можливість паралельного дослідження декількох зразків.

За одну одиницю дослідження (один аналіз) необхідно приймати операцію, яка дає однозначну відповідь про наявність (відсутність) досліджуваної речовини або хімічної групи речовин. Наприклад, при газохроматографічному дослідженні одноразовий ввід проби дає інформацію про наявність декількох речовин, які ідентифікують за параметрами утримування, тобто розрахунковим шляхом. При аналізі ТШХ пластинку необхідно обробити декількома груповими реагентами, щоб одержати однозначний результат про наявність (відсутність) аналізованих речовин.

Отже, у першому випадку ми маємо справу з однією одиницею аналізу, а в другому – з декількома, у залежності від кількості реагентів і речовин. Тому, при підрахунку кількості проведених аналізів, необхідним є облік і дані про кількість зразків біологічних проб і кількості визначуваних речовин у ході поодиноких аналізів.

Х. ТШХ - СКРИНІНГ

Загальні положення ТШХ.

Скринінг – (scrlning- англ. - сито, просівати) – система методичних прийомів, які дозволяють вибрати науково - обґрунтовану послідовність операцій, в результаті яких поетапно визначаються “просіваються” групи сполук і окремі речовини. Скринінг використовується при аналізі багатокомпонентних сумішей, а також при ненаправленому аналізі – аналізі на невідому речовину.

У ТШХ нерухомою фазою є тонкий (0,1 – 0,5мм) шар сорбенту з плівкою розчинника, який утримується частинками сорбенту. Роль рухомої фази виконує розчинник або суміш розчинників, які вільно переміщуються - так звана система розчинників хроматографічної системи (елюент). У процесі хроматографування розчинник піднімається вгору по пластинці, досягає місця нанесення аналізованих речовин і переміщає їх. У міру просування розчинника проходить розділення аналізованої суміші речовин у залежності

від спорідненості до сорбенту. Величина R_f - відношення довжини пробігу аналізованої речовини до довжини пробігу розчинника (фронту системи розчинників), є якісною характеристикою сполуки на даному сорбенті і у даній системі розчинників. Величина R_f залежить від цілого ряду умов техніки роботи, якості та активності сорбенту, товщини шару сорбенту, чистоти розчинників, температури, положення стартової лінії та ін. R_{st} - величина відносного R_f - це відношення величини R_f аналізованої речовини до величини R_f речовини-свідка, прийнятого за стандарт ($R_{st} = R_f \text{ речовини} / R_f \text{ речовини-свідка}$). Для одержання якісних відтворюваних результатів, необхідно дотримуватися цілого ряду запобіжних заходів (понад усе строго додержуватися методичних вказівок)

Нанесення проби на пластинку

На пластинці відмічають лінію старту (не менше одного сантиметру від нижнього краю пластинки), і не пошкодивши шар сорбенту. Пробу наносять мікрошприцем, мікропіпеткою, мірним капіляром, звичайним капіляром у вигляді плям легким дотиком до шару сорбенту. Перша пляма не ближче, ніж на 1 см від краю пластинки. Для розчинення речовини (сухого залишку) використовують органічні розчинники (сполуки), які добре розчиняють досліджувані речовини, але не хроматографуються і мають низькі температури кипіння. Розмір плями, що наноситься, не повинен перевищувати 3 мм. Після випаровування розчинника з нанесеної плями (можна використати фен), на те саме місце наносять наступну пляму і т.д. Відстань між сусідніми плямами на стартовій лінії повинна бути не меншою ніж 1 см. При роботі з хроматографічною пластинкою не можна торкатися пальцями шару сорбенту, її беруть за краї. Після нанесення проби, пластинку ставлять у хроматографічну камеру таким чином, щоб шар рухомої фази не доходив до стартової лінії на 0,5–1 см.

Вибір хроматографічної камери

Як хроматографічні камери можуть бути використані стандартні (для ТШХ) камери або скляні ємності будь якої форми з плоским дном. Необхідна умова – наявність герметичної кришки. На дно сухої камери наливають розчинник (або необхідну суміш системи розчинників), закривають кришкою і насичують камеру протягом 30 хвилин (склад паро-газової фази у камері має велике значення для розділення). Після насичення камери у неї ставлять хроматографічну пластинку з нанесеною пробою та закривають герметично кришкою. Під час хроматографування забороняється відкривати кришку камери!

Поряд із хроматографічною камерою не повинні бути працюючих нагрівальних приладів.

Виготовлення рухомої фази

Рухому фазу готують змішуванням розчинників (кваліфікації ХЧ, ЧДА). Чистоту розчинників перевіряють хроматографічно.

При необхідності проводять очистку розчинників звичайними методами. Якщо не зроблено спеціального застереження, порядок змішування розчинників не має значення. Системи можуть бути заготовлені про запас, якщо вони не розшаровуються і будуть зберігатися у герметично закритому посуді у темному місці. Системи розчинників використовують одноразово.

Використання речовин-стандартів – “свідків”

Оскільки величина R_f , яка використовується для ідентифікації залежить від конкретних умов хроматографування, для більшої надійності ідентифікації використовують так звані речовини-стандарті або “свідки”. Як "свідки" необхідно використовувати чисті субстанції – стандарти аналізованих (“підозрюваних”) речовин. При відсутності стандартів, свідки можна приготувати з відповідних лікарських препаратів шляхом обробки

відповідним органічним розчинником подрібнених таблеток, ін'єкційних лікарських форм та інше. Однак, у цих випадках може спостерігатися не повне співпадання R_f свідка і аналізованої речовини.

Детектування (виявлення)

Виявлення аналізованих сполук на хроматографічній пластинці проводять, в основному, візуально в УФ- світлі і після обробки пластинки відповідними реагентами.

При виявленні сполук, які мають власне забарвлення, виміряють відстань від центру плями до стартової лінії і порівнюють із такими ж параметрами свідка. Співпадання R_f невідомої сполуки і свідка дозволяє зробити попереднє заключення про ідентичність хімічної природи речовин.

Безбарвні речовини виявляють по їх світінні в УФ-світлі, опромінюючи спеціальною УФ-лампю (254 нм). Плями, які проявляються в УФ-світлі, обводять на пластинці олівцем або препаративною голкою, відмічаючи їх колір. Про ідентичність сполук роблять висновок по співпаданню величин R_f речовини і свідка.

Безбарвні речовини можна перевести у забарвлені шляхом обробки їх спеціальними реагентами. Для цього пластинку обприскують з пульверизатора або наносять реагент крапельно у зону речовини або свідка. Бажано для кожного специфічного реагенту мати окремий (індивідуальний) оприскувач. Використаний пульверизатор необхідно старанно промити!

Деякі забарвлення, які виникають на пластинках при їх проявці, можуть швидко зникати.

Апробація методики хроматографічного дослідження

Для одержання надійних результатів, починати ТШХ - дослідження необхідно з калібрування хроматографічної системи. Для цього, згідно методики, яка пропонується для виявлення певної групи речовин, у вибраній

системі розчинників і на вибраній пластинці спочатку хроматографують речовини-свідки (окремо) і їхню суміш (можна цю операцію провести одночасно). Проводять хроматографування і розраховують величини R_f кожної сполуки у даних конкретних умовах лабораторії. Потім необхідно порівняти одержані результати із табличними даними. При відхиленні одержаних даних від табличних, необхідно користуватися відносним значенням R_f (R_{st}), розраховавши відношення R_f свідків до однієї із сполук, яка прийнята за стандарт. Переконавшись у тому, що запропонована система “працює”, приступають до наступного етапу апробації. Обов'язковим є "проведення" сліпого і контрольного хроматографічних розділень.

Для проведення "сліпого" дослідження, зразок біоридини, яка не містить ліки, обробляється і аналізується згідно методики, для того, щоб з'ясувати вплив фону об'єкта на хроматографічне розділення. По закінченні хроматографування проводять визначення, щоб переконатися, що вказані селективні реакції виявлення не дають неправдиво позитивного результату.

Для проведення контрольного дослідження до зразку біоридини, яка не містить аналізованого або “підозрюваного” препарату, додають контрольну суміш із свідків (0,5 мл розчину із вмістом не менше 100 мкг/мл) і аналізують згідно запропонованої методики як “невідоме”. Переконавшись у тому, що по даній методиці свідки та контрольна суміш розділяються і речовини виявляються, приступають до обробки аналізованої біоридини і підготовки зразка до аналізу.

Загальна схема попереднього дослідження (попередній ХТА на підставі хроматографування у тонких шарах сорбенту і хімічних реакцій)

В групу аналізованих речовин входять лікарські та інші речовини (у тому числі наркотичні), що викликають одурманення, і такі які найчастіше зустрічаються на даній території. Основним об'єктом дослідження є сеча (як

найдоступніший об'єкт), в окремих випадках змиви (з поверхні рота і пальців людини, яка палить), слюна і кров.

Дослідження включають попередні тести на похідні фенотіазину, а також ефедрин, ефедрон. У випадку негативного результату подальше дослідження об'єкту на вказані сполуки не проводиться. На інші лікарські засоби передбачається проведення ізолювання, хроматографування у декількох системах розчинників і виявлення за допомогою хімічних реагентів (ТШХ – “скринінг”).

Схема 2

Попередні тести

Сеча (2мл) → "FNP тест" → похідні фенотіазину

Сеча (1мл) → одержання металкомплексу → ТШХ → ефедрин, ефедрон.

ТШХ – “скринінг”

Схема 3

Ізолювання лікарських сполук (рідинно-рідинна екстракція)

Сеча → екстракція діетиловим ефіром

(50 мл) рН 1-2

(50 мл двічі)

водяна фаза

органічна фаза

(рН 9)

екстракція сумішшю

упарювання

хлороформу - н-бутанолу (9:1)

(50 мл двічі)

органічна фаза

залишок

упарювання

розчинення у 10 мл хлороформу

залишок
 ↓
 екстракт 2 (речовини
 основного характеру)

екстракт 1 (речовини кислого,
 нейтрального і слабосновного характеру)

Хроматографічні дослідження

В основі дослідження лежить метод тонкошарової хроматографії (ТШХ), за яким закріпилася репутація як ідеального методу для скринінгу лікарських речовин у токсикологічному аналізі.

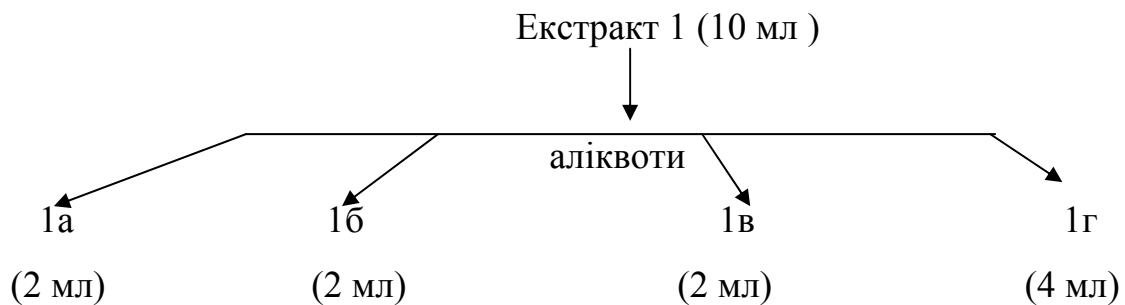
ВЕТШХ (високоєфективна тонкошарова хроматографія)

Системи розчинників:

1. Хлороформ – ацетон (9:1)
2. Діоксан – хлороформ – ацетон – 25% розчин аміаку (47, 5:45:5:2,5).
3. Бензол – діоксан – 25% розчин аміаку (60 : 35: 5)
4. Етилацетат – ацетон – (етанол – 25% розчин аміаку (1:1)) у співвідношенні 50:45:5
5. Толуол-ацетон – етанол – 25% розчин аміаку (45:45:7, 5:2,5)
6. Бензол
7. Метанол-25% розчин аміаку (100:1,5)

Схема 4

Речовини кислого, нейтрального і слабо основного характеру



1а – на похідні 1,4–бензодіазепіну (гідроліз і виявлення по амінобензофенолу): “Silufol”, система 6.

1б – на похідні барбітурової кислоти; “Silufol”, система 1.

1в – на похідні барбітурової кислоти; “Silufol”, система 5.

1г – використовується за необхідністю.

Схема 5



*Примітка: Розподіл аліквот залежить і від результатів попередніх тестів, досвіду хіміка-токсиколога.

Розподіл аліквот (Приклад)

2а – похідні 1,4 - бензодіазепіну (об'єднане із 1а)

2б – речовини основного характеру;

2в – ВЕТШХ – пластинки, системи 2 і 5;

2г – речовини основного характеру;

2д – силуфол, системи 5 і 2.

Виявлення основних компонентів гашишу (канабіноїдів) (див. Частина II, стор.45.)

Схема 6

Об'єкт → екстракція → ТШХ
(5 мл крові, 10 мл слини, змиви)

Методики попереднього дослідження

1. Попередні тести

1.1 FNP – тест на похідні фенотіазину.

2 мл сечі змішують із 1 мл реактиву FNP (суміш 5 ч. 5% розчину хлориду оксидного заліза (III), 45 ч. 20% розчину хлорної кислоти і 50 ч. 50% розчину нітратної кислоти). При наявності похідних фенотіазину спостерігається червоне, рожеве, голубе або червоно-фіолетове забарвлення у залежності від структури і кількості сполук у досліджуваній пробі. Проба із реактивом FNP не є специфічною. При негативному результаті цієї проби подальше дослідження на наявність похідних фенотіазину не проводиться. При позитивному результаті проводиться дослідження по окремій методиці (див стор.51).

1.2. Тест на присутність ефедрину і ефедрону.

До 1 мл сечі додають кристалічний сульфат натрію до насичення (кристали, які випали в осад не розчиняються при струшуванні протягом 30 секунд) і, потім по 0,5 мл сірковуглецю у бензолі (5% розчин) і розчин аміаку міді, струшують 30 хвилин. У цих умовах ефедрин і ефедрон утворюють комплексну сполуку із міддю, яка переходить у верхній шар органічного розчинника. Органічну фазу відокремлюють, а водну промивають 1 мл бензолу. Об'єднані органічні екстракти упарюють у потоці холодного повітря до об'єму 50-100 мл. Упарений екстракт кількісно переносять смугою довжиною 3 см на лінію старту пластинки "Silufol-254". Як свідки використовують комплекси ефедрину і ефедрону із міддю у концентрації 1 мг/мл, виготовлені з чистих субстанцій по методиці, яка наводиться нижче.

Хроматографування проводять у системі хлороформ-ацетон (48:2) – для ефедрину і у системі циклогексан-ацетон-метанол (40: 10: 2) – для ефедрону. R_f для ефедрину – 0,26; для ефедрону – $R_f = 0,27$. Фронт системи розчинників 10 і 15 см відповідно. Пластинку висушують і розглядають в УФ- світлі. Жовто-коричнєве забарвлення і співпадання величин R_f із свідками свідчить про позитивну реакцію і є основою для проведення додаткових досліджень (ч. II. стор.56). Границя визначення 1 мкг/мл для ефедрону і 0,5 мкг/мл для ефедрину.

Приготування свідків – до 1 мл (1 мкг/мл) водного розчину ефедрину і ефедрону додають кристалічний сульфат натрію до насичення, а потім 5% розчин сірководню у бензолі і аміакат міді, кожного по 0,5 мл. Суміш струшують 30 хвилин, відбирають органічну фазу, а водну промивають 1 мл бензолу. Органічні екстракти об'єднують. Об'єм розчину свідка, який наноситься на пластинку – 1 мкл.

Приготування розчину аміакату міді.

Розчин А – розчинити 20 г амонію ацетату і 0,5 міді сульфату у 30 мл води.

Розчин Б – 10 г натрію гідроксиду розчиняють у 20 мл води і додають 20 мл 25% розчину аміаку.

Додати до розчину А розчин Б і довести загальний об'єм дистильованою водою до 100 мл.

Якщо при проведенні дослідження на наявність ефедрину і ефедрону результати аналізу є негативними, то подальші дослідження на їх визначення не проводяться.

2. ТШХ – скринінг сечі

Методика ізолювання (за схемою 3).

50 мл сечі вносять роздільну лійку об'ємом 200 мл, підкислюють 2 н. розчином хлоридної кислоти до рН=1-2 (за універсальним індикатором), і після додавання 50 мл діетилового ефіру проводять екстракцію протягом 3-5 хвилин (перемішуючи фази, без енергійного струшування). Після розділення фаз, нижню водну фазу зливають в іншу роздільну лійку, яка містить 50 мл діетилового ефіру, а органічну фазу фільтрують через безводний сульфат натрію у суху склянку. Повторну екстракцію з водної фази проводять аналогічно. Ефірний екстракт фільтрують через безводний сульфат натрію і обидві ефірні витяжки об'єднують (екстракт 1). Водну фазу зберігають, переносять її у роздільну лійку доводять рН до 9 додаючи 10% розчин аміаку і проводять екстракцію 50 мл суміші хлороформ-н-бутанол (9:1) протягом 3-5

хвилин. Потім нижню органічну фазу відокремлюють, фільтрують через безводний сульфат натрію у суху склянку. До водної фази повторно додають 50 мл тієї ж суміші і проводять екстракцію. Органічні фази об'єднують (екстракт 2). Водну фазу не досліджують, відкидають.

Органічні розчинники з екстрактів 1 і 2 випаровують у потоці теплого повітря в чашках (об'ємом 50 мл кожна), додаючи екстракти невеликими порціями.

Сухі залишки екстрактів 1 і 2 розчиняють у 10 мл хлороформу (кожний) і переносять у дві градуйовані пробірки з притертими пробками.

Хроматографічні дослідження.

Речовини кислого, нейтрального і слабо основного характеру.

а) Похідні 1,4-бензодіазепіну.

Аліквоти 1 і 2 (за схемою 4 і 5) переносять у мірні пробірки на 10-15 мл або колби і упарюють досуха на киплячому водяному ogrівнику. До сухих залишків додають 5 мл 6 н розчину хлоридної кислоти і вміст пробірок нагрівають із зворотнім холодильником на киплячому водяному ogrівнику 60 хвилин. Гідролізати охолоджують, нейтралізують насиченим розчином гідроксиду натрію до рН=7-9. Одержані розчини переносять у роздільні лійки і екстрагують рівними об'ємами хлороформу продукти гідролізу похідних 1,4-бензодіазепіну – відповідні амінобензофенони. Органічні фази відокремлюють, фільтрують через безводний сульфат натрію, хлороформ упарюють в потоці теплого повітря приблизно до об'єму 0,2 мл. Цей розчин кількісно переносять на стартову лінію пластинки "Silufol". Хроматографування і виявлення проводять як описано в частині II (стор. 40) у системі, що містить бензол. Виявлення проводять за власним забарвленням, по світінню плям в УФ-світлі і реакції Брайтона-Маршала.

б) Похідні барбітурової кислоти.

Аліквоти 1б і 1в упарюють окремо до сухих залишків. Кожний сухий залишок розчиняють приблизно в 0,2 хлороформу і отримані розчини наносять на окремі пластинки "Silufol". Як свідки використовують етанольні розчини барбіталу і ноксирон (наносять роздільно). Пластинку із аліквотою 1б хроматографують у системі 1: хлороформ-ацетон (9:1), із аліквотою 1в – у системі 5: толуол – ацетон – етанол – 25% аміак (45:45:7,5:2,5). Фронт системи розчинників 10 см. Для виявлення плям речовин обидві пластинки оприскують спочатку розчином сульфату ртуті (II), потім розчином диметилкарбазону у хлороформі (уникаючи його надлишку).

Барбітурати і ноксирон виявляють у вигляді синьо-фіолетових або червоних плям на бузковому фоні пластинки. Величини R_f і R_{st} наведені у таблиці 3. Значення величин R_f свідків охоплюють весь інтервал значень R_f похідних барбітурової кислоти і ноксирон.

При необхідності встановлення природи похідних барбітурової кислоти та їх кількісного визначення, аналіз проводять за методикою (див. ч. II, стор.36).

Речовини основного характеру.

Дослідження на високоефективних пластинках (ВЕТШХ)

На кожну з двох хроматографічних пластинок 6,5x10 см наносять по половині аліквот 2б і 2в у вигляді смуг довжиною 1 см. Як свідки на кожну пластинку наносять стандартні розчини (1 мкг/мл) морфіну, промедолу та кокаїну (у вигляді однієї плями) у кількості 10-20 мкл і, кодеїну та аміназину (друга пляма). Одну пластинку хроматографують у системі 2, другу – у системі 5. Фронт системи розчинників – 5-6 см.

Виявлення на пластинці. Частина пластинки, яка відповідає одній аліквоті (одна смуга) закривається скляною пластинкою. Інша частина пластинки (аліквота і свідки) обробляють реактивами у наступній послідовності: 2 н. сірчана кислота в етанолі (1:9) – виявляються похідні фенотіазину; потім

реактивом Драгендорфа виявляють всі речовини основного характеру (оранжево-коричневі плями).

У зоні, яка не оброблялася реагентами, виявляють наркотичні алкалоїди і промедол наносячи реактив Маркі капельно у зони, паралельні свідкам і плямам, що виявлені у досліджуваній аліквоті реактивом Драгендорфа (відповідними наркотичним алкалоїдам і промедолу).

Якщо після обробки реактивом Драгендорфа появляються плями із відносними величинами R_f , які відповідають амітриптиліну і димедролу, то на необроблену зону пластинки, паралельно вказаним плямам, наносять краплю концентрованої сірчаної кислоти. При наявності димедролу з'являється жовте забарвлення плями, у випадку амітриптиліну – оранжеве забарвлення виникає після нагрівання пластинки (у сушильній шафі при 60-70° С).

Дослідження на пластинках “Silufol UV-254”.

На дві пластинки “Silufol UV” розміром 15x15 см наносять аліквоти 2г і 2д, аналогічно тому, як і на пластинки ВЕТШХ. У якості свідків використовують стандартні розчини (1 мг/мл), промедолу та кокаїну (перша пляма), кодеїну, аміназину (друга пляма), димедролу (третя пляма), папаверину (четверта пляма) амітриптиліну (п'ята пляма). Одну пластинку хроматографують у системі 2, інші – у системі 5. Вибір системи залежить від результатів дослідження на ВЕТШХ – пластинках. Система 2 може бути замінена системою 7. Фронт системи розчинників 10 см. Пластинки розглядають в УФ-світлі при 254 нм і відмічають олівцем плями визначуваних речовин і плями свідків. Потім у зоні свідка і паралельно в аналізованій зоні за допомогою капіляру наносять: для виявлення фенотіазинів – розчин 2 н. сірчаної кислоти в етанолі (1:9), для виявлення опіатів – реактив Маркі, димедролу – концентровану сірчану кислоту, амітриптиліну – концентровану сірчану кислоту (пластинку нагріти).

Хроматографування з використанням двох різних сорбентів, у двох системах розчинників, які відрізняються за полярністю дозволяє достатньо

надійно провести групові, а в деяких випадках, індивідуальні виявлення досліджуваних лікарських сполук.

При необхідності підтвердження природи речовин, тобто більш точного встановлення їх структури, а також при дослідженні на морфін, необхідно звернутися до індивідуальних методик (див. Частина II).

Посуд і реактиви. Приготування реактивів.

1. Драгендорфа реактив модифікований

Розчин 1. 0,85 г вісмуту нітрату основного розчиняють у 40 мл води і 10 мл ацетатної кислоти.

Розчин 2. 8 г калію йодиду розчиняють у 20 мл води.

Змішують рівні об'єми розчинів 1 і 2. До 10 мл одержаного розчину додають 100 мл води і 20 мл ацетатної кислоти. Зберігати у темному місці.

2. Реактив Маркі.

До 1 мл концентрованої сірчаної кислоти додають 1 краплю формаліну і охолоджують.

3. Реактив Фреде.

Насичений розчин молібдату амонію у концентрованій сірчаній кислоті.

4. Сульфат ртуті (II).

1) До 5,0 г оксиду ртуті (II) додають 100 мл дистильованої води і 20 мл концентрованої сірчаної кислоти. Одержаний розчин охолоджують і доводять водою до 250 мл.

2) До 6,86 сульфату ртуті (II) додають 20 мл концентрованої сірчаної кислоти і 100 мл води. Одержаний розчин охолоджують і доводять водою до 250 мл.

5. Дифенілкарбазон – 0,02 % розчин у хлороформі

6. Реактив FNP.

5 частин 10% розчину хлориду оксидного заліза, 45 частин 20% розчину хлорної кислоти і 50 г 50% розчину азотної кислоти.

7. N- α -нафтилетилендіамін – 0,1 % водний розчин.

8. β -нафтол

2 г β - нафтолу розчиняють у 40 мл 10% розчину гідроксиду натрію і доводять об'єм розчину водою до 100 мл. Розчин повинен бути свіжо виготовленим.

9. Розчин етанолу у сірчаній кислоті.

9 об'ємних частин 96% етанолу і 1 об'ємна частина концентрованої сірчанної кислоти.

10. Приготування систем розчинників

При виготовленні систем 2 і 3 після змішування необхідних об'ємів розчинників, суміші необхідно енергійно струшувати протягом 3-5 хвилин. Каламутну рідину наливають у камеру, дно та стінки якої обгорнути фільтрувальним папером. Не допускати розшарування системи!

Посуд:

1. Хроматографічні камери.

2. Пульверизатори.

3. Пробірки мірні об'ємом 10 та 15 мл.

4. Крапельниці.

5. Піпетки очні.

6. Пастерівські піпетки.

7. Скляні палички.

8. Роздільні лійки на 150-200 мл.

9. Стакани хімічні на 100 і 250 мл.

10. Чашки фарфорові.

11. Бюкси (висота 3-5 см, діаметр 6-8 см).

12. Колби на 200-250 мл.

13. Капіляри.

14. Лійки (діаметр 3-5 і 5-10 см).

15. Циліндри на 10,50,100 і 200 мл.

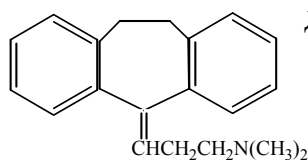
16. Піпетки мірні на 1,2,5 і 10 мл.

ЧАСТИНА II

Визначення окремих груп і сполук

I.АНТИДЕПРЕСАНТИ

АМІТРИПТИЛІН – трициклічний антидепресант (10,11–дигідро–N,N-



диметил–5н–дибензо–гептален- Δ^5 , γ -пропіламін)

Ізолювання амітриптиліну з крові та сечі

5 мл крові або 50 мл сечі підлужують 50% розчином гідроксиду натрію до рН=9-10 і роводять екстракцію діетиловим ефіром двічі по 20 мл.

Ефірні витяжки об'єднують, переносять у мірну колбу об'ємом 50 мл, доводять діетиловим ефіром до мітки, ділять на 4 аліквоти відповідно по 10,10,10 і 20 мл, поміщають у склянки, випаровують досуха і досліджують, як описано вище.

1. Хроматографічна очистка і виявлення амітриптиліну.

Сухі залишки розчиняють в хлороформі і переносять на стартову лінію пластинок "Silufol UV-254", смугами довжиною 1-2 см.

У якості речовин-свідків на пластинку наносять по 5-10 крапель стандартних хлороформних розчинів основи амітриптиліну і основи нортриптиліну (0,5 мг/мл) і пластинку хроматографують у системі бензол-ацетон (80:20), фронт системи розчинників - 10 см. Після висушування пластинку знову хроматографують у системі бензол - діоксан – аміак концентрований (60:35:5), фронту розчинників – 10 см. Хроматограму висушують на повітрі і у зонах свідків і першої смуги (аліквоти відповідній 10 мл), детектують (крапельно) концентрованою сірчаною кислотою. При наявності амітриптиліну спостерігається пляма яскраво-оранжевого кольору на рівні свідка із R_f 0,74 – 0,78, у випадку нортриптиліну проявляється пляма оранжевого або жовтого кольору, у залежності від кількості із R_f 0,38 – 0,46.

Границя виявлення мінімум – 0,2 мкг амітриптиліну – основи і нортриптиліну – основи у пробі.

У випадку відсутності на хроматограмі плями із R_f 0,74 – 0,78 дають заключення по відсутність амітриптиліну. При наявності на хроматограмі плям із R_f 0,74 – 0,78 і R_f 0,38 – 0,46 паралельних R_f свідкам амітриптиліну і нортриптиліну, проводять подальше дослідження витяжки.

Не проявлені на пластинці ділянки силікагелю, паралельні проявленим плямам амітриптиліну і нортриптиліну, переносять за допомогою скальпеля у 3 пробірки із притертими пробками, куди наливають по 10 мл хлороформу. Суміші струшують, відстоюють і рідину декантацією зливають через скляний фільтр у скляні стаканчики для випарювання. У пробірку знову двічі наливають по 10 мл хлороформу і суміш також струшують і відфільтровують. В результаті одержують хлороформні розчини, які використовують наступним чином:

1. Об'єм хлороформного розчину, який відповідає 10 мл ефірної витяжки – для знімання спектральних характеристик. (див. 2.1)

2. Об'єм хлороформного розчину, який відповідає 10 мл ефірної витяжки для мікроскопії і проведення кольорових реакцій. (див. 2.2)

3. Об'єм хлороформного розчину який відповідає 20 мл ефірної витяжки – для проведення повторного визначення при необхідності.

- 2.1. Хлороформні елюати, призначені для знімання спектральних характеристик і відповідні амітриптиліну і нортриптиліну, випаровують у скляних стаканчиках в потоці холодного повітря досуха. Сухі залишки розчиняють у 5 мл 0,1% розчину хлоридної кислоти і знімають УФ-спектри в інтервалі від 195 до 280 нм. Спостерігаються максимуми поглинання при 197, 202, 207, 240 нм і мінімуми поглинання при 199, 204, 230 нм.

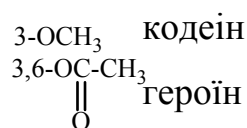
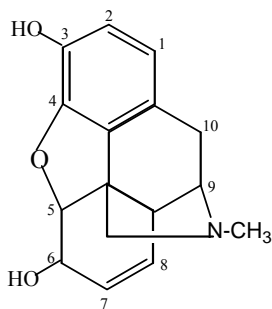
При концентраціях амітриптиліну і нортриптиліну більше 5 мкг/мл спостерігається наявність усіх максимумів і мінімумів абсорбції. При концентраціях амітриптиліну і нортриптиліну від 1 до 5 мкг/мл максимуми

спостерігаються тільки при 197, 202, 207 нм і мінімуми при 199 і 204 нм, у границях 237-242 нм спостерігається плато.

2.2. Залишок, одержаний після випаровування хлороформу, що відповідає 10 мл ефірної витяжки, розчиняють у 2 мл хлороформу і по декілька крапель наносять у 3 фарфорові чашки і на одне предметне скло. Хлороформ випаровують. До сухих залишків у фарфорових чашках додають по 2 краплі концентрованої сірчаної кислоти, реактив Фреде, реактив Маркі (у кожному чашку по одному реагенту). При наявності амітриптиліну і нортриптиліну спостерігається жовто-оранжеве забарвлення. Чутливість реакції – від 0,1 до 1,0 мкг у пробі.

До сухого залишку на предметному склі додають 1 краплю 0,1 % розчину хлоридної кислоти і 1 краплю 0,1 % розчину солі Рейнеке. При наявності амітриптиліну спостерігається утворення складних кристалів у вигляді голчастих кристаликів, які зрослися в основі (чутливість – 0,02 мкг у пробі). При наявності у плямі нортриптиліну спостерігається утворення кристалів у вигляді гілки (чутливість – 0,01 мкг у пробі).

II. АЛКАЛОЇДИ ОПІУ



Ізолювання морфіну з сечі, крові і його виявлення.

Ізолювання морфіну із крові і сечі проводиться екстракційним методом. При цьому 5 мл крові або сечі змішують із 8 мл 40% розчину бісульфіту натрію, додають 15% розчин (для крові) або концентровану хлоридну кислоту (для сечі) до 10% вмісту. Суміш нагрівають на киплячому водяному огрівнику

протягом 30 хвилин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Після цього додають 50% розчин трихлороцтової кислоти до 7% концентрації. Після осадження білкових речовин через 5-10 хвилин надосадову рідину відфільтровують у роздільну лійку, нейтралізують 25% розчином аміаку до рН 6,0 – 7,0 за універсальним індикатором. Рідину насичують кристалічним гідрокарбонатом натрію (0,5 г на 30 мл рідини) і екстрагують сумішшю бутанол - хлороформ взятих у співвідношенні (1:9) (3 рази по 20 мл на протязі 5 хвилин). Бутанольно-хлороформні витяжки фільтрують через паперовий фільтр з безводним сульфатом натрію. Фільтрат випаровують у двох фарфорових чашках при температурі не вище 40⁰ С. Залишки розчиняють у невеликому об'ємі суміші бутанол – хлороформ (1:9), розчин у вигляді плям наносять на хроматографічні пластинки і хроматографують у системі С-2 (етилацетат – метанол – аміак 17:2:1). Одночасно на кожну пластинку наносять по 10 мкг розчинів-свідків (морфін, героїн, кодеїн) у вигляді трьох плям. Фронт системи розчинників 10 см. Після підсушування хроматограми проявляють: першу – реактивом Маркі, другу – реактивом Фреде, крапельно наносять реактиви від старту до фінішу спочатку у зону мітчиків, а потім у досліджувані зони. Границя визначення морфіну складає 15 мкг у 5 мл крові і 10 мкг у 5 мл сечі. Розроблена методика дозволяє виділяти 83% морфіну з крові і 71,3% – з сечі.

Хроматографічне розділення морфіну та ін. у тонкому шарі силікагелю

Сполуки	R _f у системі С-2	Забарвлення	
		з реактивом Маркі	з реактивом Фреде
Морфін	0,32 – 0,39	Червоно-фіолетове	Фіолетове
Героїн	0,52 - 0,66	Червоно-фіолетове	Фіолетове
Кодеїн	0,39 – 0,54	Фіолетове	Фіолетове-зелене
Етилмор	0,41 – 0,46	Синьо-фіолетове	Зелено-синє

фін			
Омнопон	0,33 – 0,39	Червоно-фіолетове	Фіолетове
Наркоти н		Фіолетове	Синьо-зелене
Папавер ин	0,79 – 0,83	Фіолетове	Синьо-зелене
Аміназин	0,82	Рожеве	Червоно-фіолетове
Дипрази н	0,77	Рожеве	Рожеве
Динезин	0,96	Рожеве	Рожеве
Тизерцин	0,94	Фіолетове	Фіолетове
Тетралін	0,92	Рожеве	Рожеве
Мепазин	0,80	Пурпурне	Пурпурно-фіолетове
Фенотіаз ин	0,93	Рожеве	Рожеве-фіолетове
Імізин	0,73	Синє (при нагріванні).	Синє (при нагріванні).

Мікрокристалоскопічні реакції

Методика:

Сухий залишок на предметному склі розчиняють у краплі 0,1 н. хлоридної кислоти і додають краплю реагенту.

1. Морфін

а) Реакція з йодидом кадмію (15% розчин)

Спостерігається утворення білого осадку, який складається з безбарвних голок, які зібрані у пучки. Границя виявлення 2,5 мкг морфіну.

б) Реакція з хлоридом оксидної ртуті (5 % розчин)

Спостерігаються характерні пучки з голок.

в) Реакція із сіллю Рейнеке

Утворюється бузковий осад, що вміщує кристали у вигляді густих зрощень із пучків тонких голок. Границя виявлення 2 мкг морфіну.

2. Кодеїну

а) Реакція із розчином 10% пікролонової кислоти

При сполученні крапель досліджуваного розчину і насиченого розчину пікролонової кислоти утворюється жовтий аморфний осад, який при стоянні стає кристалічним. Спостерігаються кристали двох видів: жовті сфероїди і пучки з блідо-жовтих пластинок. Границя виявлення 1 мкг кодеїну.

б) Реакція із хлоридом оксидної ртуті (5% розчин).

При потиранні предметного скла у області крапель скляною паличкою виділяється кристалічний осад з голкоподібних і пластинчатих кристалів. Границя виявлення 13 мкг кодеїну.

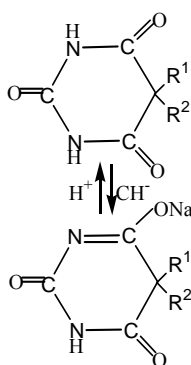
3. Етилморфін гідрохлорид

б) Реакція з хлоридом оксидної ртуті (5% розчин)

Випадає осад з тонких безбарвних пластинок і продовгастих призм із двосторонніми кінцевими гранями. При потиранні предметного скла на місці крапель відразу утворюються характерні пучки з голок і призм.

Границя виявлення -14 мкг.

III. ПОХІДНІ БАРБИТУРОВОЇ КИСЛОТИ



$R^1=R^2-C_2H_5$ - барбітал

$R^1-C_2H_5, R^2-C_6H_5$ - фенобарбітал

$R^1=R^2-C_2H_5$ – барбітал натрію

$R^1-C_2H_5, R^2-C_6H_9$ –циклогексеніл
(циклобарбітал).

$R^1-C_2H_5, R^2-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ -барбаміл

$R^1-C_2H_5, R^2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$ –етамінал
натрію.

1. Методика ізолювання і виявлення у сечі.

10 мл сечі, підкисленої 2 н. розчином хлоридної кислоти до рН=2, тричі екстрагують хлороформом по 10 мл. Хлороформні фази відокремлюють і об'єднують, фільтруючи через безводний сульфат натрію. Органічний розчинник випаровують у потоці теплого повітря. Залишок розчиняють у невеликому об'ємі (0,1- 0,2 мл) хлороформу і кількісно за допомогою капіляру переносять (у вигляді плями або смуги) на стартову лінію хроматографічної пластинки "Silufol UV-254".

На відстані 2 см від аналізованої проби наносять у одну точку (діаметр не більше 0,5 мм) послідовно по 0,02 мл спиртових розчинів (1 мг/мл) барбіталу, фенобарбіталу, етаміналу натрію. Плями підсушують. Хроматографування проводять у системі хлороформ–н–бутанол–25% розчин аміаку (70:40:5). Зазначену суміш системи розчинників готують енергійним струшуванням у герметичному посуді. Каламутну рідину переносять у хроматографічну камеру. Камера попередньо насичується системою розчинників протягом 20 хвилин. Фронт системи розчинників 10 см.

Після підсушування пластинки при кімнатній температурі або у потоці теплого повітря до повного вилучення розчинників, пластинку рівномірно оприскують розчином сульфату ртуті (II), а потім розчином дифенілкарбазону у хлороформі. Необхідно уникати надлишку дифенілкарбазону. При наявності барбітуратів спостерігаються плями синьо- або червоно-фіолетового кольору. Границя виявлення 1 мкг аналізованої сполуки.

Значення R_f :

Барбітал	- 0,70 – 0,75
Фенобарбітал	- 0,49 – 0,55
Етамінал натрію	- 0,94 – 0,96
Барбаміл	- 0,85 – 0,92
Бутобарбітал	- 0,85 – 0,92

Величини R_f по відношенню до свідків дають можливість зробити припущення про наявність одного або декількох барбітуратів.

При позитивному результаті хроматографічного дослідження проводиться додаткове виявлення за допомогою мікрокристалоскопічних реакцій (див.: Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. А.В. Белова, М.: Медицина, 1976). Мікрокристалоскопічні реакції проводяться із залишками після вилучення органічного розчинника (хлороформу) і проведення ізолювання з нової аліквоти сечі (10 мл) за методикою описаною вище.

2. Кількісне визначення барбітуратів у сечі і крові.

1.1. Варіант 1.

У роздільну лійку (або у пробірку із шліфом) поміщають 1-2 мл крові або сечі, підкислюють 2 н. розчином хлоридної кислоти до $pH=2-2,5$, вносять 3-5 г безводного сульфату натрію (у залежності від об'єму водної фази) і тричі екстрагують хлороформом по 10 мл, струшуючи суміш кожний раз протягом однієї хвилини. Об'єднані хлороформні витяжки промивають 10 мл фосфатного буферного розчину ($pH=7,4$). Хлороформний шар відділяють, переносять у роздільну лійку і барбітурати реекстрагують 10 мл 0,1 н. розчину гідроксиду натрію ($pH=13$). Лужну водну фазу для кращого відокремлення від слідів хлороформу центрифугують протягом 5 хвилин. У суху пробірку поміщають 5 мл водної фази (відбирають мірною піпеткою), додають рівний об'єм боратного буферного розчину для створення $pH=10$ і знімають спектр поглинання у інтервалах довжин хвиль 220-280 нм. Розчином порівняння є боратний буфер $pH=10$. Потім у обидві кювети додають по 2 краплі насиченого розчину гідроксиду натрію до $pH=13$ і після старанного перемішування знову знімають спектр у тому ж самому інтервалі довжин хвиль.

При $pH=10$ для барбіталу, фенобарбіталу, барбамілу, етаміналу натрію і бутобарбіталу максимум поглинання лежить у інтервалі 238 – 240 нм; при

pH=13 максимум зміщується у довгохвильову частину спектру: для барбіталу, фенобарбіталу і етаміналу натрію максимум – 253-255 нм, для бутобарбіталу – 251 нм. Характерні спектри свідчать про наявність барбітуратів.

Для кількісного визначення використовують різницю оптичних густин $A=A_{\text{pH}=13}-A_{\text{pH}=10}$ при 260 нм. Розрахунок кількості барбітуратів у об'єкті проводять за калібрувальним графіком із врахуванням розведень. Для побудови калібрувального графіку точну наважку (0,0500 г) барбітуратів переносять в мірну колбу об'ємом 1000 мл, розчиняють у 100 мл фосфатного буферного розчину (pH=7,4) і, після старанного перемішування, доводять об'єм розчину дистильованою водою до мітки.

У мірні колби об'ємом 50 мл вносять послідовно 4,6,8,10,15,20 мл розчину відповідного барбітурату і об'єм розчинів доводять до мітки боратним буферним розчином (pH=10). Оптичну густину серії розчинів вимірюють за допомогою спектрофотометру у кюветах із товщиною шару 1 см при 260 нм ($A_{\text{pH}=10}$). Розчин порівняння – боратний буферний розчин (pH=10). Потім вимірюють оптичну густину A при pH=13 – ($A_{\text{pH}=13}$), pH=13 створюється додаванням у кювету 2 крапель насиченого розчину гідроксиду натрію, розраховують величини $\Delta A_{\text{pH}=13}$ ($A_{\text{pH}=13} - A_{\text{pH}=10}$) і будують графічну залежність величини $A_{\text{pH}=13}$ від концентрації відповідного барбітурату (мкг/мл).

1.2.Варіант 2.

У пробірку із притертою пробкою вносять 1 мл плазми крові (0,5 мл сечі), 0,24 мл суміші насиченого розчину оксалатної кислоти з 50% розчином фосфорно-вольфрамової кислоти (1:1), 2,5 г безводного сульфату натрію і тричі екстрагують хлороформом (по 6,4 і 4 мл).

До об'єднаних хлороформних витяжок додають 4 мл дистильованої води і після енергійного струшування центрифугують. Хлороформну фазу відокремлюють, додають до неї 4 мл боратного буферного розчину (pH=13) і

проводять екстракцію барбітуратів (струшуванням протягом 1 хв). Після центрифугування 3 мл водної фази переносять у кювету із товщиною робочого шару 1 см і виміряють оптичну густину при довжині хвилі 260 нм ($A_{pH=13}$). Розчином порівняння є насичений хлороформом боратний буферний розчин (pH=13).

Після цього до цього розчину і розчину порівняння додають розчин концентрованої хлоридної кислоти до pH=10 і повторно вимірюють оптичну густину ($A_{pH=10}$). Знаходять різницю оптичних густин розчинів між pH=13 і pH=10 і розраховують концентрацію (мкг/мл) за формулою:

$$C = \frac{2.3 \cdot \Delta A \cdot x^4}{K_x \cdot V} = \frac{x \cdot \Delta A \cdot x}{V} = \text{мкг/мл.}$$

Де:

V – об'єм плазми;

K_x – коефіцієнт екстинкції;

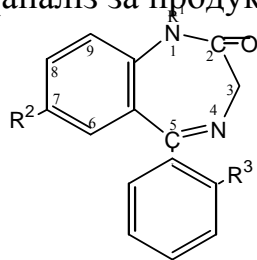
K_λ - наведений коефіцієнт екстинкції;

ΔA_x – різниця оптичної густини.

Величини K_x для барбіталу – 180,0; фенобарбіталу –200,0; барбітамілу – 255,0; етаміналу - 340,0; середні значення суми барбітуратів - 260,0.

IV. ПОХІДНІ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ

(аналіз за продуктами гідролізу – амінобензофеноном).

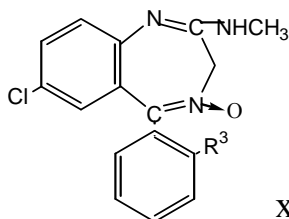


$R^1 - \text{CH}_3, R^2 - \text{Cl}, R^3 - \text{H}$ діазепам (седуксен).

$R^1 - \text{H}, R^2 - \text{Cl}, R^3 - \text{Cl}, 3\text{-OH}$ лозарепам

$R^1 - \text{H}, R^2 - \text{Br}, R^3 - \text{Cl}$ феназепам

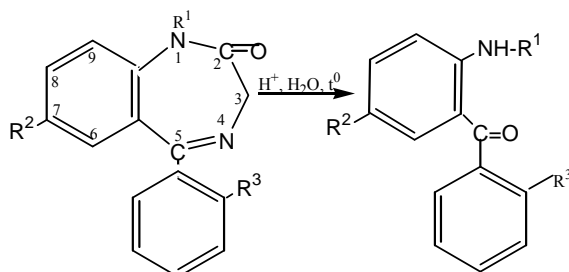
$R^1 - \text{H}, R^2 - \text{NO}_2, R^3 - \text{H}$ нітразепам



хлордіазепоксид

Ізолювання із крові і сечі

Внаслідок особливостей розподілу в організмі і метаболізму похідних 1,4-бензодіазепіну, їх визначення доцільно проводити за продуктами їх гідролізу – амінобензофенонам.



амінобензофенон

Це дозволяє визначити загальну кількість препарату (як суму нативної сполуки і його метаболітів) у біологічній рідині.

Хлордіазепоксид та $R^1 - H, R^2 - Cl$, АХБ (2-аміно-5-хлорбензофенон).

його метаболіти

Діазепам $R^1 - CH_3, R^2 - Cl$, МХБ (2-метиаміно-5-хлорбензофенон).

$R^1 - H, R^2 - Cl$, АХБ (2-аміно-5-хлорбензофенон).

Оксазепам $R^1 - H, R^2 - Cl$, АХБ

Нітразепам $R^1 - H, R^2 - Cl$, ДАБ (2,5-аміно-5-нітробензофенон).

$R^1 - H, R^2 - NO_2$, АНБ (2-аміно-5-нітробензофенон).

Феназепам $R^1 - H, R^2 - Br, R^3 - Cl$ (2-аміно-5-бром-2-хлорамінобензофенон).

Методика. До 10 мл аналізованої сечі або 2 мл крові додають відповідно 10 мл або 2 мл концентрованої хлоридної кислоти і нагрівають у колбі або мірній пробірці із зворотнім холодильником на киплячому водяному огрівнику протягом 1 год. Після закінчення реакції, гідролізат нейтралізують насиченим розчином гідроксиду натрію, доводять до рН=8-10 і екстрагують двічі ефіром (по 10 мл для сечі і по 5 мл для крові). Шар органічного розчинника відокремлюють за допомогою роздільної лійки, а потім об'єднані екстракти упарюють шляхом усування органічного розчинника під струменем теплого повітря до об'єму декількох крапель шляхом ТШХ- аналізу і досуха при кількісному визначенні.

Хроматографічна очистка і виявлення

Залишок упареного екстракту переносять на стартову лінію хроматографічної пластинки "Silufol UV-254". Паралельно наносять у вигляді плями суміш свідків, яка складається із бензофенонів, похідних 1,4-бензодіазепіну (10-15 мкг кожного). Фронт системи розчинників 10 см. Рухома фаза - бензол. По закінченні хроматографування бензол видаляють з хроматограми струменем теплого повітря. При концентрації бензофенонів (і, відповідно 1,4-бензодіазепінів) більше 5 мкг /мл, їх можна виявити на

пластинці за власним жовтим забарвленням, а також за флюоресценцією плям речовин в УФ світлі, при менших концентраціях – за флюоресценцією в УФ-світлі і кольоровою реакцією Брайтона – Маршала. Кольорову реакцію виконують у наступній послідовності: хроматографічну пластинку послідовно обприскують 0,1% розчином нітрату натрію, 2 н. розчином хлоридної кислоти, через хвилину - 0,5% розчином сульфамату амонію (або насиченим розчином сечовини) і 0,1% розчином N-2-нафтилетилендіаміндихлориду (або лужним розчином β -нафтолу). Візуально реєструють забарвлені плями.

1. Кількісне визначення хлордіазепоксиду, оксазепаму, лоразепаму і феназепаму

Кількісне визначення досліджуваних сполук за 2-амінобензофенонами проводять фотометричним методом у видимій ділянці спектру після реакції Брайтона-Маршала.

Для розрахунку кількісного вмісту користуються калібрувальним графіком.

1.1 Побудова калібрувального графіку

У три мірні (калібрувальні) пробірки на 5 мл додають по 0,1 мл (100 мкг) стандартного розчину аналізованої речовини у етанолі (1 мг/мл) і по 3 мл 2 н. розчину хлоридної кислоти. Гідроліз проводять на гліцериновому ogrівнику із зворотнім холодильником при 125–130⁰ С протягом 30 хв. або на киплячому водяному ogrівнику протягом 60 хв. По закінченні гідролізу холодильники промивають 1 мл 2 н. розчину хлоридної кислоти. Після охолодження об'єм гідролізату доводять 2 н. розчином хлоридної кислоти до 5 мл.

Далі діють наступним чином: у мірні пробірки вносять по 0,1; 0,25; 0,5; 1,0 мл кожного гідролізату, що відповідає 2, 5, 10, 20 мкг сполуки. Доводять об'єм до 3 мл 2 н. розчином хлоридної кислоти і проводять реакцію Брайтона-Маршала: додають 1 мл 0,1% розчину нітриту натрію, а через 5 хв. – 0,5 мл 1% розчину сульфамату амонію (або насиченого розчину сечовини). Одержаний розчин струшують до повного видалення бульбашок газу, після

чого додають 1 мл 0,1% розчину N-β- нафтилетилендіаміндихлориду. Оптичну густина забарвлених розчинів вимірюють через 15 хв. за допомогою ФЕК-56 М у кюветах з товщиною шару 10 мм, світлофільтр – зелений, розчин порівняння – суміш реактивів для реакції Брайтона-Маршала (подвійний об'єм).

Одержані дані використовують для побудови калібрувального графіку залежності оптичної густини від концентрації.

1.2. Методика визначення похідних бензодіазепіну у біологічних рідинах

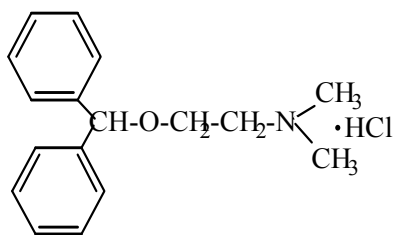
До 10 мл сечі (або 2 мл крові) додають рівний об'єм концентрованої хлоридної кислоти і проводять гідроліз за вищеописаною методикою. Після закінчення реакції гідролізат підлужують концентрованим розчином гідроксиду натрію до рН=9 і двічі екстрагують хлороформом (по 15 мл для сечі і по 5 мл для крові). Хлороформний шар відділяють, органічний розчинник випаровують в потоці теплого повітря. Сухий залишок розчиняють у 5 мл 2 н. розчину хлоридної кислоти, проводять реакцію Брайтона-Маршала (як описано вище) і фотометрують. Концентрацію аналізованих речовин визначають за калібрувальним графіком.

2. Кількісне визначення нітразепаму.

Кількісне визначення нітразепаму по 2-аміно-5-нітробензофенону проводять фотометричним методом у видимій ділянці спектру після реакції Брайтона-Маршала (див. вище).

Для розхарунку кількісного вмісту користуються калібрувальним графіком.

V. ДИМЕДРОЛ



β-диметиламіноетилового ефіру бензгідролу
гідро хлорид

Ізолювання з крові і сечі

До 10 мл сечі або 2 мл крові додають водний розчин аміаку до рН=10 і екстрагують димедрол двократним об'ємом хлороформу. Хлороформну фазу відокремлюють і упарюють (екстракт не повинен кипіти!) до об'єму декількох крапель (для ТШХ) і досуха при кількісному визначенні.

Хроматографічна очистка та виявлення

Упарений екстракт наносять на стартову лінію пластинки "Silufol UV-254". Поряд наносять пляму свідка і хроматографують у системі хлороформ-ацетон-аміак (12:24:1). Фронт системи розчинників - 10 см. Виявлення димедролу на пластинках проводять концентрованою сірчаною кислотою. Відмічають появу забарвлених плям. R_f приблизно 0,67-0,68.

Кількісне визначення димедролу у сечі.

Кількісне визначення базується на утворенні у кислому середовищі кольорової сполуки димедролу із забарвником "кислотним хромтемносинім".

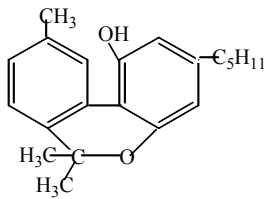
Сухий залишок (після екстракції) розчиняють у 1 мл 0,1 н. хлоридної кислоти, додають 10 мл хлороформу і кількісно переносять у пробірку. До розчину додають 6,4 мл водного розчину кислотного хромтемносинього (2,63 г. барвнику у 1 л води), доводять водою до 20 мл і струшують протягом 3 хв.

Вимірюють оптичну густину відокремленої хлороформної фази при 567 нм у кюветах з товщиною робочого шару 10 мм.

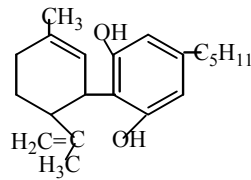
Стандартну шкалу готують з розчину димедролу у хлороформі (1мг/мл) у інтервалі 0,05 мг до 0,3 мг у пробі. Вимірювання проводять на фоні сліпої проби – зразку сечі, що не містить димедролу, яку оброблено так само, як і аналізовану пробу.

VI.КАНАБІНОЇДИ (ГАШИШ)

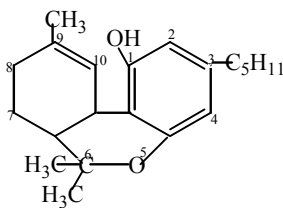
Основними компонентами гашишу, які визначаються у біорідинах, є чотири сполуки: каннабінол (КНБ), каннабідіол (КБД), Δ^9 -тетрагідроканнабінол (Δ^9 -ТГК), Δ^8 -тетрагідроканнабінол (Δ^8 -ТГК).



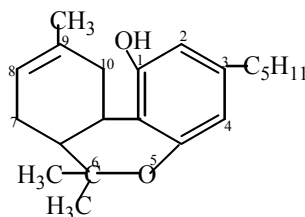
каннабінол



каннабідіол



Δ^9 -тетрагідроканнабінол



Δ^8 -тетрагідроканнабінол

Встановлення факту куріння гашишу.

Методика базується на виявленні каннабіноїдів, (включаючи тетрагідроканнабінол – діючу основу гашишу), які при палінні частково конденсуються у ротовій порожнині, на губах, пальцях, долонях курильця. Відбір проб здійснюється медичними працівниками.

У акті відображається місце і час його оформлення, дані про особу, яка складала акт, відомості про медичного працівника, що проводив огляд, дані про особу, яку було оглянуто на встановлення факту вживання нею гашишу. У акті вказується також дії, які проводилися при огляді (взяття слини, змивів з ротової порожнини, шкіри рук, губ), порядок упаковки зразків, які були взяті для дослідження, скарги, які поступили від оглянутих осіб. Акт підписується співробітником міліції і медичним співробітником, а також особою, яка підлягала огляду.

Слід враховувати, що вилучення змивів потребує обов'язкової попередньої обробки рук суб'єкту, який проводив вказані дії етиловим спиртом, щоб уникнути випадкових забруднень проби. Ватні і марлеві тампони із змивами з рук і губ повинні бути упаковані в окремі поліетиленові пакети, опломбовані і направлені для дослідження у відповідну лабораторію.

1. Визначення каннабіноїдів у змивах з поверхні пальців рук

Відбір проби здійснюється шляхом протирання рук підозрюваного у курінні гашишу ватним або марлевым тампоном, змоченим етиловим спиртом. Спирт із зразків випарюють при кімнатній температурі, а тампони упаковують у поліетиленові пакети і направляють на дослідження у лабораторію. Екстрагують каннабіноїди з тампону два рази діетиловим ефіром (етилацетатом або етиловим спиртом) порціями по 10 мл протягом 1 хв. Екстракт упарюють до кінцевого об'єму 0,1 – 0,3 мл і використовують як для попереднього виявлення каннабіноїдів за характерними кольоровими реакціями, так і для явлення їх методом тонкошарової хроматографії.

Для попереднього дослідження відбирають 5 мл від аліквоти упареного до малого об'єму екстракту, наносять пробу на фільтрувальний папір висушують, а потім оприскують 0,5%-ним розчином міцного синього Б у 10%-ному водному розчині карбонату натрію. Відсутність плями оранжевого кольору є підставою для заключення, що у пробі відсутні каннабіноїди. При появі оранжевого забарвлення другу частину аліквоти з екстрактом наносять на пластинку "Silufol UV-254".

Хроматографування проводиться двічі у системі петролейний ефір (40-70⁰) – діетиловий ефір (4:1). Виявлення плям здійснюється оприскуванням хроматограми 0,5 %- ним розчином міцного синього Б у 10% розчині карбонату натрію. При цьому в основному виявляються каннабінол ($R_f=0,76$) и тетрагідроканнабінол ($R_f=0,84$).

Виявлення тетрагідроканнабінолу тільки у змивах зі шкіри рук не є підставою для заключення, що дана особа курила гашиш, оскільки можливе випадкове зіткнення із гашишем, про яке оглянутий і не підозрював.

2. Виявлення каннабіноїдів у слині курильця гашишу

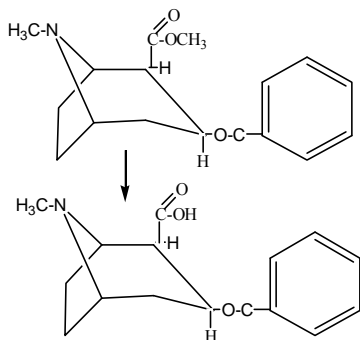
У склянку з притертою пробкою ємкістю 100 мл відбирають приблизно 10 мл слини, після чого промивають ротову порожнину 50 мл 70% етилового спирту, який насичений хлоридом натрію (останній вводять для попередження когтання спирту). Слину і змив об'єднують, склянку закривають, опломбовують і направляють на дослідження у лабораторію.

Одержану пробу змішують із 50 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Екстрагують каннабіноїди 10 мл етилацетату. Час екстракції – 5 хв. Кількість екстракцій – 3. Екстракт висушують шляхом додавання до нього 1-1,5 г безводного сульфату магнію (або сульфату натрію); час сушіння – 30 хв. Потім екстракт фільтрують через паперовий фільтр і упарюють до декількох крапель. Весь одержаний розчин наносять на пластинку “Silufol UV-254”. Хроматографування здійснюється при умовах, описаних вище. При цьому слід враховувати, що негативний результат даного аналізу ще не є підставою для висновку, що дана особа не вживала гашиш, так як сліди гашишу (після його куріння) зберігаються у ротовій порожнині до 1 години, а на шкірі – до 24 год (якщо поверхня шкіри не зазнавала протирання розчинниками типу одеколону, етилового спирту).

3. Виявлення каннабіноїдів у плазмі крові

5 мл плазми крові чотири рази збовтують з петролейним ефіром (t^0 кип 40-60⁰С), який містить 1,5% пентанову кислоту за об'ємом (порціями по 5 мл). Об'єднаний органічний екстракт упарюють до об'єму декількох крапель і переносять на пластинку “Silufol UV-254”. Хроматографують у тих же самих умовах, що і екстракт слини.

VIII. КОКАЇН



Кокаїн

Бензоілекгонін

(найважливіший метаболіт кокаїну)

Ізолювання із крові

5 мл крові збовтують з 15 мл н-бутилхлориду. Органічну фазу відокремлюють, додають до неї 10 мл 0,1 н. НСІ, струшують протягом 5 хв. Відокремлюють водну фазу (органічну відкидають) і додають до неї 10% водний розчин аміаку до рН=10. У роздільну лійку поміщають підлучену водну фазу і двічі екстрагують хлороформом (по 5 мл). Об'єднаний хлороформний екстракт упарюють до об'єму 0,5 мл у потоці теплого повітря.

Ізолювання із сечі

50 мл сечі підкислюють 0,1 н. розчином НСІ до рН=2 і екстрагують 50 мл діетилового ефіру для вилучення кислих і нейтральних сполук. Кокаїн і його метаболіти залишаються в основному у водній фазі. Водну фазу підлучують 25% аміаком до рН=10. Екстракцію з неї проводять двічі рівними об'ємами суміші хлороформу-ізопропанолу (3:1). Об'єднаний екстракт упарюють досуха.

Хроматографічне очищення і виявлення

Сухий залишок розчиняють у 0,2 мл хлороформу і половину об'єму цього розчину наносять на стартову лінію пластинки для ВЕТШХ. Як свідки використовують суміш кокаїну і бензоілекгоніну. Хроматографують у системі хлороформ-метанол (50:50). Фронт системи розчинників - 10 см. Виявлення плям речовини проводять у наступному порядку: спочатку оприскують

пластинку реактивом Драгендорфа, потім йодплатинатом. Ідентифікація проводиться по співпаданню величин R_f досліджуваних сполук і свідків. При позитивній пробі, залишену аліквоту розчину хроматографують у системі етилацетат-циклогексан-метанол-25% аміак (70:15:10:5) або етилацетат-метанол (80:20) і проводять мікрокристалоскопічні реакції.

1. Кокаїну гідрохлорид

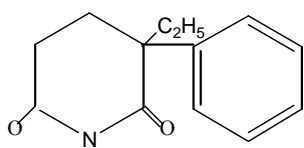
А) Реакція з розчином платинохлористоводневої кислоти

На предметному склі з'єднуються краплі досліджуваного розчину і 10% платинохлористоводневої кислоти. З концентрованих розчинів солей кокаїну відразу випадають перисті дендрити, а з розведених – кристали у вигляді багетів. Границя виявлення 3,3 мкг кокаїну в аналізованій пробі.

Б) Реакція із розчином перманганату калію

На предметне скло до крупинки хлороводневої солі кокаїну додають краплю 1% розчину перманганату калію. При потиранні скляною паличкою в області досліджуваної краплі і додаванні краплі реактиву – виділяються червоно-фіолетові прямокутні і квадратні пластинки. Границя виявлення: 4 мкг.

VIII. НОКСИРОН (глутеремід) – снотворний засіб не барбітурового ряду (віднесений до списку наркотичних засобів).



2-етил-2-фенілглутаримид

При дослідженні на ноксирон кров рекомендується використати для кількісного визначення, а сечу для виявлення його методом тонкошарової хроматографії і мікрокристалоскопії.

1. Ізолювання ноксирону із сечі

10 мл сечі екстрагують 25 мл хлороформу протягом 5 хв при рН, який відповідає фізіологічному значенню. Хлороформну фазу промивають 5 мл фосфатного буферного розчину (рН=7,4), відокремлюють і фільтрують через безводний сульфат натрію. Для ТШХ дослідження аліквоту екстракту об'ємом 20 мл упарюють досуха.

2. Хроматографічне очищення і виявлення

Сухий залишок розчиняють у 0,2 мл хлороформу і переносять на стартову лінію хроматографічної пластинки "Silufol UV-254". Паралельно наносять розчин свідка (спиртовий розчин ноксирону - 1 мкг/мл). Хроматографують у системі хлороформ-ацетон (9:1). Фронт системи розчинників 10 см. Виявлення ноксирону проводять оприскуванням хроматографічної пластинки послідовно розчином сульфату ртуті (II) і дифенілкарбазону (див. Похідні барбітурової кислоти). При наявності ноксирону спостерігається фіолетова пляма на блідночому фіолетовому фоні пластинки. Границя виявлення 10 мкг.

Крім вказаних реагентів для виявлення ноксирону на хромат пластинці можна використати 1%-ний розчин нітрату ртуті (I) – сіро-чорна пляма на білому фоні пластинки.

3. Мікрокристалічні реакції

Аліквоту (10 мл) хлороформного екстракту упарюють у фарфоровій чашці до 0,2–0,5 мл у потоці теплого повітря. Частину розчину переносять на предметне скло і додають 1-2 краплі реактиву Бушарда. Через 10-15 хв спостерігаються кристали темно-коричневого кольору у вигляді паличок.

4. Кількісне визначення ноксирону.

Метод кількісного визначення базується на вимірюванні оптичної густини розчинів ноксирону у нейтральному і лужному середовищах при довжині хвилі 235 нм.

Для цього 2 мл крові екстрагують 25 мл хлороформу у роздільній лійці 5 хв. Хлороформний шар відокремлюють і промивають (струшують) послідовно

5 мл 0,45 н. розчину гідроксиду натрію, 0,5 н. розчину хлоридної кислоти і дистильованої води по 1 хв.

20 мл хлороформної витяжки (точний об'єм) упарюють досуха у випарувальній чашці або ротаційному випаровувачі і сухий залишок, розчиняють у 5 мл етанолу. 3 мл спиртового розчину переносять у кювету з товщиною шару 10 мм і вимірюють оптичну густину при 235 нм (A_1). Потім у кювету додають 0,1 мл 1 н. спиртового розчину гідроксиду калію і після перемішування ще раз вимірюють оптичну густину (A_2) Розраховують різницю оптичних густин. Розрахунок кількісного вмісту проводять за формулою:

$$C = \frac{\Delta A \cdot 25 \cdot 10000 \cdot V_1}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot 20 \cdot V_2}$$

де: C – концентрація ноксирону, мкг/мл;

ΔA – різниця оптичної густини;

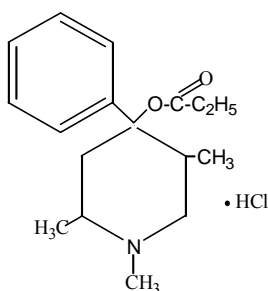
$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ - питомий показник вбирання, який дорівнює 802;

V_1 - об'єм спирту, взятий для розчинення сухого залишку;

V_2 - об'єм крові.

Кількісному визначенню ноксирону заважає наявність бемеґриду.

ІХ. ПРОМЕДОЛ –синтетичний наркотичний анальгетик



1,2,5 –триметил –4-пропіонілокси-4-
фенілпіперидину гідрохлорид

1. Ізолювання із сечі

50,0 мл сечі доводять 0,1 н. розчином гідроксиду натрію до рН=11-13 і тричі екстрагують хлороформом по 45, 40 і 25 мл. Об'єднані хлороформні

витяжки фільтрують через фільтр, змочений хлороформом, і органічний розчинник вилучають за допомогою ротаційного випаровувача або у випарювальній чашці досуха.

2. Хроматографічне очищення і виявлення промедолу

Сухий залишок кількісно розчиняють у 2 мл хлороформу. З одержаного розчину відбирають у фарфорову чашку або скляний бюкс 1 мл цього розчину (розчин А), а розчин, який залишився, ділять на 2 різні частини (розчин Б і В). На стартову лінію хроматографічної пластинки, із закріпленим шаром силікагелю (типу КСК) наносять у вигляді трьох смуг розчин А – для кількісного визначення, розчини Б і В для виявлення промедолу реактивами Драгендорфа і Маркі. Поряд наносять свідок (стандартний розчин основи промедолу у хлороформі). Як рухома фаза- хлороформ (об'ємом 100 см³), який наливають у камеру, на дно якої поміщають бюкс або тигель, що містить 5 мл 25% розчину аміаку. Насичення камери проводять протягом 30 хв. Фронт системи розчинників – 10 см.

Виявлення промедолу на пластинці проводять наступним методом:

- при закритих зонах А, Б і свідка, зону В оприскують реактивом Драгендорфа. При наявності промедолу спостерігається оранжева пляма;
- у зонах Б і свідка промедол виявляють крапельно за допомогою реактиву Маркі (пурпурово-червоне забарвлення). Границя виявлення – 0,25 мкг.

Мікрокристалічна реакція з алізариним червоним

Оранжеву пляму, одержану у зоні В після обробки реактивом Драгендорфу, знімають за допомогою скальпеля у пробірку, яка містить 5 мл суміші етанолу – 25% розчину аміаку (9:1). Після струшування суміші протягом 1 хв, одержаний розчин відокремлюють фільтруванням через скляний фільтр № 4-5. Розчинник випаровують, а залишок розчиняють у хлороформі і переносять на предметне скло. До сухого залишку додають 1 краплю 0,1 н. розчину хлоридної кислоти і вносять 1-2 кристали

алізаринового червоного. При наявності промедолу (через 5-10 хв) утворюються голчаті кристали жовтого кольору.

3. Кількісне визначення

3.1. Зону силікагелю, не оброблену реагентами, яка відповідає розчину А, і паралельну свідку промедолу, за допомогою скальпеля переносять у пробірку, яка містить 10 мл суміші етанолу –2% розчину аміаку (9:1). Після відокремлення розчину і випаровування розчинника, (як вказано вище), сухий залишок кількісно розчиняють у 10 мл хлороформу. Хлороформний розчин кількісно переносять у роздільну лійку, яка містить 0,5 мл фосфатного буферного розчину (рН=4,5) і 1 мл 1% розчину пікринової кислоти. Вміст лійки струшують 30 секунд. Органічну фазу відокремлюють, фільтруючи через ватний тампон, у суху пробірку.

Цей розчин фотометрують при 364 нм (світوفільтр № 2, УФ-лампа) у кюветі 50 мм. Кількісний вміст промедолу визначають за калібрувальним графіком.

3.2 Побудова калібрувального графіку

У роздільну лійку, яка містить 0,5 мл фосфатного буферного розчину з рН=4,5 (16,6 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 0,5 г NaOH розводять водою 50 г) і 1 мл 1% розчину пікринової кислоти, вносять 1 мл стандартного розчину промедолу (10 мг/мл) і 10 мл хлороформу (кількісно піпеткою).

Вміст лійки струшують 30 секунд. У носик роздільної лійки вставляють ватний тампон. Хлороформну фазу зливають, фільтруючи крізь ватний тампон у суху пробірку із шліфом (водна фаза не повинна попадати у фільтрати, так як містить забарвлену у жовтий колір пікринову кислоту) . Перенесення всієї кількості органічної фази з роздільної лійки не обов'язкове.

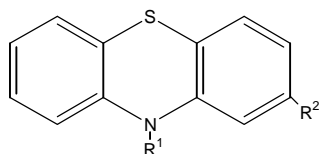
Одержаний розчин вміщує 1000 мкг речовини у 1 мл. З даного розчину беруть:

0,1 мл	0,2 мл	0,3 мл	0,5 мл	0,8 мл
(100 мкг)	(200 мкг)	(300 мкг)	(500 мкг)	(800 мкг)

і доводять хлороформом до 10 мл у мірних пробірках (сухих). Пробірки закривають пробками.

Розчини фотометрують при світофільтрі №2 (364 нм, УФ-лампа). Кювета із товщиною шару – 50 мм. Для кількісного визначення промедолу будують калібрувальний графік залежності оптичної густини від концентрації.

Х. ПОХІДНІ ФЕНОТІАЗИНУ



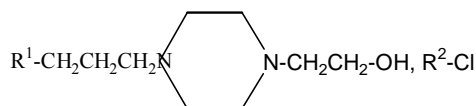
R^1 -CH₂-CH₂CH₂(CH₃)₂, R² – Cl аміназін

R^1 -CH₂-CH₂CH₂(CH₃)₂, R² – H пропазін

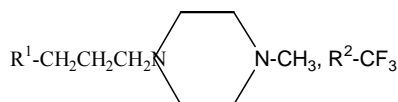
R^1 -CH₂-CH₂CH₂(CH₃)₂, R² – OCH₃ левомепразін



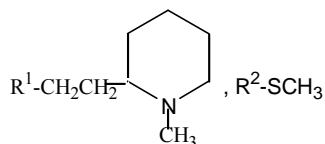
метеразін



етаперазін



трифтазін



тіоридазін

Ізолювання із сечі і крові

5-10 мл сечі і 2 мл крові підлужують 50% розчином гідроксиду натрію до рН=13 і суміш кип'яють протягом 10 хв на водяному огрівнику. Одержаний гідролізат охолоджують до кімнатної температури і двічі екстрагують н-гептаном (по 20 мл), який містить 3% ізоамілового спирту. Гептанові екстракти із сечі об'єднують, промивають водою, насиченою гептаном, і ділять на дві рівні частини. У одній частині проводиться виявлення похідних фенотіазину методом тонкошарової хроматографії у системах 3 і 4, а другу

частину використовують для кількісного визначення. Екстракт з крові повністю витрачається на кількісне визначення, так як вміщує меншу кількість речовин, які екстрагуються одночасно з фенотіазинами (домішок).

Хроматографічне очищення і виявлення похідних фенотіазину у тонких шарах сорбенту

З аліквоти органічного екстракту розчинник вилучають у потоці теплого повітря. Сухий залишок розчиняють у 0,2 – 0,5 мл хлороформу і одержаний розчин рівними частинами наносять на дві пластинки “Silufol UV-254”. У якості свідків наносять аміназин (обов’язкове) і ті похідні фенотіазину, які були виявлені у процесі попереднього дослідження (розділ ТШХ- скринінг). Хроматографування проводять у системі 3 і 4. Фронт системи розчинників – 10 см. Одну пластинку оприскують розчином концентрованої сульфатної кислоти у етанолі (1:9) і при позитивному результаті, на другій пластинці виявлення проводять прокапуванням реактивом Маркі. Нижче наведені величини R_f і забарвлення плям похідних фенотіазину.

Сполуки	Реакції забарвлення		Системи розчинників	
	Конц. H ₂ SO ₄ - етанол (1:9)	Реактив Маркі	3	4
			R _{st}	R _{st}
			за аміназином	
Аміназин	Темно-червоне	Темно-червоне	1,00	1,00
Дипразин	Червоне	Червоне	2,1	2,95
Пропазин	Червоне	Червоне	1,29	1,08
Левомепромазин	Голубе	Голубе	1,56	1,87
Мажептил	Червоне	Червоне	0,08	0,13
Мепазил	Червоне	Червоне	1,47	1,60

Трифтазин	Червоне	Червоне	0,48	0,26
Етаперазин	Темно-червоне	Темно-червоне	0,34	0,48
Фенолон	Червоне	Червоне	1,71	3,21

Система 3: бензол-діоксан – 25% аміак (60:35:5)

Система 4: етилацетат-ацетон –25% аміак в етанолі (1:1) – 50:45:4. Кількісне визначення похідних фенотіазину проводиться без попередньої хроматографічної очистки і розділення тільки у випадку, коли встановлена відсутність у біооб'єкті інших речовин основного характеру. При їх наявності для кількісного визначення похідних фенотіазину проводять хроматографічну очистку методом ТШХ. Для цього на стартову лінію на хроматографічній пластинці наносять у вигляді суцільної смуги шириною 1 см всю аліквоту екстракту для кількісного визначення і хроматографують у системі 4. По закінченні хроматографування в УФ - світлі відмічають зону сполуки із відповідним R_f , паралельно свідку, знімають шар сорбенту, який вміщує сполуку, за допомогою скальпеля у пробірку. Елюювання проводять 10 мл розчину 25% аміаку в етанолі (1:1), елюат відокремлюють через скляний фільтр №4, випаровують досуха в потоці холодного повітря. Сухий залишок розчиняють у 5 мл 0,1 н. розчину хлоридної кислоти, потім додають ще 4 мл 0,1 хлоридної кислоти.

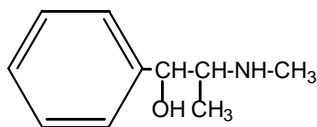
У випадку відсутності речовин основного характеру, другу частину гептанового витягу (із крові чи сечі) реекстрагують 5 мл 0,1 н. хлоридної кислоти, а потім 4 мл 0,01 н. хлоридної кислоти. Кислі розчини об'єднують.

До об'єданого кислого розчину додають 12 мл ацетатного буферного розчину (рН=3,5), 2 мл насиченого розчину метилового оранжевого і 5 мл хлороформу. Одержану суміш збовтують у роздільній лійці – при наявності похідних фенотіазину хлороформний шар забарвлюється у жовтий колір (геліантати похідних фенотіазину, які вилучаються хлороформом). Хлороформний шар відокремлюють і визначають оптичну густину

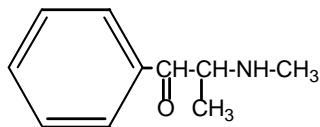
забарвленого розчину (фотоколориметр ФЕК-56 та інші, кювета з товщиною шару у 10 мм, світوفільтр синій з максимумом пропускання при 400 нм).

Для побудови калібрувального графіку готують стандартні розчини похідних фенотіазину у 0,01 н. НСІ, із вмістом 1,2 – 10,0 мкг/мл похідних фенотіазину і досліджують їх вищеописаним методом. На підставі результатів визначення оптичних густин будується калібрувальний графік. Вищенаведеним методом ізолюється із крові до 60% похідних фенотіазину, із сечі до 80%.

ХІ. ЕФЕДРИН



1-феніл-2-метиламінопропанол (ефедрин)



1-метиламіно-етилфенілкетон (ефедрон).

Варіант 1.

1. Ізолювання із сечі.

10,0 мл біологічної проби (сеча) доводять до рН=10 розчином карбонату калію і тричі екстрагують хлороформом по 10 мл. Об'єднані хлороформні екстракти фільтрують через фільтр, змочений хлороформом, і органічний розчинник відганяють за допомогою ротаційного випаровувача або у випарювальній чашці досуха.

2. Хроматографічне очищення і виявлення ефедрину і ефедрону

Залишок розчиняють у 0,5 мл хлороформу і наносять на пластинку "Silufol UV-254". У якості свідків використовують ефедрин, ефедрон (нижче див. Приготування стандартів-"свідків") і фенамін у вигляді основ.

Хроматографування проводять у системі бензол-етанол-діетиламін (9:1:1). Довжина пробігу системи розчинників - 10 см. Після хроматографування пластинку висушують у потоці теплого повітря і оприскують свіжовиготовленим розчином нінгідрину в ацетоні. Потім пластинку нагрівають у сушильній шафі при 80–100⁰ С або у потоці теплого повітря. При наявності у пробі досліджуваних речовин проявляються плями з величинами R_f, що відповідають значенням свідків (ефедрин утворює темно-фіолетову пляму, ефедрон – жовту пляму, R_f ефедрину – 0,3; R_f ефедрону – 0,8).

Приготування розчину-свідка ефедрону: до 10 мл 5% розчину ефедрину додають 2 мл 5% розчину ацетатної кислоти і біля 0,5-0,7 г кристалів перманганату калію. Суміш нагрівають на киплячому водяному огрівнику і ретельно перемішують протягом 10-15 хв, відфільтровують і фільтрат концентрують у потоці гарячого повітря. Концентрат заморожують і зберігають у холодильнику (у морозильній камері). Як свідок використовується верхній масляний шар.

Методика

Варіант 2 (див. Сторінки 18-19).

Мікрокристалоскопічні виявлення ефедрину.

а) реакція з йодвісмутатом калію

При взаємодії декількох крапель розчинів ефедрину гідрохлориду і йодвісмутату калію через 10 хв спостерігається випадання кристалічного осаду, який складається з кристалів двох видів: темно-червоних голок і тонких оранжевих пластинок, місцями – агрегати з пластинок. Границя виявлення: 1 мкг ефедрину.

б) реакція з сіллю Рейнеке.

При взаємодії крапель розчину ефедрину гідрохлориду і 1% свіжовиготовленого розчину солі Рейнеке випадає кристалічний осад, який складається з тонких пластинок прямокутної форми. Границя виявлення: 7 мкг ефедрину.

ЧАСТИНА ІІІ.

Газо-рідинна хроматографія в хіміко-токсикологічному аналізі спиртів.

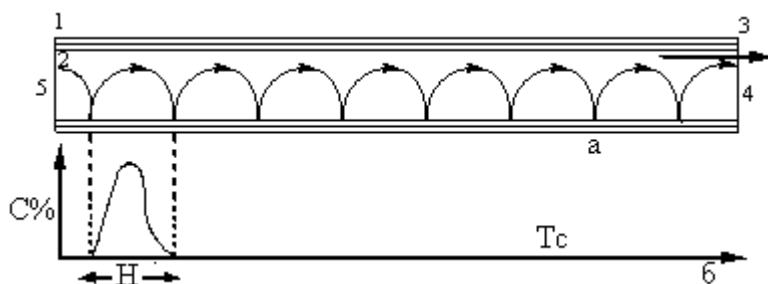
І. Коротка характеристика методу газо-рідинної хроматографії.

Газо-рідинна хроматографія, як один із методів аналізу, була вперше запропонована Мартіном і Джеймсом у 1952 році. В цей час метод впроваджувався повільно, але у 60-тих роках, з появою перших конкурентноздатних серійних приладів, газо-рідинна хроматографія одержала широке визнання, і на сьогодні цей метод відноситься до найбільш широко вживаних аналітичних методів аналізу.

Теорія і практика газо-рідинної хроматографії докладно розглядається у відповідних посібниках і монографіях. У даному посібнику будуть розглянуті основні методики розрахунку газо-хроматографічних параметрів аналізованих речовин.

Якщо у гетерогенній системі одна фаза рідка, а друга – газоподібна і яка рухається відносно першої, то будь-яка газоподібна речовина при введенні у вказану систему буде переміщуватися із потоком рухомої газової фази (газом-носієм). Швидкість переміщення речовини залежить від коефіцієнта розподілу цієї речовини у даній фазовій системі. Чим краще речовина розчинна у рідкій фазі, тим повільніше вона просувається з потоком газу-носія, і навпаки.

Механізм методу полягає у наступному: речовини виходять з колонки і реєструються спеціальними приладами у вигляді хроматограм, тобто



графічного відображення процесу розділення (рис 1)

Рис. 1 Процес розділення

а-схема процесів розділення у колонці хроматографа; 1-колонка; 2-нерухома фаза; 3-напрямок потоку газу-носія; 4-вихід бінарної суміші; газ-носії+речовина; 5-гіпотетична траєкторія молекул речовин, що розділяються; 6-значення миттєвої концентрації речовини у потоці газу-носія, поняття про $N(BETT)$.

Час проходження речовини через систему (t), а також об'єм газу-носія (V), необхідний для повного “вимивання” речовини із системи (колонки) застосовуються в якості газохроматографічних характеристик речовини у даних умовах. Останню із цих характеристик називають утримуваним об'ємом (V_{R1}^0)

$$V_{R1}^0 = U \cdot t_{R1} \quad (1)$$

де V_{R1}^0 - виправлений об'єм утримування речовини, мл;

U - швидкість потоку газу-носія, мл/с^{-1} ;

t_{R1} - виправлений час утримування речовини, с.

Залежно від моменту відліку часу об'єм утримування поділяється на: абсолютний (V) – від моменту введення проби до виходу максимуму піку (концентрації) речовини; i виправлений (V_{R1}) – від моменту виходу компонента, який не сорбується (розчинника, повітря), до максимуму піку речовини. Якщо ввести поправку на перепад тиску на виході з колонки, одержують дійсний об'єм утримування (V_{oi}).

Необхідно підкреслити, що у гомологічному ряді хімічних сполук одного класу існує лінійна залежність логарифму дійсного об'єму утримування від кількості атомів вуглецю у молекулі. Ця закономірність дозволяє ідентифікувати речовини методом газо-рідинної хроматографії (рис.4).

Вимірявши відповідні параметри хроматограми, можна встановити на скільки фракцій поділилася дана аналізована речовина, які параметри утримування кожної фракції і яке кількісне співвідношення кожної фракції у даній речовині (рис. 2). Для надійної ідентифікації необхідно проводити газохроматографічний аналіз на двох або трьох колонках із нерухомими фазами різної селективності.

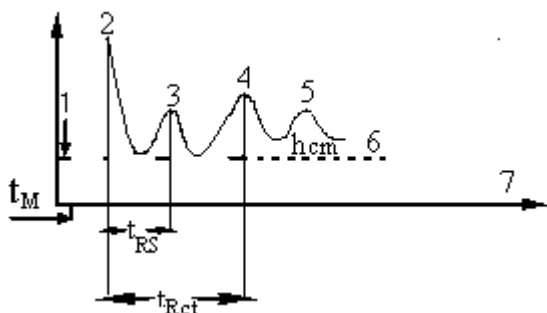


Рис. 2. Основні елементи хроматограми:

1 – компонент введення проби; 2- пік несорбованого компонента; 3,5- піки аналізованих речовин; 4 – пік речовини стандарту; 6- нулева лінія хроматограми; 7 – лінія електричного нуля.

Блок-схема типового газового хроматографа для аналітичних цілей наведена на рис. 3.

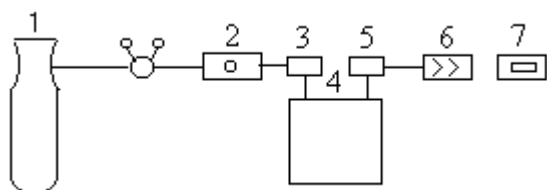


Рис. 3. Основні вузли хроматографа:

1 – балон з газом-носієм; 2-блок підготовки газу-носія; 3 – обладнання для введення проби; 4- термостат колонок з колонками; 5- детектор; 6- підсилювач сигналу детектора; 7- реєстратор (самописець).

Принципи роботи газового хромаографа полягає в наступному: газ-носіій з балону (1) через редуктор і блок підготовки газів (2) надходить до обладнання (3) для введення проби і далі у колонку, встановлену у термостат (4). З колонки газ-носіій поступає у детектор (5). Сигнал від детектора поступає до підсилювача (6) і далі в реєстратор (7), який записує результати розділення у вигляді хроматограми.

Газова хроматографія постійно розширює банк даних часу утримування або індексів утримування (1) речовин, які можуть бути використані при їх ідентифікації, а розмір сигналу або піку служить для визначення кількості

речовини. Порівняння індексів утримування невідомої речовини з індексами утримування відомих речовин, лежить в основі методу ідентифікації.

Перед початком газо-хроматографічного аналізу, або проведенням роботи по одержанню індексів утримування, необхідно проконтролювати хроматографічну систему за допомогою тестової суміші для перевірки якості колонки, ефективності розділення і чутливості детектування.

В аналізі летких сполук Міжнародна Рада по систематичному хіміко-токсикологічному аналізу рекомендує наступну систему:

Матеріал колонки: Хромосорб (Chromosorb), фракція (80-100 МЕШ)

Покриття: Карбовано (Carbovano) (поліетиленгліколь)
(нерухома фаза) 1500, 15%

Температура: Ізотермічний режим (між 60⁰С і 100⁰С)

Тестова суміш: Метанол, ацетон, етанол, ізопропанол

(з конц. 1 г/л)

Після інжектуювання 1 мкл тестової суміші усі сполуки повинні розділитися на хроматограмі і легко детектуватися за допомогою приймально-інформаційного детектора.

Примітка: Якщо відсутні умови, що дозволяють провести тестову перевірку за рекомендацією Міжнародної Ради, тоді тестовий контроль необхідно здійснювати в умовах, при яких буде здійснюватися конкретний аналіз.

II. Якісний аналіз

Для ідентифікації піків виявлених речовин необхідно визначити за допомогою секундометра виправлений час утримування кожного компоненту, тоб-то час від початку виходу піку повітря до появи максимуму піку кожної речовини (рис. 2).

Утримування визначають за формулою (1), відносний час утримування за наступною формулою:

$$t_g = \frac{t_{Rs}}{t_{RCT}} \quad (2)$$

де t_{Rs} – виправлений час утримування речовини, с;

t_{RCT} – виправлений час утримування речовини стандарту, с

Відносний об'єм утримування (V_g) визначають за наступною формулою:

$$V_g = \frac{V_{Ri}^0}{V_{RCT}} \quad (3)$$

де V_{Ri}^0 – виправлений об'єм утримування речовини, мл;

V_{RCT} – виправлений об'єм утримування речовини стандарту, мл.

Дійсний об'єм утримування V_{oi} визначають за формулою:

$$V_{oi} = j V_{Ri}^0 \quad (4)$$

де j – коефіцієнт поправки з врахуванням перепаду тиску на вході і виході з колонки.

Коефіцієнт j розраховується за формулою:

$$j = \frac{p_i}{p_o} \quad (6)$$

де p_i і p_o – тиски на вході і виході колонки відповідно, кПа.

Попередньо проводять газо-хроматографічне розділення речовин – свідків і параметри розділення представляють у вигляді таблиці.

Крім того, для летких розчинників будуть графік залежності величин параметрів утримування від кількості атомів вуглецю у молекулі (для кожної колонки). У випадку відсутності будь-якої речовини-свідка його параметри утримування можна розрахувати, використовуючи значення індексів утримування, наведених у таблиці.

$$J = 100n + 100 \frac{\lg V_{oi} - \lg V_{cn}}{\lg V_{cn+1} - \lg V_{cn}} \quad (7)$$

де J – індекс утримування;

V_{cn} – дійсний об'єм утримування n -алкану із n атомами вуглецю, мл;

V_{cn+1} – дійсний об'єм утримування $n+1$ атомами вуглецю, мл.

Розрахунок індексів утримування J проводять наступним чином:

- розраховують значення V_{oi} для аналізованої речовини та для двох парафінів із кількістю атомів вуглецю n , $n+1$, причому пік аналізованої речовини повинен виходити між піками цих парафінів;
- підставляючи у формулу (7) знайдені величини V_{oi} , вичисляють J аналізованої речовини (для кожної колонки);
- порівнюють одержаний результат із даними представленими в таблиці (див. стор. 88)

Використовуючи значення J , можна вирішити і зворотню задачу, тобто вичислити V_{oi} .

III. Кількісний аналіз

Кількісний аналіз проводять методом внутрішнього стандарту, використовуючи для розрахунку співвідношення висот піку аналізованої речовини (h_x) до висоти піку стандарту (h_{ct}). Графіки залежності h_x/h_{ct} від концентрації аналізованої речовини будуть за результатами, отриманими після хроматографування водних розчинів аналізованих речовин з точними концентраціями, а підготовку проб до аналізу проводять так, як зазначено у відповідних розділах.

Розрахувати концентрації знайдених речовин (мкг/мл) можливо за формулою (8). При цьому використовується фактор чутливості (f_R), який розраховують для кожної пари (пошукована речовина+стандарт) за формулою (9):

$$C = f_R x h_x / h_{ct} \quad (8)$$

де h_{ct} – висота піку внутрішнього стандарту, см;

h_x -висота піку досліджуваної речовини, см.

$$f_R = \frac{b \sum_i^n \frac{c h_{ct}}{h_x}}{n} \quad (9)$$

де n - кількість поточних вимірювань.

Величина f_R на кожній колонці є сталою для даної пари речовин і залежить від летючості речовин та техніки підготовки проби.

IV. Дослідження на наявність алкоголю і органічних розчинників

Газо-хроматографічне дослідження складається з двох етапів. На першому етапі проводять дослідження на алифатичні спирти безпосередньо у досліджуваній пробі (після проведення реакції етерифікації спиртів азотистою кислотою). Чутливість методу при використанні катарометра складає 0,05% алкоголю у досліджуваній пробі.

На другому етапі проводять газо-хроматографічне розділення парогазової фази на двох паралельних колонках із селективними нерухомими фазами різної полярності. Селективність методу підвищується модифікацією твердого носію шаром металічного срібла.

Чутливість методу при використанні ПД (полум'яно-іонізаційного детектора) досягає 0,01 мкг/мл дихлоретану-1,2 у досліджуваній пробі.

Алифатичні спирти C₁-C₅. Умови газохроматографічного розділення

Прилад ЛХМ-80 або "Цвет" із детектором за теплопровідністю. Газ-носій: гелій, швидкість потоку якого 24 мл/хв; колонка металічна з внутрішнім діаметром 3 мм і довжиною 2 м, температура колонки 50⁰С; твердий носій (ТН) – целіт С-22 (фракція 60-80 МЕШ), модифікований металевим сріблом. Нерухома фаза (НФ) – поліетиленгліколь – 1500. Відношення НФ до ТН 1:10.

Примітка: У приладах із роздільними термостатами детектора і колонок температура термостата детектора 100⁰С. Можливо використання полум'яно-іонізаційного детектора.

Методика дослідження

До флакону (з під пеніциліну), який містить 0,5 мл розчину трихлороцтової кислоти, вносять 0,5 мл досліджуваної проби. Флакон закривають стандартною гумовою пробкою і фіксують стандартним алюмінієвим ковпачком (чи закритий флакон поміщають у фіксатор). Після енергійного перемішування

проби у флакон за допомогою шприца вводять 0,35 мл розчину нітриту натрію. Вміст флакону енергійно струшують (30 маятникоподібних рухів) і залишають на 1 хвилину. Потім з флакону шприцом, проколовши пробку, відбирають 0,5 мл парогазової фази, яку вводять у прилад.

При наявності у досліджуваній пробі аліфатичних спиртів на хроматограмі з'являються піки відповідних алкілнітритів. За допомогою секундометра визначають час утримування t_{R1} і за формулами (1), (2), (5) розраховують параметри утримування, після чого по таблиці (стор. 24) ідентифікують виявлені піки алкілнітритів.

Для ідентифікації алкілнітритів достатньо вирахувати відносний час утримування t_{g1} . Якщо на хроматограмі не виписуються піки, то роблять заключення про відсутність аліфатичних спиртів C_1-C_5 .

Кількісне визначення аліфатичних спиртів.

У флакон з під пеніциліну, який вміщує 0,5 мл розчину трихлороцтової кислоти, вносять 0,5 мл розчину ізопропанолу (внутрішній стандарт) і 0,5 мл досліджуваної проби. Флакон закривають пробкою, яку фіксують стандартним алюмінієвим ковпачком. Вміст флакону перемішують і вводять у флакон шприцом 0,35 мл розчину нітриту натрію. Флакон енергійно струшують (30 маятникоподібних рухів) і залишають на 1 хв. Після цього з флакону шприцом, проколовши пробку, відбирають 0,5 мл парогазової фази, яку відразу вводять у прилад.

На хроматограмі вимірюють висоти піків досліджуваного спирту і внутрішнього стандарту за формулою (9) розраховують концентрації виявлених у пробі спиртів.

Для одержання достовірних результатів проводять три паралельних дослідження.

Примітка: Можна використовувати кран-дозатор газових проб, який є у приладі. Для цього необхідно подовжити штуцер вводу проби і приєднати до нього канюлю для стандартних голок до шприців типу “Рекорд”.

V. Леткі розчинники

Метод газо-хроматографічного аналізу базується на прискореній дифузії летких речовин з досліджуваної проби при підвищеній температурі у присутності сильних електролітів із наступним газо-хроматографічним розділенням парогазової фази на двох паралельних колонках із селективними нерухомими фазами різної полярності.

Умови газо-хроматографічного розділення

Прилад ЛХМ-80 або “Цвет” із полум'яно-іонізаційним детектором, швидкість потоку водню 27 мл/хв, повітря – 200 мл/хв. Газ-носій: гелій, швидкість потоку якого 24 мл/хв у кожній із колонок. Колонки металеві діаметром 3 мм і довжиною 1 м. Температура колонок 85⁰С. Твердий носій (ТН) – целіт С-22 (фракція 60-80 МЕШ), модифікований шаром металевого срібла. Нерухомі фази (НФ): 1,2,3-трио(2-ціаноетокси) пропан і тритон Х-100. Співвідношення НФ до ТН (1:10) для кожної колонки. Температура випаровувача 100⁰С.

VI. Методика дослідження

У два пеніцилінові флакони, які містять по 1 мл розчину фосфорновольфрамової кислоти, вносять по 1 мл розчину дипропілового ефіру (внутрішній стандарт) і по 1 мл досліджуваної проби. Після переміщення до флаконів вносять по 2,5 г безводного сульфату натрію, флакони закривають стандартними пробками, які фіксують алюмінієвими ковпачками. Один з флаконів поміщають на 5 хвилин у киплячий водяний огрівник періодично струшуючи (на 1-й і 3-й хвилині). Потім з флакону (не виймаючи його з

водяного ogrivnika), за допомогою шприца (проколовши пробку) відбирають 0,5 мл парогазоподібної фази, яку відразу вводять у колонку 1.

Через 5 хвилин у водяний ogrivnik поміщають другий флакон і 0,5 мл парогазової фази вводять у колонку 2.

За допомогою секундометра вимірюють час утримування виявлених піків речовин і за формулами (1, 2, 5) розраховують параметри утримування.

Для кількісного аналізу проводять вимірювання висот піків досліджуваних речовин і за формулою (9) розраховують концентрації знайдених речовин.

Основи статистичного аналізу. Статистична обробка даних при застосуванні методу газо-рідинної хроматографії. Точність і репродуктивність.

Точність методу є мірою різниці між істинними і експериментально знайденими величинами. Для того щоб визначити точність, необхідно знати істинну величину, наприклад, на підставі вагового визначення стандартних речовин. Різниця цієї і вимірної величин складають помилку вимірювання. Звичайно помилка виражається у відносних величинах:

$$\text{(Відносна помилка)} = 100 \frac{(\text{істинна величина}) - (\text{виміряна величина})}{\text{Істинна величина}} \quad \text{Таким чином,}$$

точність вимірювання характеризується відносною помилкою. У тих випадках, коли істинне значення невідоме, необхідно виразити точність вимірювання іншим чином.

Одним із шляхів відображення точності є відтворюваність. Знаходять середнє значення для ряду вимірювань і визначають відхилення кожного вимірювання від середньої величини. При цьому:

$$\text{Відносне відхилення} = \frac{\text{Відхилення}}{\text{Середнє значення}} \cdot 100\%$$

Без хорошої відтворюваності важко досягти високої точності, однак добра відтворюваність результатів ще не визначає точність методу. Остання

досягається у тому випадку, коли при хорошій відтворюваності проводять також калібровку.

Помилки

Помилки можуть бути розділені на два класи – систематичні не випадкові і випадкові.

До систематичних відносяться такі помилки, знак і величину яких можна визначити. Таким чином, їх можна врахувати введенням коефіцієнтів поправки. Перерахуємо деякі причини систематичних помилок, характерних для газової хроматографії:

- а) відмінність у чутливості різних детекторів;
- б) зміна чутливості детектору при зміні температури, швидкості потоку газу-носія і струму детектора;
- в) забруднення проби до введення у хроматограф;
- г) втрата частини проби або фракціонування її під час введення або в колонці;
- д) застосування невірної калібрувальної кривої;
- е) помилки при розрахунках;
- ж) взяття невірної проби;
- з) упередженне перекручування одержаних результатів, яке пов'язане із поганою інтуїцією оператора, який настраює себе попередньо на певний і, як йому здається, “вірний” результат.

Випадкові помилки – це помилки, які не можуть бути виключені.

Середнє значення і стандартне відхилення

Для визначення точності газо-хроматографічних даних рекомендується застосувати такі поняття, як середнє значення і стандартне відхилення окремого результату.

- а) Середнє арифметичне – це сума результатів усіх вимірювань, поділена на загальну кількість вимірювань.

Знайти середнє арифметичне – швидка і проста задача, але середнє арифметичне не дозволяє виявити різкі відхилення окремих вимірювань. Розподіл даних може бути краще охарактеризований за допомогою величин стандартного відхилення.

Приклад. Якщо два хіміки аналізують вміст бензолу у пробі, можливо, що один з них користується кращою і більш відтворюваною методикою. Не дивлячись на те, що середні значення одержуються однаковими, очевидно, що хімік В користується кращою методикою.

Недоліки середнього арифметичного для характеристики розподілу даних

Номер дослідю	А	В
1	10,0%	10,2%
2	12,0%	10,6%
3	9,0%	9,8%
4	11,0%	10,1%
5	8,0%	9,3%

Середнє арифметичне $50,0/5=10,0\%$ $50,0/5=10,0\%$

б) Стандартне відхилення. Хоч розрахунок цієї величини більш складний, вона краще показує відтворюваність, ніж інші величини. Стандартне відхилення характеризує розподіл результатів окремих вимірювань навколо середнього значення і може бути використане для того, щоб встановити довірчий інтервал у наступних аналогічних вимірюваннях. У випадку, представленому у вищенаведеній таблиці, хімік А має $\sigma = 1,58$; хімік В має $\sigma = 0,48$

$$\sigma(\text{стандартне відхилення}) = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$\sigma_{\text{відн}} = \frac{\sigma}{\bar{x}} \cdot 100$$

де n-кількість вимірювань; x-вимірена величина; \bar{x} - середнє арифметичне; \sum -знак суми значень ряду величин.

Спочатку розраховують середнє арифметичне, потім абсолютне значення різниці між \bar{x} і значенням окремого вимірювання піднесені у квадрат і ці величини сумують. Суму ділять на $n-1$, і корінь квадратний з одержаного результату представляє собою стандартне відхилення σ .

Приклад. Хроматографіст вирішив встановити відтворюваність введення проби за допомогою мікрошприців. Для цього він ввів пробу об'ємом 0,5 мл десять разів і виміряв висоти піків x (табл 7).

Розрахунок стандартного відхилення σ

	x , мл	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1.	142,1	142,1-146,6=4,5	20,25
2.	147,0	147,0-146,6=0,4	0,16
3.	146,2	146,2-146,6=0,4	0,16
4.	145,2	145,2-146,6=1,4	1,96
5.	143,8	143,8-146,6=2,8	7,84
6.	146,2	146,2-146,6=0,4	0,16
7.	147,3	147,3-146,6=0,7	0,49
8.	150,3	150,3-146,6=3,7	13,69
9.	145,9	145,9-146,6=0,7	0,49
10.	151,8	151,8-146,6=5,2	27,04
сума	1465,8		72,24

$$\bar{x} = 1465,8/10 = 146,6; \quad \sigma_{абс} = 72,24/10 - 1 = 2,83$$

Висота піку=146,6±2,83 мм.

$$\sigma_{відн} = \sigma_{абс} / \bar{x} \cdot 100 = 2,83/146,6 \cdot 100 = 1,9\%$$

Задача складалася у тому, щоб розрахувати середнє арифметичне, стандартне відхилення і зробити відповідні заключення. Якщо би студенту прийшлося ввести ще одну пробу, то із вірогідністю 2/3 висота піку знаходилася би між 149,4 і 143,8 мм (146,6±2,8). Відносне стандартне відхилення дорівнює 1,9%,

що цілком задовільно для хроматографіста-початківця. Досвідчені хроматографісти легко досягають стандартного відхилення 1% і менше.

в) Миттєве стандартне відхилення. Визначення миттєвого стандартного відхилення – швидкий і надійний метод оцінки стандартного відхилення, який базується на множенні розмаху варіації на коефіцієнт, який залежить від кількості проведених вимірювань. Розмах варіації являє собою різницю між значеннями найбільшого і найменшого вимірювання, а відповідні коефіцієнти, які необхідно застосувати для розрахунку, наведені у таблиці, у якій показано також, на скільки достовірні такі оцінки відхилення у порівнянні із звичайним способом розрахунку стандартного відхилення.

Значення коефіцієнтів для визначення миттєвого стандартного відхилення σ_s

Кількість визначень	Коефіцієнт розмаху	Достовірність, %
2.	0,886	100
3.	0,591	99
4.	0,486	98
5.	0,430	96
6.	0,395	93
7.	0,370	91
8.	0,350	89
9.	0,337	87
10.	0,325	85

Порівняння σ_s і σ

№1	№2
17,65	4,51
17,83	4,49
17,92	4,59
17,63	4,53

	17,71	4,46
Середнє арифметичне	17,75	4,52
Розмах	0,29	0,13
Миттєве стандартне відхилення σ_s	0,125	0,056
Розраховане σ	0,124	0,049

В цій таблиці наведено порівняння миттєвого стандартного відхилення σ_s і класичного стандартного відхилення σ для двох різних груп цифрових даних.

Приклад. Розрахувати миттєве стандартне відхилення для даних, наведених в графі №2 таблиці.

Розмах варіації= (Найбільше значення)-(Найменше значення)=4,59-4,46=0,13.

Число визначень дорівнює 5, тому використовуємо коефіцієнт 0,43 (див. таблицю).

Миттєве стандартне відхилення $\sigma_s=(\text{Розмах})\times(\text{Коефіцієнт})=0,13\times 0,43=0,056$.

Прилади і обладнання.

1. Газовий хроматограф з детектором по теплопроводності і полум'яно-іонізаційним детектором. Комплект колонок довжиною 1м і 2м і внутрішнім діаметром 3мм.
2. Балони металеві для зберігання газів: гелію, водню, повітря.
3. Компресор для зуботехнічних робіт.
4. Редуктори газові.
5. Водяний ogrivник із електропідігрівачем.
6. Шафа сушильна із діапазоном температур 50⁰С-250⁰С.
7. Випаровувач ротаційний (ВР-1).
8. Насос вакуумний.
9. Пристосування для фіксування алюмінієвих ковпачків або відсмоктувач хірургічний ВХ-10.
10. Фіксатор пробок на флаконах.

11. Секундометр.
12. Мікрошприци на 1, 10 і 100 мкл.
13. Шприци типу “Рекорд” на 1 мл із сіліконовим ущільненням.
14. Голки до шприців типу “Рекорд”.
15. Центрифуга.
16. Лійки скляні.
17. Колби мірні місткістю 25 мл, 50 мл, 100 мл, попередньо відкалібровані.
18. Колби круглодонні із шліфом для відгонки розчинника місткістю 25 мл.
19. Колби Ерлінмейера місткістю 25мл, 50 мл, 100мл і 500мл.
20. Пікнометри місткістю 1,2,5,10 мл, які попередньо були відкалібровані.
21. Пробірки діаметром 1,5-2 см і довжиною 15 см із притертими пробками (об'єм 10-20 мл) повинні підходити до гільз центрифуги.
22. Піпетки мірні на 1,2,5,10 мл.

Підготовки колонок для дослідження

Підготовка твердого носію.

Як твердий носій можна використати будь-які речовини на основі кизельгуру (целіти, хромосорб, хроматон, цветохром та інш.) із розміром частинок 0,16-0,20 мм, попередньо модифікованих шаром металевого срібла.

Модифікацію твердого носію металічним сріблом проводять у наступному порядку: 0,2 г нітрату срібла розчиняють у 3-4 краплях води і додають 25 мл 95% етанолу. Розчин переносять у круглодонну колбу із шліфом і доають 10г твердого носію. Колбу під'єднують до вакуумного насосу на 25-30 хвилин. Потім колбу поміщають на водяний ogrівник (80-90⁰С) і відганяють 10-15 мл спирту. Колбу знімають з ogrівника і від'єднують від вакуумного насосу. При постійному перемішуванні до колби вносять 5 мл 10% розчину гідроксиду натрію і додають 5 мл 25% розчину аміаку. Колбу під'єднують на 15-20 хвилин до вакуумного насосу. Після відключення насосу у колбу вносять 3 мл розчину формальдегіду, перемішують і поміщають на 5 хвилин у водяній ogrівник при постійному перемішуванні. Твердий носій промивають декантацією гарячою

дистильованою водою та переносять на сито. На ситі твердий носій промивають водою до нейтральної реакції, потім свіжовиготовленим 1% розчином гідроксиду натрію. Після цього розчину дають вільно стекти. твердий носій висушують при 90-95⁰С досуха і прокалюють 3 години при 160-180⁰С.

Підготовлений твердий носій зберігають у склянках із притертою пробкою.

Примітка. Перемішування твердого носію здійснюється тільки обертанням колби, застосування скляних палочок або мішалок недопустиме.

Нанесення нерухомої фази

У випарювальній чашці розчиняють 1,0 г нерухомої фази у 20 мл перегнаного хлороформу і у розчин вносять 10,0 г підготовленого твердого носію. Вміст чашки перемішують покачуванням протягом 8-10 хвилин. Чашку поміщають на водяний ogrівник (температура 60-65⁰С) і при постійному перемішуванні повністю випаровують розчинник (до відсутності запаху хлороформу).

Підготовку твердого носію і нанесення нерухомої фази можна проводити на ротаційному випаровувачі.

Заповнення і кондиціонування колонок

Хроматографічні колонки попередньо промивають розчином детергенту, споліскують дистильованою водою, промивають етанолом, ефіром, продувають повітрям і прокалюють у сушильній шафі при 200-250⁰С у потоці інертного газу.

Об'єм колонки, яку необхідно заповнити насадкою, розраховують за формулою (10), чи визначають за допомогою бюретки, заповненої дистильованою водою (10). На бірці, яку прикріплюють на колонці, вказують об'єм колонки, назву твердого носію, назву нерухомої фази і дату заповнення колонки насадкою.

$$V_k = \frac{3,14 \cdot D^2 \cdot Z}{4} \quad (10)$$

Заповнюють колонку “під голку” точно виміряною кількістю насадки.

Заповнені колонки під'єднують до випаровувача, куди вводиться проба, а другий кінець залишають вільним. Швидкість газу-носія в колонці встановлюють 24мл/хв. Після цього колонку термостатують в температурному інтервалі 50⁰С-95⁰С (поступово підвищуючи температуру в колонці на 10⁰С за годину) і кондиціонують 24 години при 90⁰С. Тільки після кондиціонування відключають термостат, охолоджують до кімнатної температури і під'єднують колонку до детектора. Колонка, підготовлена за вказаною вище методикою, працездатна більше року при умові дотримування температурного режиму (не вище 95⁰С) і використанні якісного газу-носія. Необхідно уникати перевантаження колонок великими кількостями досліджуваної проби, тобто не вводити більше 1 см³ парогазової фази або 5 мкл аналізованого розчину.

VII. Посуд і реактиви

1. Колба мірна на 1л.
2. Колба мірна на 100 мл.
3. Стакан мірний на 100 мл.
4. Скланка із притертою пробкою на 100 мл.
5. Піпетки мірні на 1,2,5 і 10 мл.
6. Мікропіпетки на 0,1 і 0,2 мл.
7. Флакони пеніцилінові на 10 мл.
8. Пробки гумові для пеніцилінових флаконів.
9. Ковпачки алюмінієві.
10. Колба круглодонна із шліфом 29 на 0,5 л.
11. Целіт С-22 (або целіт-545, хроматон, хромосорб) із розміром частинок 60-80 МЕШ (0,16-0,20 мм)
12. Поліетиленгліколь 1500 (ПЕГ-1500)
13. 1,2,3-трис(2-ціанетокси)пропан.
14. Тритон X-100
15. Срібла нітрат, хч.
16. Натрію гідроксид, хч.

17. Натрію сульфат безводний, хч.
18. Натрію нітрит, хч. 30,0 г натрію нітриту у мірному стакані доводять дистильованою водою до 100 мл. Зберігають у склянці із темного скла у холодильнику.
19. Трихлороцтова кислота, чда, хч. 50,0 г трихлороцтової кислоти у мірному стакані доводять дистильованою водою до 100 мл. Зберігають у склянці із темного скла при кімнатній температурі.
20. Амонію гідроксид, 25% розчин, хч.
21. Формальдегід, 40% розчин, хч.
22. Хлороформ, хч. Використовують тільки перегнаний хлороформ.
23. Фосфорновольфрамова кислота, хч. 10,0 г цієї кислоти у мірному стакані доводять дистильованою водою до 100 мл. Зберігають при кімнатній температурі.
24. Ізопропанол, ОСЧ, чистий для газової хроматографії. 0,4 мл ізопропанолу у мірній колбі доводять дистильованою водою до 100 мл. Зберігають у склянці із притертою пробкою у холодильнику до 5 діб.
25. Дипропіловий ефір, чистий для газової хроматографії. 0,5 мл дипропілового ефіру у мірній колбі доводять дистильованою водою до 1 л (запасний розчин). Зберігають у холодильнику до 14 діб. Робочий розчин готують щоденно розведенням 10 мл запасного розчину водою у мірній колбі до 100 мл.
26. Стандартні точні розчини досліджуваних речовин. Для приготування стандартних розчинів використовують газохроматографічно чисті речовини, які випускаються вітчизняною промисловістю у ампулах по 5 мл. Готують запасні розчини стандартних речовин із концентрацією $100 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$ (100 ppm) у колбі на 1 л. Із запасних розчинів готують робочі розчини із концентраціями від 5 до $50 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$ (5-50 ppm). Робочі розчини не зберігаються! запасні розчини зберігають у холодильнику до 14 діб.

27. Стандартні розчини спиртів. Розчини етанолу в концентрації 0,1; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0 г·л⁻¹(%) готують у мірній колбі, виходячи з фактичної концентрації існуючого етанолу (див. Державну Фармакопею). Розчини інших спиртів готують з хроматографічно чистих речовин у концентраціях від 0,1 до 3,0 г*л⁻¹.

СПИСОК ХІМІЧНИХ РЕАКТИВІВ

1. Калію гідроксид – х.ч.
2. Натрію гідроксид кристалічний – х.ч.
3. Аміак водний 25% - х.ч.
4. Сульфатна кислота концентрована – х.ч.
5. Нітратна кислота концентрована – х.ч.
6. Хлорна кислота 57% - х.ч.
7. Трихлороцтова кислота – х.ч.
8. Щавлева кислота кристалічна – х.ч.
9. Натрію нітрат кристалічний - х.ч.
10. Натрій вольфрамовоокислий кристалічний – х.ч.
11. 2-(1-нафтил) етилендіаміну дихлорид – х.ч.
12. Срібла нітрат – х.ч.
13. Хлороформ – х.ч.
14. Діетиловий ефір – х.ч.
15. Ізопропанол – х.ч.
16. Формальдегід.
17. Поліетилгліколь 1500.
18. Етилацетат – х.ч.
19. Йод кристалічний – х.ч.
20. Вісмуту нітрат – х.ч.
21. Спирт етиловий медичний 95%.
22. Бензол – х.ч.
23. Сірководень – х.ч.
24. Нінгідрин – х.ч.
25. Метилловий оранжевий – х.ч.
26. Пікринова кислота – х.ч.
27. Сіль Рейнеке – х.ч.
28. Міді сульфат пентагідрат – х.ч.

29. Піридин – х.ч.
30. Кислота ацетатна концентрована – х.ч.
31. Вісмуту (III нітрат) пентагідрат – х.ч.
32. Папір індикаторний універсальний рН=1-10, рН=7-14.
33. Алізариновий червоний – х.ч.
34. Діетиламіну гідро хлорид – х.ч.
35. Діоксан – х.ч.
36. Ацетон – х.ч.
37. Заліза (III) хлорид шести водний – х.ч.
38. Ртуть (I) нітрат двоводний – х.ч.
39. Ртуть (II) оксид жовтий – ч.д.а..
40. Калію дихромат – х.ч.
41. Калію йодат – х.ч.
42. Натріймолібденовокислий двоводний – ч.д.а.
43. Натрію сульфат – х.ч.
44. Натрію сульфат – ч.д.а.
45. Натрію карбонат – х.ч.
46. Натрію фторид – х.ч.
47. Хлоридна кислота концентрована – х. ч.
48. Міцний синій Б – х.ч.
49. Ртуті (II) хлорид кристалічний (сулема) – х. ч.
50. Гепарин (5% розчин у флаконі).
51. Кислота борна – х. ч.
52. "Рифан", рН=1,0 – 11,0.
53. "Рифан", рН=0,3- 2,2.
54. "Рифан", рН=7,8- 9,0.
55. "Рифан", рН=11,5-13,2.

Питання для самоконтролю

1. Що таке наркоманія і токсикоманія? Які речовини цієї групи належать до наркотиків?
2. Що таке опій і як його відрізнити від опію?
3. За допомогою яких реакцій і методів можна виявити морфін, кодеїн, діонін і героїн? Як можна розрізнити ці препарати у хіміко-токсикологічному аналізі?
4. Як впливають кислоти, якими підкислюють воду або етиловий спирт, на ізолювання токсичних речовин цієї групи з біологічного матеріалу?
5. Що таке гашиш? За допомогою яких реакцій і методів можна відкрити гашиш у різних об'єктів хіміко-токсикологічного аналізу?
6. Які похідні фенотіазину і бензодіазепіну мають токсикологічне значення?
7. Як виконують талейохінну й еритрохінну реакції на хінін?
8. У чому полягає реакція Пелагрі і для відкриття яких речовин її застосовують?
9. Які способи відкриття хлордіазепоксиду використовують у хіміко-токсикологічному аналізі?
10. Які реакції і методи застосовують для відкриття аміназину?
11. Барбаміл. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.
12. Барбітал. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.
13. Фенобарбітал. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

14. Етамінал-натрій. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

15. Кофеїн. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

16. Морфін. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

17. Кодеїн. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

18. Діонін. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

19. Героїн. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

20. Кокаїн. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

21. Ефедрин. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

22. Аміназин. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

23. Дипразин. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

24. Тизерцин. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

25. Хлородіазепоксид. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

26. Діазепам. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

27. Нітразепам. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

28. Оксазепам. Токсикологічне значення, закономірності поведінки в організмі, метаболізм. Ізолювання, очистка, виявлення та кількісне визначення. Оцінка результатів аналізу.

29. Які методи ізолювання використовуються при проведенні цілеспрямованого дослідження на барбітурати? Поясніть вибір методів та їх особливості.

30. Які методи ізолювання використовуються при проведенні цілеспрямованого дослідження на похідні фенотіазину? Поясніть вибір методів та їх особливості.

31. Які методи ізолювання використовуються при проведенні цілеспрямованого дослідження на похідні 1,4-бензодіазепіну? Поясніть вибір методів та їх особливості.

32. Який метод ізолювання використовують при проведенні цілеспрямованого дослідження на алкалоїди? Поясніть вибір методу та його особливості.

33. При дослідженні «лужного» хлороформного екстракту з крові за допомогою ТШХ-скринінгу в загальних системах розчинників після обробки хроматограм реактивом Драгендорфа утворювалась оранжево-коричнева пляма. З іншими реактивами забарвлених та флуоресцентних плям не знайдено. Які групи речовин можна виключити з подальшого дослідження? Дайте пояснення.

34. При дослідженні «кислої» хлороформної витяжки за допомогою ТШХ-скринінгу в системі розчинників ацетон—хлороформ (1:9) після обробки хроматограми дифенілкарбазидом і меркурію сульфатом утворилась пляма зі значенням величини $R_f=0,4$ (зона 2). Яка схема подальшого дослідження, що може підтвердити результати попереднього етапу хроматографічного аналізу?

35. Виберіть метод кількісного визначення барбіталу в екстрактах із сечі: фотоколориметричний, пряма спектрофотометрія, диференційна спектрофотометрія. Поясніть свій вибір.

36. Проведіть виявлення фенобарбіталу в присутності кофеїну в екстрактах із сечі.

37. На хроматограмі після проведення аналізу на барбітурати проявились плями з різним значенням R_f . Як у подальшому ідентифікувати кожний з барбітуратів?

38. З обставин справи відомо, що потерпілий приймав снодійне — ефект сну не спостерігався. Виділена з біологічного матеріалу речовина дала позитивну реакцію на барбітурати з амоніачним розчином кобальту ацетату. Наявність якого барбітурата можна передбачити?

39. Знайдено труп жінки 56 років, поряд — конвалюти з-під фенобарбіталу. Проведіть хіміко-токсикологічний аналіз внутрішніх органів.

40. У результаті хроматографічного дослідження (рухомий розчинник бензен) екстракту з гідролізату тканин органів одержана пляма зі значенням R_f , яка відповідає 2-аміно-5-хлоробензофено-ну. Зробіть правильний висновок.

41. При дослідженні гідролізату з тканин органів на бензофенони була одержана на хроматограмі одна пляма, яка світиться в УФ-ділянці спектра (254—360 нм), але при подальшому проведенні реакції Браттона—Маршалла азобарвник не утворився. Зробіть правильний висновок.

42. При хроматографуванні зі «свідком» (рухомий розчинник — бензен) екстракту з гідролізату тканин органів утворилась жовта пляма на рівні 2-метиламіно-5-хлоробензофенону. Підтвердіть наявність відповідного 1,4-бензодіазепіну згідно зі схемою дослідження.

43. Зафіксовано гостре отруєння жінки 42 років. За словами родичів, хвора зловживала таблетками радедорму. Проведіть направлене хіміко-токсикологічне дослідження з метою підтвердження діагнозу — отруєння радедормом.

44. Проведіть хіміко-токсикологічне дослідження таблеток на похідні 1,4-бензодіазепіну, які були знайдені серед речей померлого. Розробіть схему аналізу на похідні 1,4-бензодіазепіну.

45. Знайдено труп чоловіка 60 років, поряд — конвалюти з-під еленіуму. Проведіть судово-токсикологічний аналіз внутрішніх органів.

46. Відбулося гостре отруєння дитини. Серед дитячих іграшок була знайдена порожня упаковка з-під аміназину. Проведіть хіміко-токсикологічне дослідження для підтвердження клінічного діагнозу — отруєння аміназином.

47. Із суїцидною метою був прийнятий левомепромазин. Проведіть хіміко-токсикологічне дослідження сечі.

48. Відзначено смертельне отруєння хворого, який знаходився на обліку в психоневрологічному диспансері з діагнозом захворювання на шизофренію. Проведіть судово-токсикологічне дослідження тканин органів на похідні фенотіазину.

49. При проведенні ТШХ-скринінгу «лужної» хлороформної витяжки із сечі після обробки хроматограми спиртовим розчином кислоти сульфатної забарвлених плям не спостерігали. Які ваші подальші дії з метою дослідження похідних фенотіазину?

50. Знайдено труп чоловіка, який багато часу знаходився на обліку у зв'язку із вживанням наркотиків. Проведіть дослідження внутрішніх органів на морфін та кодеїн.

51. Чи необхідно проводити дослідження на ефедрин, коли при обробці хроматограми (ТШХ-скринінг) реактивом Драген-дорфа забарвленої плями не одержали?

52. Виберіть один з нижчеописаних об'єктів для дослідження на ефедрин: промивні води шлунка, сеча, кров, слина та змиви з ротовій порожнини. Дайте пояснення своєму вибору.

53. При проведенні підтверджувальних реакцій на ефедрин виявилось, що з реактивом Драгендорфа та сіллю Рейнеке утворились осадки, а з розчином нінгідрину забарвлення не було. Який потрібно зробити висновок? Обґрунтуйте його або подальшу дію.

Тести для самоконтролю

1. До речовин, ізольованих з біологічного матеріалу підкисленим спиртом етиловим або підкисленою водою, відносять синтетичні лікарські речовини основного характеру. Яка з речовин містить сульфур в своїй будові?

- A. аміфназин
- B. діпразин
- C. левомепромазин
- D. анальгін
- E. всі вказані

2. Який з наркотиків є похідним піперидина?

- A. морфін
- B. кодеїн
- C. героїн
- D. промедол
- E. діонін

3. Який з похідних 1,4-бензодіазепіна при кислотному гідролізі не дає бензофенон з первинною аміногрупою?

- A. хлордіазепоксид
- B. діазепам
- C. оксазепам
- D. нітразепам
- E. феназепам

4. До групи алкалоїдів відносяться хімічні з'єднання з різною хімічною структурою. Який з алкалоїдів містить нітроген в бічному ланцюзі?

- A. морфін
- B. кодеїн
- C. ефедрин
- D. пахікарпін
- E. атропін

5. Який з алкалоїдів є самою слабкою основою?

- A. кодеїн
- B. морфін
- C. кофеїн
- D. атропін
- E. анабазин

6. Який з алкалоїдів є вторинним аміном?

- A. морфін

- В. атропін
- С. хінін
- Д. ефедрин
- Е. всі вказані

7. Відбулося смертельне отруєння оксазепамом. Який з процесів метаболізму похідних 1,4-бензодіазепіна використовується при ізолюванні оксазепаму з біологічних об'єктів по методу Б.М. Ізотова?

- А. гідроліз
- В. окислення
- С. відновлення
- Д. утворення глюкуронідів
- Е. дезалкілювання

8. Відбулося отруєння снодійним з групи барбітуратів. Барбітурати ізолюють якнайповніше методом:

- А. А.А. Василевої
- В. П. Валова
- С. Стаса–Отто
- Д. В.Ф. Крамаренко
- Е. В.А. Карташова

9. Відбулося отруєння барбітуратами. Який з реактивів не використовується при виявленні барбітуратів?

- А. дифенілкарбазид і меркурія сульфат
- В. хлорцинкиод
- С. мідно-пірідиновий
- Д. Маркі
- Е. залізойодидний

10. Який з методів аналізу нераціонально використовувати при дослідженні отруту в біологічних рідинах на рівні терапевтичних доз?

- А. спектральний
- В. хімічний
- С. ГЖХ
- Д. імунохімічний
- Е. ВЕЖХ

11. При ТСХ дослідженні невідомої отрути одержана забарвлена пляма з нінгідрином. Для якої пари речовин розчин нінгідрин може бути проявником хроматограм?

- А. Ефедрину і нітразепаму
- В. Морфіну і діазепаму

- C. Новокаїну і кодеїну
- D. Новокаїну і атропіну
- E. Резерпіну і аміназину

12. Відбулося гостре отруєння нейролептиками. Який реактив використовують для попереднього виявлення похідних фенотіазина в сечі хімічним методом?

- A. Марме
- B. ФНП
- C. Драгендорфа
- D. Браттона-Маршалла
- E. Нінгидрин в ацетоні

13. Судово-медичний токсиколог одержав забарвлене з'єднання з реактивом Марки. Яка речовина реагує з цим «кольоровим» реактивом?

- A. морфін
- B. кодеїн
- C. діонін
- D. героїн
- E. всі вказані з'єднання

14. Відбулося отруєння кокаїном. Кокаїн – алкалоїд, похідне:

- A. хіноліна
- B. індола
- C. ізохіноліна
- D. тропана
- E. пірідина

15. Для якісного виявлення кокаїну застосовуються осаджувальні реактиви. З яким з реактивів утворюються найхарактерніші кристали для кокаїну?

- A. З реактивом Драгендорфа
- B. Калія перманганатом
- C. Водю бромистою
- D. Кислотою пікриною
- E. Реактивом Зонненшейна

16. Похідні фенотіазина можуть стати причиною отруєнь. Всі речовини є похідними фенотіазина окрім:

- A. аміназина
- B. діпазіна
- C. левомепромазіна
- D. пропазіна
- E. дікаїна

17. Для виявлення аміназина можна використовувати метод тонкошарової хроматографії. Якими реагентами не виявляється аміназин на хроматограмі?

- A. Розчином феррума (III) хлориду
- B. Реактивом Драгендорфа
- C. Реактивом Марки
- D. Розчином діфенілкарбазида в хлороформі
- E. Парами йоду

18. Одним з методів виявлення барбітуратів є ТСХ-скринінг. Виявлення даної групи речовин при ТСХ-скринінгу проводять з використанням проявників:

- A. діфенілкарбазида і меркурія сульфату
- B. діфеніламіна
- C. натрію диетилдітіокарбаміната
- D. реактиву Драгендорфа
- E. пари йоду

19. Метод тонкошарової хроматографії використовується при виявленні отруту. Група похідних яких речовин виявляється на хроматограмах розчином ферума (III) хлориду?

- A. 1,4-бензодіазепіна
- B. індола
- C. хіноліна
- D. фенотіазина
- E. пурину

20. Відбулося отруєння ефедрином. При виявленні ефедрину методом ТСХ дана речовина на хроматограмах не виявляється:

- A. Реактивом Драгендорфа
- B. Розчином нінгідрина в ацетоні
- C. Реактивом Марки
- D. Парами йоду
- E. Бромфеноловим синім

21. Судово-медичний експерт токсиколог при дослідженні екстракту на вміст похідних 1,4-бензодіазепіну, виконавши реакцію з β -нафтолом, отримав помаранчеве забарвлення. Яка сполука не вступає в реакцію утворення азобарвника

- A. 2-аміно-5-хлорбензофенон
- B. 2-метиламіно-5-хлорбензофенон
- C. 2-аміно-5-нітробензофенон

- D. 2-аміно-5-бром-2'-хлорбензофенон
- E. 2,5-діамінобензофенон

22. Відбулося гостре отруєння невідомою отрутою. Реактив ФПН (суміш розчинів феруму (III) хлориду, перхлоратної та нітратної кислот) використовується для попереднього виявлення в сечі похідних:

- A. ізохіноліна
- B. кислоти барбітурової
- C. 1,4-бензодіазепіна
- D. бутирофенона
- E. фенотіазина

23. Імунохімічний аналіз сечі на опіати проводиться на полістирольних планшетах з використанням в якості мітки пероксидазы хрому. Цей метод класифікується:

- A. Як гомогенний імуноферментний
- B. Гетерогенний імуноферментний
- C. Гомогенний імунофлюоресцентний
- D. Гетерогенний радіоімунний
- E. Гетерогенний імунофлюоресцентний

24. Судово-медичний токсиколог проводить кількісне визначення отрути на на пластинці для ТСХ. Планіметричне визначення отрути в біологічних екстрактах при ТСХ-аналізі проводиться:

- A. По інтенсивності забарвлення плям на хроматограмі
- B. Ступеню флюоресценції плям на хроматограмі
- C. Площі плям на хроматограмі
- D. Формі плям на хроматограмі
- E. Величині R_f

25. Відбулося отруєння фенобарбіталом. Який з методів кількісного визначення на барбітурати є найбільш точним та чуттєвим?

- A. фотоколориметричний
- B. Пряма спектрофотометрія в УФ-області спектру
- C. Диференціальна спектрофотометрія в УФ-області спектру
- D. Екстракційно-фотометричний
- E. Планіметричний

26. Судово-медичний токсиколог проводить дослідження плазми крові наркомана на морфін. Який з методів аналізу опіатів є найбільш чуттєвим?

- A. хімічний
- B. спектральний
- C. імунохімічний

- D. ГЖХ
- E. ТСХ

27. Відбулося смертельне отруєння пахікарпіном. Який метод кількісно не визначає пахікарпін при судово токсикологічних дослідженнях?

Судово-медичному токсикологу необхідно визначити “слідові” кількості отрути. Найсуттєвіший метод дослідження отрути:

- A. ГЖХ
- B. Спектрофотометрія в УФ-області
- C. Фотометричний
- D. Імуноферментний
- E. ТСХ

28. Відбулося отруєння аміназином. Який з методів кількісного визначення на аміназин є найбільш точним та чуттєвим?

- A. Фотометрія з кислотою сульфатною концентрованою
- B. Спектрофотометрія в УФ-області
- C. ГЖХ
- D. ТСХ
- E. ВЕЖХ

29. Відбулося отруєння барбітуратами. Який метод кількісного визначення дозволяє нівелювати вплив домішок?

- A. фотоелектроколориметрія
- B. пряма спектрофотометрія
- C. диференціальна спектрофотометрія
- D. газорідинна хроматографія
- E. рідинна хроматографія

Додаток 1

Значення R_f і R_{st} (за циклобарбіталом) речовин кислого, нейтрального і слаболужного характеру на пластинках "Silufol UV-254"

Речовини	Система 1		Система 5	
	R_f	R_{st}	R_f	R_{st} (за аміназином)
Барбаміл	0,37	0,90	0,63	1,29
Барбітал	0,32	0,78	0,53	1,08
Диазепам	0,62	1,51	0,76	1,31
Кофеїн	0,25	0,61	0,65	1,12
Мепробамат	0,11	0,26	-	-
Нітрозепам	0,35	0,85	0,78	1,34
Ноксирон	0,64	1,56	-	-
Фенобарбітал	0,31	0,75	0,54	1,10
Циклобарбітал	0,41	1,00	-	-
Етамінал-натрію	0,37	0,90	0,62	1,20

Значення R_{st} лікарських речовин основного характеру відносно аміназину
 $R_{st} = R_{\text{дослідж. реч}} / R_{\text{фаміназину}}$ на пластинках "Silufol UV-254"

Речовини	Системи №			
	5	2	7	3
Аміназин	1,0	1,0	1,0	1,0
Атропін	-	0,2	0,42	0,05
Димедрол	0,88	0,95	0,85	0,84
Діонін	0,36	0,41	0,69	0,11
Іміпрамін	-	0,97	0,74	0,86
Кодеїн	0,30	0,37	0,66	0,11
Кокаїн	1,41	1,30	1,24	1,46
Морфін	0,16	0,19	0,68	-
Нітразепам	1,34	1,02	1,40	0,64
Папаверин	1,07	1,21	1,44	0,85
Пропазин	1,12	0,70	0,85	0,74
Промедол	0,90	1,01	1,13	0,76
Діазепам	1,31	1,27	1,24	1,05
Тизерцин	1,43	1,16	1,06	1,56
Тіоридазин	1,28	0,96	0,71	0,85
Тіопроперазин	0,81	0,66	0,92	0,27
Трифтазин	1,03	0,66	0,87	0,45
Хлорпротексен	-	1,08	0,90	1,04
Хлозепід	0,98	0,84	1,29	0,40
Етаперазин	0,90	0,68	1,40	0,38
Ефедрин	-	0,24	0,55	0,09
Галоперидол	1,0	-	1,40	-
Трифлуперидол	0,99	-	-	1,06
Наркотин	1,40	-	-	1,31
Амітриптилін	1,28	-	-	-

Параметри утримування розчинників

Розчинники	1,2,3-трис(2-ціанетокси) пропан $U=0,406 \text{ мл}\cdot\text{с}^{-1}$			Тритон X-1000 $U=0,386$ $\text{мл}\cdot\text{с}^{-1}$			Поліетиленгліколь-1500 $U=0,386 \text{ мл}\cdot\text{с}^{-1}$		
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Пентан	-	-	-	0,179	0,50000	500	0,163	0,2870	500
2. Гексан	0,297	0,3074	600	0,372	0,8170	600	0,327	0,5889	600
3. Гептан	0,488	0,5223	700	0,763	1,1281	700	0,654	0,8999	700
4. Октан	0,863	0,5698	800	1,557	1,4378	800	1,245	1,1686	800
5. Нонан	1,440	0,5823	900	3,158	1,7449	900	2,304	1,4370	900
6. Декан	2,869	1,2915	1000	6,381	2,0504	1000	4,346	1,7127	1000
7. Циклогексан	0,583	0,5998	731	0,781	1,1380	703	0,719	0,9312	715
8. Бензол	3,226	1,3425	1018	1,912	1,5271	829	2,778	1,5182	929
9. Толуол	5,464	1,5713	1102	3,921	1,8389	930	5,065	1,7791	1024
10. Кумол (ізопропіл-бензол)	10,392	1,8505	1203	10,285	2,2577	1068	11,307	2,1279	1147
11. Метанол	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12. Етанол	3,785	1,4119	1043	1,491	1,4204	794	2,565	1,4837	917
13. Ізопропанол	3,214	1,3409	1017	1,482	1,4165	793	2,376	1,4509	905
14 н-Пропанол	5,797	1,5971	1111	2,872	1,7038	886	4,869	1,7620	1017
15. Трет-бутанол	2,785	1,2787	995	1,368	1,3817	782	2,091	1,3950	884

16. Ізобутанол	6,964	1,6757	1140	4,210	1,8698	941	6,830	1,9089	1069
17. Фторбутанол	5,154	1,5460	1092	2,890	1,7065	887	-	-	-
18. н-Бутанол	9,880	1,8286	1195	6,030	2,0259	992	2,692	2,0610	1123
19. Ізоаміловий спирт	13,452	1,9626	1244	9,539	2,2241	1057	-	-	-
20. н-Аміловий спирт	16,904	2,0618	1280	12,828	2,3537	1099	18,405	2,3395	1221
21. Ацетон	3,226	1,3425	1018	0,789	1,1428	704	1,176	1,1451	791
22. Метилетилкетон	4,690	1,5050	1078	1,491	1,4191	794	2,137	1,4044	888
23. Диетиловий ефір	0,428	0,4658	574	0,307	0,7327	573	0,307	0,5619	591
24. Диізопропіловий ефір	1,000	0,8338	828	1,000	1,2455	737	1,000	1,0745	766
25. Дибутиловий ефір	3,000	1,3109	1007	3,986	1,8446	937	3,372	1,6025	960
26. Диоксан	12,238	1,9215	1229	3,965	1,8437	932	6,003	1,8529	1049
27. Тетрагідрофуран	2,964	1,3057	1005	1,381	1,3859	783	1,759	1,3180	856
28. Етилацетат	3,130	1,3295	1014	1,328	1,3690	778	1,895	1,3522	868
29. Бутилацетат	8,827	1,7515	1167	5,197	1,9613	971	6,121	1,8613	1052
30. Метилендихлорид	2,119	1,1599	956	1,233	1,3332	766	2,150	1,4070	889
31. Ізоамілацетат	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32. Хлороформ	3,035	1,3161	1009	2,394	1,6248	861	3,869	1,6622	982
33. Чотирихлористий вуглець	1,416	0,9851	897	1,386	1,3873	784	1,895	1,3522	868

34. Дихлоретан-1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35. Дихлоретан-1,2	6,142	1,6220	1123	3,162	1,7455	901	5,529	1,8117	1035
36. Трихлоретилен	2,559	1,2419	983	2,587	1,6589	872	-	-	-
37. Перхлоретилен	3,202	1,3393	1017	3,973	1,8447	933	4,451	1,7230	1004

Параметри утримування алкілнітрилів

Алкілнітрити	Поліетиленгліколь-1500=0,383 мл·с		
	t_g	$\lg V_{oi}$	I
Метилнітрит	0,492	1,1006	556
Етилнітрит	0,776	1,2980	620
Ізопропілнітрит	1,000	1,4081	657
н-Пропілнітрит	1,447	1,5688	709
Третбутилнітрит	1,746	1,6502	735
Ізобутилнітрит	1,776	1,6576	738
Вторбутилнітрит	1,895	1,6858	747
Н-бутилнітрит	2,656	1,8325	793
Ізоамілнітрит	3,791	1,9869	842
н-Амілнітрит	5,283	2,1311	889

ГЛОСАРІЙ

Глосарій включений до підручника з метою допомогти спілкуванню між токсикологом і лікарем-клініцистом. Визначення, що наводяться, відносяться до термінів, які використовуються в даній книзі і тому в інших контекстах їх дотримуватися необов'язково.

Абортивний засіб. Засіб, що спричиняє аборт.

Агент, що блокує β -адренорецептор. Див. β -Блокатор.

Агоніст. Лікарський засіб, що має спорідненість до клітинних рецепторів і стимулюю їх фізіологічну активність (ср. "Антагоніст").

β -Агоніст. Речовина, що впливає як агоніст на β -адренорецептори.

Агранулоцитоз. Захворювання крові, що виявляється у відсутності гранулоцитів.

Акатізія. Непосидючість з постійним прагненням до рухів.

Акне (угрі). Запалення сальних залоз або прилеглих до них ділянок, за звичай на обличчі, грудях і спині.

Алкалоз. Патологічний стан, що виникає внаслідок акумуляції основ або втрати кислот в крові або тканинах.

Алкалоїд. Азотовмісна органічна сполука рослинного та тваринного походження.

Альбумінурія. Наявність альбуміну в сечі.

Анальгетик. Речовина, що знімає біль, але не надає при цьому анестезуючої дії і не спричиняє втрату свідомості.

Анафілаксія. Реакція на чужорідну речовину як наслідок підвищеної чутливості після попередньої дії цієї речовини.

Ангіоневротичний набряк. Виражене опухання тканин організму.

Анемія. Недостатність еритроцитів або гемоглобіну в крові.

Анестетик. Речовина, що спричиняє локальну або генералізовану втрату чутливості.

Аніонний зазор. Різниця між концентрацією натрію і сумою концентрацій хлоридів і гідрокарбонатів у плазмі крові.

Аноксія. Відсутність або недостатність кисню.

Анорексія. Відсутність або зниження апетиту (ср. "Булімія").

Антагоніст. Агент, що знімає або послаблює фармакологічну дію іншого агента.

Антибіотик. Агент, що одержується або виділяється з культур мікроорганізмів, який застосовується для контролю зростання або знищення інших мікроорганізмів.

Антидепресант. Лікарський засіб, який вживається для лікування депресії.

Антиген. Будь-яка речовина, що індукує утворення антитіл в організмі.

Антигістамінний засіб. Антагоніст гістаміну.

Антидетонатор. Речовина (наприклад, тетраетілсвинець), яка вживається для попередження спалаху (детонації) в двигунах внутрішнього згорання.

Антикоагулянт. Лікарський засіб, що запобігає згортанню крові.

Антиконвульсивний (протисудомний) засіб. Лікарський засіб, який вживається для лікування епілепсії.

Антипіретичний засіб. Засіб, що знімає або знижує температуру.

Антипсихотичний засіб. Засіб, який вживається для лікування психозів.

Антисептик. Засіб, який вживається для контролю зростання або знищення мікроорганізмів.

Антитіло. Білок, що утворюється в організмі у відповідь на дію антигену; розпізнає і специфічно зв'язує антиген.

Антихолінергічний засіб. Антагоніст нейромедіатору ацетилхоліну.

Анурія. Повна відсутність сечоутворення (пор. "Олігурія", "Поліурія"),

Апатія. Байдужість.

Апноє. Зупинка дихання.

Арефлексія. Повна відсутність рефлексів.

Аритмія. Будь-яке відхилення від нормального ритму серцебиття.

Аспірація. 1) Видалення рідини шляхом відсмоктування; 2) Вдихання чужорідного матеріалу, наприклад блювотних мас.

Астма. Хронічне захворювання дихальних шляхів, для якого характерні стридор і утруднений видих.

Атаксія. Порушення м'язової координації.

Ацетилхолін. Основний нейромедіатор периферійної нервової системи хребетних і безхребетних тварин (див. також "Антихолінергічний засіб", "Холінергічний").

Ацетилхолінестераза. Ацетилхолінацетілгідролаза; фермент, що каталізує гідроліз нейромедіатору ацетилхоліну в центральній нервовій системі (див. також "Холінестераза").

Ацидоз. Патологічний стан, обумовлений акумуляцією кислоти або втратою основи в крові або тканинах організму.

Ацидоз метаболічний. Ацидоз метаболічного походження.

Ацидоз молочний (лактат-ацидоз). Метаболічний ацидоз, обумовлений продукуванням надмірних кількостей молочної кислоти.

Ацидоз респіраторний (газовий). Ацидоз респіраторного походження.

Бальзамувати. Зберігати тіло після смерті.

Білірубін. Пігмент, що утворюється при розпаді гемоглобіну і виявляється в розчиненому вигляді в крові і жовчі.

Біологічні зразки. Зразки тканин (включаючи кров, волосся), виділень (грудне молоко, слина, піт), продуктів екскреції (жовч, сеча) і інших матеріалів, наприклад вмісту шлунку або блювотних мас, отриманих з організму пацієнта.

Блокада зірчастого ганглія. Процедура, що передбачає індукцію локальної анестезії в гілці нижнього шийного ганглію, пов'язаного із зором.

β -Блокатор. Агент, що інгібує дію ендогенних нейромедіаторів (епінефрину, норепінефрину) в β -адренорецепторах.

Брадиаритмія. Аритмія, асоційована зі зниженням частоти серцевих скорочень (ср. "Тахіаритмія").

Брадикардія. Зниження частоти серцевих скорочень (ср. "Тахікардія").

Бронходилатація. Розширення бронхіол.

Бронхорея. Аномальне рясне виділення слизу зі стінок бронхіол.

Бронхоспазм. Переривчасте сильне скорочення стінок бронхіол.

Бронхостеноз. Звуження просвітів бронхів.

Булімія. Патологічне відчуття голоду (ср. "Анорексія").

Бутірофенони. Група антипсихотичних лікарських засобів.

Вазоділатація. Розширення кровоносних судин, що веде до збільшення в них потоку крові.

Вдихання, вдих. Акт вдихання.

Вертиго. Відчуття запаморочення, що веде до втрати рівноваги.

Вихрова мішалка. Пристрій для змішування розчинів і суспензій за допомогою вихрового руху, що створює пустоту в центрі суміші. Застосовується для екстракції розчинниками і для інших процедур, що вимагають інтенсивного перемішування відносно невеликих кількостей матеріалу (приблизно до 10 мл сумарного об'єму) (ср. "Змішувач роторний").

Запалення. Хвороблива чутливість і біль в суглобах і інших частинах тіла.

Відновити. Повторно розчинити розчинену речовину після видалення розчинника.

Що спричиняє гіперемію. Засіб, що спричиняє почервоніння шкіри.

В'язкість (рідини). Опір текучості.

Галюцинація. Уявне явище, зорове або слухове.

Галлюциноген. Речовина, що спричиняє галюцинації.

Галоген. Член групи елементів, який включає (у практичних цілях) фтор, хлор, бром і йод.

Галогенід. Сполука, що складається з іонів галогену і іонів металів або органічних іонів протилежного заряду.

Гастрит. Запалення шлунку.

Гастроентерит. Запалення слизової оболонки шлунку і кишечника.

Гематемезис. Кривава блювота.

Гематокрит (гематокритне число). Об'єм фракції еритроцитів; відношення об'єму клітин крові до об'єму плазми.

Гематома. Кров'яна пухлина.

Гематурія. Присутність крові в сечі.

Гемоглобін. Присутній в еритроцитах пігмент, який містить залізо та зв'язує кисень, що переноситься потоком крові.

Гемодіаліз. Процедура, в ході якої кров піддається діалізу на великому об'ємі ізотонічної рідини поза організмом і потім повертається в системний кровообіг. Застосовується для виведення небажаних сполук з низькою відносною молекулярною масою з кровообігу.

Гемоліз. Руйнування еритроцитів, що призводить до появи вільного гемоглобіну в плазмі.

Гемоперфузія. Процедура, в ході якої кров пропускають через колонку з адсорбентом поза організмом і потім повертають в системний кровообіг. Застосовується для виведення з кровообігу небажаних компонентів з низькою відносною молекулярною масою.

Гемостаз. Зупинка кровотечі.

Гепатит. Запалення печінки.

Гепатичний. Що відноситься до печінки.

Гепатотоксичеській. Шкідливий для печінки.

Гербицид. Пестицид, який вживається для контролю зростання або знищення рослин або їх насіння.

Гідроліз. Розкладання, що спричиняється водою або відбувається в її присутності.

Гідрофільний. Легко розчинний у воді.

Гідрофобний. Погано розчинний у воді.

Гіперактивний. Аномально активний.

Гіпербілірубінемія. Надлишок білірубіну в крові.

Гіпервентиляція. Прискорене і глибоке дихання (див. також "Гиперпно").

Гіперглікемія. Аномально висока концентрація цукру (глюкоза) в крові.

Гіперкаліємія. Аномально висока концентрація калію в крові.

Гіперкальціємія. Аномально висока концентрація кальцію в крові.

Гіпернатріємія. Аномально висока концентрація натрію в крові.

Гіперпірексія. Аномально висока температура тіла.

Гіперное. Аномальне часте і глибоке дихання (*див. також* „Типервентиляція”, „Тахшшое”).

Гіперрефлексія. Аномально підвищені рефлексії.

Гіперсалівація. Надмірне слиновиділення.

Гіпертензія. Аномальний високий кров'яний тиск.

Гіпертермія. Небезпечно висока температура тіла.

Гіпноотичний. Здатний викликати сон.

Гіпоглікемія. Аномально низька концентрація цукру (глюкоза) в крові.

Гіпокаліємія. Аномально низька концентрація калію в крові.

Гіпокальціємія. Аномально низька концентрація кальцію в крові.

Гіпоксія. Зменшення вмісту кисню в крові тварин до рівня нижче за фізіологічні потреби (*див. також* „Аноксія”; „Пригноблення дихання”).

Гіпостатичний. Що є наслідком одночасної дії сили тяжіння і слабкої циркуляції крові.

Гіпотензія. Аномальний низький кров'яний тиск.

Гіпотермія. Аномально низька температура тіла.

Гіпотонія. Аномально низький м'язовий тонус.

Гіпофосфатемія. Аномально низька концентрація фосфатів в крові.

Гістамін. Присутній в багатьох тканинах амін, виділення якого спричиняє розширення капілярних кровоносних судин, приливу крові і інші ефекти.

Очний. Що відноситься до очей.

Гниття. Процес розкладання, що відбувається в мертвих тканинах.

Гранулоцит. Тип білих кров'яних тілець.

Дезамінування. Видалення з молекули аміногрупи.

Дезорієнтація. Втрата здатності орієнтуватися в просторі.

Делірій. Стан, що характеризується галюцинаціями, дезорієнтацією і занепокоєнням.

Делірій алкогольний (delirium tremens). Клінічні ознаки, асоційовані з відміною алкоголю (*див. також* „Відміна”).

Денатурувати. 1) Змінити фізичну природу речовини або суміші. 2) Зробити непридатною для споживання людиною.

Депігментація. Втрата природного забарвлення.

Депіляторій. Засіб, який вживається локально для видалення небажаного волосся.

Дерматит. Запалення шкіри.

Дерматит герпетичформний. Хвороба, що характеризується з'явленням нерівномірно розташованих і дратівливих скупчень уражень шкіри, на місці яких залишається пігментація.

Детергент. Хімічна очищаюча речовина.

Діабет цукровий. Порушення метаболізму глюкози, обумовлене недостатністю інсуліну.

Діаліз. Розділення речовин за допомогою дифузії через напівпроникну мембрану.

Діаліз перитонеальний. Процедура, в ході якої кров очищається за допомогою діалізу на рідині, що вливається в черевну порожнину і потім видаляється з неї. Мета процедури — виведення з кровообігу небажаних сполук з низькою відносною молекулярною масою.

Діплопія. Двоїння в очах.

Дисемінірованне внутрішньосудинне згортання. Згортання крові по всій системі кровообігу, асоційоване з аномальною кровотечею.

Дістонічна реакція. Результат зміни тонуусу тканини.

Дисфагія. Розлад ковтання.

Діурез підвищений. Підвищене сечовиділення.

Діурез форсований. Аномально підвищене сечовиділення після, наприклад, внутрішньовенного введення рідин або прийому діуретиків.

Діуретик. Речовина, що підвищує сечовиділення.

Добавка. У аналітичній хімії додавання відомої кількості чистої сполуки до контрольного зразка для використання як позитивний контроль.

Жовтяниця. Хвороба, що характеризується відкладенням жовтих

жовчних пігментів, наприклад в очах і шкірі.

Шлунково-кишковий. Що відноситься до шлунку і кишечника.

Шлунковий. Що відноситься до шлунку.

Затримка сечі. Аномальна затримка сечі в сечовому міхурі.

Захисний засіб. Речовина, здатна запобігати проявам токсичної дії якогонебудь агента на організм (див. "Протиотруту").

Зловживання. Надмірне або неправильне вживання лікарських засобів або інших речовин.

Зловживання летючими речовинами. Навмисне вдихання летючих речовин, наприклад органічних розчинників або аерозольного палива, з метою досягти стану інтоксикації.

Изобестична точка. Довжина хвилі, при якій питомі величини поглинаючої здатності двох взаємоперетворюючих речовин однакові незалежно від стану рівноваги реакції між ними.

Изотонічний. Що має рівну осмоляльність.

Виразка. Утворення відкритих язв.

Інотроп. Речовина, що збільшує або зменшує силу скорочення серцевого м'яза.

Інсектицид. Пестицид, вживаний для контролю розповсюдження або знищення комах.

Інтоксикація. 1) Отруєння. 2) Сп'яніння.

Ішемія. Недостатнє постачання кров'ю якої-небудь частини організму.

Карбоксигемоглобін. Продукт, що утворюється внаслідок зв'язування окислу вуглецю з гемоглобіном.

Кардіогенний. Обумовлений діяльністю серця або має серцеве походження.

Кардіотоксичний. Речовина, яка несприятливо діє на функцію серця.

Катетеризація. Введення в організм або витягання з нього рідин за допомогою трубки.

Каустичний. Речовина, яка роз'їдаюче діє на шкіру або тканини організму.

Кетоацидоз. Метаболічний ацидоз, обумовлений утворенням надмірних кількостей кетону, наприклад ацетону.

Кетонурия. Наявність надмірних кількостей кетону, наприклад ацетону, в сечі, що часто свідчить про порушення метаболізму глюкози (наприклад, при цукровому діабеті), але іноді зумовлене просто голодуванням.

Коагулопатія. Порушення здатності згущуватися крові.

Шкірний. Що відноситься до шкіри.

Коліка. Важкий нападopodobний біль в черевній порожнині.

Контамінант. Домішка.

Контрольований препарат. Препарат, застосування якого регламентується законом.

Контрольний. Термін застосовується в аналітичній хімії для позначення зразка, що не містить аналізованої сполуки і використовується для отримання фонових показань.

Кон'югат. Метаболіт, що утворюється внаслідок ковалентного зв'язування, наприклад з глюкуроновою кислотою, сульфатом, ацетатом або гліцином.

Кон'юнктива. Зовнішня поверхня очного яблука і внутрішня поверхня повіка.

Кон'юнктивіт. Запалення кон'юнктиви.

Коррозивний. Що піддається роз'їдаючій або розчинювальній хімічній дії.

Косметичний. Пов'язаний з поліпшенням зовнішнього вигляду або гігієни.

Кропив'янка. Гострий або хронічний дерматит, що характеризується появою білих, червоних або рожевих плям на шкірі, а також свербіння, гострого болю або відчуттям печіння.

Крісталлурія. Присутність в сечі кристалів.

Крововилив. Закінчення крові з кровоносною судини.

Ксенобіотик. Сполука, чуже метаболічному перетворенню в організмі.

Легеневий. Що відноситься до легенів.

Лейкоцит. Біле кров'яне тільце.

Лейкоцитарне число. Концентрація білих кров'яних тілець в пробі крові.

Лейшманіоз. Хвороба, що виникає внаслідок інфікування простими, передаваними людям москітами.

Лікарський препарат. Речовина, яка при введенні в організм або систему, похідну від організму, може змінити одну або більш його функцій.

Ліпемія. Підвищений вміст жирів в крові.

Ліпофільний. Легко розчинний в жирах і органічних розчинниках.

Ліпофобний. Погано розчинний в жирах і органічних розчинниках.

Манія. Психічне захворювання, що характеризується екзальтацією, надмірне швидкою мовою і різкими деструктивними діями.

МАОІ. Див. "Моноамінооксидазний інгібітор".

Метаболізм. Хімічні реакції, що відбуваються в організмі або в системах, що є похідними організму, і впливають на засвоєння їжі.

Метаболізм першого рівня. Фракція пероральної дози, метаболізується в печінці або стінках кишечника до попадання в системний кровообіг.

Метаболіт. Речовина, що утворюється в процесі метаболізму.

Метгемоглобін. Окислений гемоглобін.

Метгемоглобінемія. Присутність аномальних кількостей окисленого гемоглобіну в крові.

Мідріаз. Надмірне розширення зіниць.

Міоглобін. Білок, що пов'язаний з гемоглобіном і знаходиться в м'язовій тканині.

Міоглобінурія. Наявність міоглобіну в сечі.

Міоз. Звуження зіниць (ср. "Мідріаз").

Міокардіальний. Що відноситься до міокарду, серцевого м'яза.

Міоклонус. Раптове судорожне скорочення м'язів, яке може торкнутися однієї або більше число м'язів або декілька м'язових волокон.

Мозочковий. Що відноситься до задньої частини головного мозку, забезпечуючої координацію рухів.

Моноамінооксидазний інгібітор. Антидепрессант, інгібуючий обмін амінів, діючих як нейромедіатори в головному мозку.

Сечостатевий. Що відноситься до геніталій і сечової системи.

Наркотик. Речовина, що призводить до втрати чутливості або ступору (наркозу).

Невропатія периферійна. Хвороба, що характеризується дезинтеграцією або деструкцією спеціалізованих тканин периферійної нервової системи.

Нетримання. Відсутність здібності до довільного контролю за виведенням сечі і фекалій.

Нездужання. Відчуття дискомфорту або хворобливості.

Незаповнений простір. Простір в контейнері над твердою речовиною або рідиною.

Нейролептик. Препарат, що надає знеболюючу седативну і транквілізуючу дію; застосовується при лікуванні психозів.

Нейромедіатор. Сполука, наприклад ацетілхолін, відповідальне за передачу нервових імпульсів в синапсах.

Нейропсихічний. Що відноситься до нервової системи і психічних процесів.

Нейротоксичний. Шкідливий для нервової тканини.

Некроз. Загибель клітин, обумовлена аноксией або локальною токсичною або мікробіологічною дією. Термін позначає конкретно загибель клітин в обмеженому осередку багатоклітинного організму.

Неонатальний. Період новонародження.

Нефротоксичний. Речовина, яка діє шкідливо на нирки.

Ністагм. Постійні мимовільні судорожні рухи ока.

Носій. Речовина, з яким змішують лікарський засіб або іншу речовину для прийому або аплікації.

Об'єм розподілу. Теоретичне співвідношення (застосовується як показник розподілу в тканинах) між кількістю лікарського препарату або іншої сполуки в організмі (d мг) і концентрацією цієї сполуки в цільній крові або в плазмі/сироватці (c мг/л): Об'єм розподілу = A/c літрів.

Водорозчинні сполуки, наприклад феназон (*див.* розділ 6.27), мають об'єм розподілу, зіставний з об'ємом води в організмі, тоді як об'єм розподілу ліпофільних сполук, наприклад дігоксина (*див.* розділ 6.22), у багато разів вище.

Відносний об'єм розподілу — це об'єм розподілу, поділений на вагу тіла.

Задишка. Утруднене або напружене дихання.

Привушна залоза. Слинна залоза, розташована поряд з вухом.

Олігурія. Знижене виділення сечі (ср. "Анурія", "Поліурія").

Опіат. Фармакологічно активна речовина, наприклад морфін, яка одержується з опіуму.

Опіоїд. Речовина, що проявляє агоністичну активність у специфічних рецепторах головного мозку.

Опістотонус. Різке вигинання спини і шиї назад внаслідок м'язового спазму.

Опіум. Висушений сік маку *Papaver somniferum*.

Сп'яніння. Збудження або екзальтація, викликані алкоголем або іншими речовинами.

Осмоляльність. Осмотична сила розчину.

Осмотичний. Що відноситься до осмосу.

Залишки речовин на місці події. Матеріал, знайдений на місці, де відбулося отруєння.

Остеомаліяція. Розм'якшення кісток унаслідок недостатності солей кальцію.

Гострохронічний (гострий на хронічному фоні). Цей термін використовується для опису епізоду раптового різкого загострення на фоні тривалого захворювання або дії шкідливого чинника.

Гострий. Раптовий або короткочасний (*див.* "Хронічний").

Набряк. Патологічне скупчення рідини в тканинних порожнинах.

Відміна лікарського засобу. Відміна або наслідки зниження дози або припинення прийому лікарського засобу в залежного індивіда. Спостережувані клінічні ознаки (звичайно посилене потовиділення, тремор, нудота, блювота) часто бувають оборотними, якщо прийом ліків поновлюється (*див. також* "Делірій алкогольний").

Відносна густина. Відношення густини речовини до густини еталонної речовини, за звичай води.

Офтальмічеській. Що відноситься до ока. *Панкреатит.* Запалення підшлункової залози. *РарШоєаста.* набряк диска зорового нерва.

Паралітична непрохідність кишечника. Парез кишечника, обумовлений паралічем м'язів кишкових стінок.

Параліч. Втрата рухової функції якої-небудь частини тіла.

Парентеральний. Що вводиться тими або іншими способами, окрім введення через кишковий канал. Термін звичайно застосовується для позначення внутрішньом'язового, інтраперітонеального або внутрішньовенного введення якої-небудь речовини.

Парестезія. Оніміння і колення.

Паркінсонізм. Синдром, що характеризується м'язовою ригідністю, тремором рук, маскоподібним виразом обличчя і іншими ознаками.

Перехресне забруднення. Випадкове введення домішок.

Перинатальний. Що відноситься до періоду між двадцять другою тижнем вагітності і першим тижнем після народження.

Період напіввиведення з організму. Див. "Період напіврозпаду в плазмі".

Період напіврозпаду в плазмі. Період часу, протягом якого концентрація речовини в плазмі зменшується удвічі.

Пестицид. Речовина, використовується для знищення або контролю зростання будь-якого шкідника, включаючи тварин, рослини, гриби і інші організми, в сільському господарстві, промисловості і побуту.

Петехії. Дрібні червоні або пурпурні плями, що з'являються унаслідок скупчення крові під шкірою.

Печінково-нирковий. Що відноситься до печінки і нирок.

Піпетка автоматична. Прилад, використовується для багатократного розподілу відомих об'ємів рідини.

Піпетка напіваавтоматична. Прилад, часто із знімним наконечником, використовуваний для взяття і розподілу 5 відомих об'ємів водних рідин, наприклад плазми або сироватки. Надійний тільки при роботі з рідинами, в'язкість яких близька до в'язкості води.

Піпетка з витісняючим механізмом. Прилад з наконечником, що миється, який використовується для взяття і розподілу відомих об'ємів рідини, в якому поршень знаходиться у контакті з рідиною. Застосовується для розподілення в'язких рідин, наприклад цільної крові.

Пірексія. Підвищена температура тіла; лихоманка.

Плазма. Рідка частина циркулюючої крові (ср. "Сироватка").

Пневмоніт. Запалення легенів.

Підщелепна залоза. Слинна залоза, розташована під нижньою щелепою.

Підтримуюча терапія. Планомірна довгострокова лікарська терапія, наприклад лікування опіатної залежності метадоном.

Підрахунок тромбоцитів. Визначення концентрації тромбоцитів в пробі крові.

Лудіння. Додавання лугу або перетворення середовища в лужне.

Під'язиковий. Що знаходиться під мовою.

Поліурія. Виділення надмірної кількості сечі (ср. "Анурія", "Олігурія").

Поріг виявлення. Якнайменша кількість речовини, яка може бути знайдена і ідентифікована в даному тесті.

Наслідки. Наслідки хвороби або травми.

Нирковий. Що відноситься до нирок.

Ознака. Об'єктивне свідоцтво хвороби або ефекту, індукованого отрутою, яке може бути знайдене лікарем при обстеженні пацієнта (ср. "Симптом").

Проковтування. Прийом речовини через рот.

Виробництво. Речовина, що утворюється з первинної сполуки внаслідок хімічної реакції.

Протеїнемія. Присутність надмірних кількостей білка в крові.

Противоаритмічний засіб. Лікарський засіб, який вживається для лікування серцевої аритмії.

Протизапальний. Зменшуючий або запобіжний запалення.

Протиглістний засіб. Лікарський засіб, що спричиняє загибель паразитичних черв'яків у кишечнику.

Протидіабетичний засіб. Лікарський засіб, вживаний для лікування цукрового діабету.

Протиотрута. Засіб, нейтралізуючий дію отрути на організм або надаючий протилежну йому дію.

Протромбіновий час. Проміжок часу, протягом якого відбувається згортання крові *in vitro*. Часто представляється у формі відношення до контрольної (нормальної) величини.

Профілактика. Дії, що робляться з метою попередити виникнення хвороби.

Психоактивний. Впливаючий на головний мозок і робить вплив на поведінку; психотропний.

Психоз. Важкий психічний розлад, що характеризується спутаністю свідомості, маренням і галюцинаціями.

Психотропний. Впливаючий на головний мозок і робить вплив на поведінку; психоактивний.

Рабдоміоліз. Руйнування м'язів, що призводить до появи міоглобіну в крові і сечі.

Розбавник. Рідина, використовувана для розбавлення.

Роздільна здатність. Здатність системи робити розмежування між декількома можливими варіантами.

Реактив, що розпливається. Див. "Реактив для візуалізації".

Розгальмовування. Втрата стримуючих чинників в поведінці.

Блювотний. Речовина, що спричиняє блювоту.

Блювотний рефлекс. Автоматична реакція, яка в нормі запобігає вдиханню блювотних мас за допомогою закриття надгортанника — хрящового клаптя, що знаходиться над трахеєю.

Репелент. Речовина, вживана для відлякування шкідників, наприклад комах.

Реактив для візуалізації. Речовина або розчин, вживані для виявлення інших речовин, наприклад на тонкошарових хроматограмах.

Родентицид. Пестицид, вживаний для контролю розповсюдження або знищення щурів та інших гризунів.

Салицилізм. Хронічне отруєння, що спричиняється надмірним прийомом саліцилатов. Характеризується респіраторним алкалозом з подальшим метаболічним ацидозом.

Зв'язування білків. Нековалентне зчеплення лікарських препаратів і інших речовин з білком. У плазмі кислі сполуки за звичай зв'язуються з альбуміном, а основи можуть з'єднатися також з α_1 -кислим глікопротеїном.

Седативний засіб. Засіб, діючий заспокійливо при нервовому збудженні; застосовується для лікування тривожного збудження.

Секвестрант. Речовина, що відторгає іон або робить його неефективним.

Сильно звужені зіниці. Надмірне звуження зіниць (див. також "Міоз").

Симпатоміметичний. Лікарський засіб, що імітує дію ендогенних нейромедіаторов в симпатичній нервовій системі.

Симптом. Суб'єктивна ознака хвороби або інтоксикації в сприйнятті пацієнта (ср. "Ознака").

Синапс. Зона контакту двох нервових клітин.

Синергист. Речовина, що підсилює дію іншої речовини.

Синкопі. Втрата свідомості, викликана раптовим падінням кров'яного тиску в головному мозку.

Системний. Впливаючий на організм в цілому.

Скрінінг. 1) У клінічній токсикології пошук невідомих отрут за допомогою хімічного аналізу біологічних або інших зразків (скрінінг лікарських засобів, скрінінг отрут). 2) У експериментальній токсикології пошук можливої токсичності речовини при нормальному застосуванні (скрінінг на безпеку).

Сльозотеча. Виділення сліз.

Змішувач роторний. Прилад для перемішування розчину або суспензій за допомогою м'якого обертального руху. Застосовується для екстракції розчинниками або для інших процедур, що вимагають перемішування відносно великої кількості матеріалу (ср. "Вихрова мішалка").

Засіб для видалення окалини. Речовина, вживана для видалення накипу в чайниках і інших судинах.

Стаз. Зупинка, припинення.

Стимулятор. Речовина, що підвищує активність, наприклад центральної нервової системи.

Стоматит. Запалення слизистої оболонки порожнини рота.

Ступор. Летаргія; інертний стан; затьмарення свідомості.

Субклінічний. Термін застосовують для описання змін, викликаних хворобою або інтоксикацією, але клінічно розпізнаваних симптомів, що не супроводжуються появою.

Супернатант. Верхній шар рідини.

Сироватка. 1) Прозора, звичайно водяниста рідина, що зволожує поверхню внутрішніх мембран. 2) Водна частина крові, що залишається після її згортання (ср. "Плазма").

Тахіарітмія. Аритмія, що характеризується надмірно швидким серцебиттям.

Тахікардія. Надмірне швидке серцебиття.

Тахіпноє. Надмірне часте дихання (ср. "Гіперпноє").

Тетанія. Підвищена збудливість рухових нервів з хворобливими м'язовими судомами.

Токсикологія. Наука, що вивчає фактичну або потенційну небезпеку, яку представляє для організму шкідлива дія хімічних речовин.

Токсин. Отрута природного походження.

Токсичність. Будь-яка шкідлива дія хімічної речовини на організм.

Токсичний. Здатний викликати ураження в живому організмі внаслідок хімічної взаємодії з ним.

Толерантність. 1) Здатність організму переносити дію потенційно небезпечних кількостей отрути без появи ознак інтоксикації. 2) Стан адаптації, при якому фармакологічний ефект тієї ж дози речовини знижується унаслідок дії, що повторюється.

Нудота. Відчуття позивів до блювоти.

Транквілізатор. Лікарський засіб, вживаний для лікування занепокоєння.

Тремор. Тремтячі рухи або тремтіння, особливо рук.

Трициклічний антидепресант. Лікарський засіб, наприклад амітриптілін, що характеризується наявністю трьох зв'язаних ароматичних кілець і вживається для лікування депресії.

Тромбоцитопенія. Аномально низьке число тромбоцитів в крові.

Туберкульоз. Хвороба, що спричиняється *Mycobacterium tuberculosis* і що характеризується утворенням вузликів (туберкул) в уражених тканинах, наприклад в легенях.

Пригноблення дихання. 1) Аномально низька частота і глибина дихання. 2) Зниження кількості кисню, який поступає до тканин (*див. також "Гіпоксія"*).

Уремія. Клінічний стан, що виникає при нирковій недостатності; буквально — надлишок сечовини в крові.

Прискорене серцебиття. Відчуття посилення діяльності серця.

Фармакокінетика. Дія лікарських засобів на організм за період часу, яка охоплює процеси всмоктування, розподілу, метаболізму і виведення.

Фенілкетонурія. Спадкове порушення метаболізму фенілаланіну, що характеризується появою в сечі фенілпіровиноградної кислоти.

Фібриляція шлуночків. Повна втрата синхронності скорочень міофібрил шлуночків серця, яка веде до припинення насосної функції серця.

Фіброз. Розвиток аномальної сполучної тканини, за звичай внаслідок травми.

Фосфорилування окислювальне. Процес перенесення електронів, при якому енергія, що виділяється внаслідок окислення продуктів з циклу трикарбонових кислот в мітохондріях, спочатку зберігається у вигляді аденозінтрифосфату

Фумігант. Речовина, вживана для боротьби зі шкідниками методом обкурювання.

Фунгіцид. Пестицид, вживаний для знищення грибів або контролю зростання спор.

Хелат. Сполука, в якому центральний металевий іон сполучений з органічною молекулою (хелатіруючий агент) в двох або більшому числі положень (*див. також "Секвестрант"*).

Хелатний агент. Сполука, здатне утворювати хелат з іоном металу

Хелатотерапія. Лікування з використанням хелатуючого агенту для інтенсифікації виведення або зниження токсичності отруйної речовини.

Холінергічний. Стимулюючий, активований або перенесений ацетілхоліном.

Холінестераза. Фермент, що каталізує розщеплення холінового складного ефіру до холіну (*див. також "Ацетілхолінестераза"*).

Хорея. Нерегулярні мимовільні рухи кінцівок або обличчя.

Хронічний. Довготривалий (ср. "Гострий").

Церебральний. Що відноситься до головного мозку.

Ціаноз. Синить, особливо шкіри і слизистих оболонок, обумовлене кисневою недостатністю.

Цикл трикарбонових кислот. Лимоннокислий цикл, цикл Кребса; послідовність проміжних метаболічних реакцій, внаслідок яких енергія жирів і цукрів стає доступною для окислювального фосфорилування (серед інших функцій).

Цироз. Прогресивна хвороба печінки, що супроводжується аномальним зростанням сполучної тканини (рубцювата тканина).

Чутливість. Мінімальна кількість речовини, яка може бути знайдена і ідентифікована тим або іншим методом.

Шизофренія. Форма психозу, що характеризується глибокими порушеннями мислення і сприйняття. Марення і галюцинації — типові клінічні прояви хвороби.

Шистосомоз. Інвазія паразитичними трематодами роду *Schistosoma*.

Шок. Загальні метаболічні і інші наслідки важкої травми, для яких характерні низька температура тіла, низький кров'яний тиск, прискорений пульс, блідість, озноб, вогкість шкіри і у багатьох випадках блювота, занепокоєння і тривожний стан.

Шум у вухах. Постійний шум у вухах, наприклад дзвін, дзижчання, гуркіт або клацання.

Лужний діурез. Метод підлучення сечі, наприклад за допомогою внутрішньовенного введення бікарбонату натрію, з метою підсилити виведення деяких кислих отрут, таких як саліцилати.

Ейтаназія. Обережне і легке убивання у разі невиліковної хвороби, що супроводжується сильними болями.

Ентерогепаттеськая рециркуляція. Цикл, в якому речовини, які декретовані в жовч, знову всмоктуються з кишечника.

Енцефалопатія. Дистрофічне захворювання головного мозку.

Епігастральний. Відноситься до частини черевної порожнини, розташованої між грудиною і пупком (епігастрій).

Еритроцит. Червоне кров'яне тільце.

Отрута. Хімічна речовина, здатна завдати шкоди якому-небудь організму або викликати його загибель.

Виразка пептична. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки.

Ятрогенний. Індукований у пацієнта зауваженнями з боку лікаря або лікуванням. Термін особливо часто застосовується у зв'язку з неправильною лікарською терапією.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазов Б.В. Основы газовой хроматографии. Учебн. пособие для хим. специальностей вузов. М., Высш. школа, 1977.-183 с.
2. Андрияко Т.В. Обнаружение и определение нитрозепама и его метаболитов в моче В кн. Научных трудов «Определение физиологически активных веществ и их метаболитов в биологических объектах, современные проблемы технологии лекарств». Издание 1 ММИ им. И.М. Сеченова, 1997.- М.,1978.- С.10-15.
3. Андрияко Т.Б. Определение нитрозепама и его производных в крови.- В кн.: Материалы Всесоюзного симпозиума «Современные проблемы антидопингового контроля в спорте». М., 1977., - С.82-82.
4. Белова А.В. К вопросу об обнаружении некоторых производных барбитуровой кислоты при судебно-химических исследованиях. В кн.: Тезисы докладов к II-ой расширенной конференции Ленинградского отделения Всесоюзного научного общества судебных медиков и криминалистов и научной сессии Института судебной медицины МЗ СССР.- Л.,1961.- С.277-278.
5. Белова А.В. Микрористаллическое обнаружение некоторых производных барбитуровой кислоты при судебно-химических исследованиях. - Суд.-мед. эксперт.,1969.-№ 2.- С.37-45.
6. Белова А.В. Производные барбитуровой кислоты в токсикологическом и судебно-химическом отношении // Аптечное дело.- 1964.- №6.- С.70-80.
7. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. М.: Медицина,1976.- 232 С.
8. Белова А.В. Состояние вопроса о доказательстве снотворных веществ при химико-токсикологических исследованиях. – В кн.: Материалы конференции «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их исследования». – М.: 1971.- № 3.- С.29-34.

9. Белова А.В. Сравнительная оценка изолирования аминала-натрия при судебно-химических исследованиях. В кн. Сб. трудов Республиканского Бюро СМЭ и кафедры судебной медицины Таджикского государственного медицинского института им. Авиценны.- Вып 8.- Душанбе,1963.- С.161-168.
10. Белова А.В., Волкова И.В. Определение барбитуратов в крови и моче живых лиц. // Суд.-мед.эксперт.-1971.-№3.- С.29-34.
11. Белова А.В., Волкова И.М. Химико-токсикологический анализ биологических жидкостей на наличие барбитуратов.- В кн.: Судебно-медицинская экспертиза на службе следствия. Вып.6.- Ставрополь, 1971.- С.195-199.
12. Белова А.В., Зинакова Е.Д. Использование микрокристаллоскопии и хроматографии в тонком слое для обнаружения ноксирона при химико-токсикологических исследованиях.- В кн.: Симпозиум Всесоюзного научного фармацевтического общества «Синтез и анализ лекарственных веществ».- Львов, 1966.- С.191-193.
13. Белова А.В., Зинакова Е.Д. К вопросу о доказательстве ноксирона при химико-токсикологических исследованиях. – В кн.: Материалы 2-й расширенной научно-практической конференции судебных медиков и патолого-анатомов Эстонской ССР. Вып.2.- Таллин,1966.- С.190-192.
14. Белова А.В., Зинакова Е.Д. К оценке цветных реакций обнаружения ноксирона.- В кн.: Вопросы судебно-медицинской экспертизы. Вып.4.- М., Медицина,1968.-С.213-214.
15. Бердников А.И. Спектрофотометрическое определение производных барбитуровой кислоты: Автограф. дис. канд.фарм. наук.- 23 с.
16. Волкова И.В. Определение хлордиазепоксида и его основных метаболитов в крови при химико-токсикологических исследованиях //Фармация,1974.-№4.-С.35-38.
17. Болотов В.В., Е.І. Стадниченко, Бондар В.С. Посібник до практичних занять з токсикологічної хімії: Посібник: Харків: Основа, 1997.- 169 с.

18. Бондарь В.С., Баярка С.В., Погосян Е.Г. и др. Токсикологическая химия. Методические рекомендации к лабораторным занятиям. Харьков: Изд-во НФАУ, 2001.- 96 с.
19. Бондарь В.С., Карпушина С.А., Мамина Е.А., Степаненко В.И. Конспект лекций по токсикологической химии для студентов IV курса по специальности «Фармация». Харьков: НФАУ, 2000.- 122 с.
20. Бондарь В.С., Мамина Е.А. Конспект лекций по токсикологической химии для студентов V курса по специальности «Фармация». Харьков: НФАУ 2002.- 112 с.
21. Бондар В.С., Маміна О.О., Карпушина С.А. Хіміко-токсикологічний аналіз. Харків: Вид-во НФАУ 2001.- 84 с.
22. Волкова И.В. Определение хлордиазепоксида (либрива) в моче.- В кн. Первый Всесоюзный съезд судебных медиков (тезисы докладов).- Киев, 1976.- С.534-535.
23. Волкова И.В. Применение метода прямого гидролиза органов для изолирования производных 1,4 –бензодиазепина.- В кн.: Актуальные проблемы фармации. Биологическая доступность лекарственных препаратов. Сб. научн. трудов.- М.,1981.- С.39-40.
24. Волкова И.В. Условия экстрагирования диазепамов. – В кн.:Биофармацевтические аспекты получения и назначения лекарств. Материалы конференции. М., 1971.- С.95-96.
25. Волкова И.В. ,Изотов Б.Н. Идентификация хлордиазепоксида и его производных.- В кн.: Хроматографические и электрофоретические методы исследования биологически активных веществ.- Свердловск, 1976.- С.93-96.
26. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств: Научная.- М., Мысль, 1993. - 272 с.
27. Експрес-аналіз гострих інтоксикацій. Конспект лекцій /В.С Бондар, В.І. Степаненко, О.О. Маміна та ін.- Х.: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2002.- 108 с.

28. Зинакова Е.Д. Вопросы химико-токсикологического исследования бромосодержащих снотворных (обзор литературы).- В кн.: Сб. научных трудов «Определение физиологически активных веществ и их метаболитов в биологических объектах, современные проблемы технологии лекарств».- Издательство 1 ММИ им. И.М.Сеченова.- М.,1978.- С.36-42.
29. Зинакова Е.Д. Химико-токсикологическое исследование глутетимида (ноксирона) :Автореф. дис. канд. фарм. наук, М.,1972.-23 с.
30. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: в - х ч.- М.,Мир,1981.- 1140 с.
31. Коренман И.М. Экстракция в анализе органических веществ.- М.,Химия,1977.- 199 с.
32. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія: Підручник: Пер. з рос.- К.,Вища школа, 1995. - 423 с.
33. Кубрак З.В. Судово-хімічне вивчення етацизину: Автореф. дис. канд. фарм. наук.- Львів, 1998. - 18 с.
34. Луцко П.П. Исследование тиопентала-натрия и тиобарбитала в химико-токсикологическом анализе: Автореф. дис. канд. фарм. наук.- Львов, 1972.-16с.
35. Об определении производных барбитуровой кислоты при химико-токсикологических исследованиях М.Д. Швайкова, А.В. Белова, И.В. Волкова и др.// Методические указания.-М.:1974.-18 с.
36. Основы аналитической токсикологии Р.Дж. Фланаган, Р.А. Брейтуэйт, С.С. Браун и др. –Всемирная организация здравоохранения.- Женева, 1997. - 364с.
37. Позднякова В.Т. Микрористаллический анализ фармацевтических препаратов и ядов.- М.:Медицина,1976.-231 с.
38. Посібник до практичних занять з токсикологічної хімії: Посібник //В.В.Болотов, Е.І.Стадниченко, В.С.Бондар.- Харків:Основа, 1997.- 169 с.

39. Посібник до практичних занять з токсикологічної хімії: Посібник /В.В. Болотов, Е.І. Стадніченко, В.С. Бондар.- Х.: Основа, 1997.- 169 с.
40. Постригань И.Г. Исследование гидрокодона фосфата, промедола и текодина в химико-токсикологическом анализе. Автореферат дис. канд. фарм. наук. - Львов, 1974.-20 с.
41. Родионова Г.М., Изотов Б.Н. Аналитические методы, применяемые для «скрининга» лекарственных соединений, имеющих наибольшее токсикологическое значение.- В кн.: Актуальные проблемы фармации. Биологическая доступность лекарственных препаратов. Сб. научных трудов.-М.,1981.- с.46-48.
42. Родионова Г.М., Изотов Б.Н. Влияние эндогенных оснований, образующихся в процессе гнилостного разложения биологического материала, на хроматографический «скрининг». В кн.: Первый Всесоюзный съезд судебных медиков // Тезисы докладов.-Киев,1976.- с.524.
43. Родионова Г.М., Изотов Б.Н. Исследование хроматографического разделения лекарственных веществ основного характера, имеющих токсикологическое значение. – В кн.: Хроматографические и электрофоретические методы исследования биологически активных веществ.- Свердловск,1976.- с.68-69.
44. Родионова Г.М., Изотов Б.Н. Хроматографический «скрининг» некоторых токсикологически важных лекарственных соединений. В кн.: IV Всесоюзная конференция по аналитической химии органических соединений. Тезисы докладов.-М., Наука,1979.-с.256.
45. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. Москва.: «Анахарис», 2000.- 130 с.
46. Токсикологічна хімія: Конспект лекцій: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акредитації /В.С. Бондар, О.О.

- Маміна, С.А. Кар пушина та ін. –Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки. 2002.- 160 с.
47. Химико-токсикологический анализ. Практикум. Крамаренко В.Ф.- Киев: Вища школа. Головное издательство, 1982.-272 с.
 48. Хирц Ж. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных средств. – М.: Медицина,1975.- 272 с.
 49. Шаповалова В.А., Шаповалов В.В. Справочник по правовой и судебной фармации.- Харьков: Торсинг, 1997.- 656 с.
 50. Шаршунова М., Шварц Б., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2- х ч.- М., Мир,1980.-624 с.
 51. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия: Учебник М., Медицина, 1975.-376 с.
 52. Щербина О.И. Судебно-химическое исследование этаминала-натрия и гексабарбитала: Автореф. дис. канд. фарм. наук. - Львов,1973.- 18 с.
 53. Anggard E. Use of drug analysis in treatment programs for morphine dependence/ - Z K B – Simposium Moscou.- 1975 – 402 p
 54. Aquirell S. Determination of cannabinoids in biological fluids LZB – Symposium – Moscow,1956.-364.
 55. Clarke E. G.C. Isolation and identification of drugs. – London: The pharm.press. 1971.- 870 p.
 56. Handbook of Analytical Toxicology. - Cleveland, 1969. -1075 p.
 57. Randall C. Baselt. Disposition of toxic drugs and chemicals in man.- Fifth edition. Chemical toxicology institute. Foster city, California. 2000.- 920 p.
 58. Sanshine I. Methodology for analytical toxicology. - CRC Press,- p.391-467.
 59. Trunell S. Thin – lanner chromatographic procedure for the detection, isolation and identification of basic psychotropic drugs in urine. - of chromatography, 1977.- 130.- p. 209-228

