

locks for the purpose of their disclosure. The descriptions and illustrations of comparison of the detected traces with native and selected keys, which were used to open the locks investigated are given. Similarly, the article describes the algorithm of conducting similar studies and the approach to integrated assessment, as the traces themselves on the details of the lock mechanism, and the native keys, which created the operational traces on the details of the locks. The necessity of carrying out the stage of comparative research, determination of the mechanism of formation of traces and the necessary and sufficient complexes of signs of disclosing a lever lock with a selection key are determined. It is indicated the possibility of establishing a specific non-native key, which opened the investigated lock.

According to the results of the analysis, the recommendations for a comprehensive expert approach to the assessment of the characteristics that are reflected in the traces revealed in the research objects.

УДК 343.98

**Ф. Н. Кахановский**

**заведующий отделением судебно-медицинской токсикологии**

*Государственное учреждение*

*«Главное бюро судебно-медицинской экспертизы МОЗ України»*

**О. А. Посильский**

**кандидат химических наук,  
заведующий отделом**

*Киевский научно-исследовательский институт судебных  
экспертиз Министерства юстиции Украины*

**ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ СМЕШАННЫЕ ОПИОИДЫ И НОВЫЙ  
АНАЛОГ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ  
(ПРЕГАБАЛИН (PGB))**

*«... Наука не есть нечто очевидное; не является она и "фабрикой фактов», производящей комплексные данные. Наука есть систематический подход к знаниям о материальном мире, развивающийся посредством исключения того, что не является истинным».*

*(Т. Л. Гвидотти, Наука дает свидетельские показания).*

**Ключевые слова:** *опиоиды, налбуфин, налоксон, прегабалин, хроматография в тонком слое сорбента, спектрофотометрия, хромато-масс-спектрометрия.*

---

---

Отличительной чертой современного оборота наркотиков является расширение их ассортимента, поскольку появляются многочисленные легальные лекарственные средства (опиоиды,

опиоидные анальгетики), обладающие побочными действиями (наркотическим, психотропным) при использовании в больших дозах. Кроме того, увеличивается их количество в виде нелегального оборота.

Опиоиды представляют собой класс препаратов разнообразной химической структуры. Под опиоидными анальгетиками, обычно понимают все естественные и полусинтетические производные алкалоидов, а также синтетические препараты, имитирующие действие морфина.

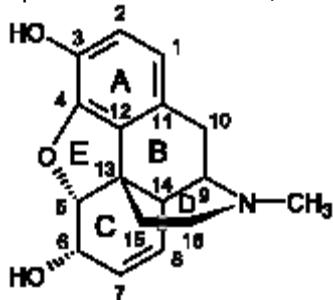
К числу опиоидов относятся естественные и синтетические опиоиды:

- агонисты – лек. средство, имеющее сродство к клеточным рецепторам и стимулирующие физиологическую их активность (морфин, героин, гидроморфон, оксиморфон, метадон, меперидин, фентанил, алфентанил, суфентанил, ремифентанил, леворфанол, оксикодон и др.);

- антагонисты – агенты снимающие или ослабляющие фармакологическое действие другого агента (налоксон, налтрексон, налмефен и др.);

- смешанные агонисты–антагонисты – налбуфин, налорфин, бупренорфин, буторфанол, пентазоцин и др.);

По химическому строению опиоиды относятся к фенантренам – фенантренами или 4,5 $\alpha$ -эпоксиморфинами называют группу природных и полусинтетических опиоидов (опиатов), близких по структуре к морфину[11, 12]. Важнейшими структурными элементами морфина и других фенантrenoвых опиоидов являются ароматическое кольцо А и пиперидиновое кольцо D[9].



В последнее время все чаще стали появляться случаи немедицинского использования лекарственных препаратов таких опиоидов, как налбуфин, налоксон, а также и прегабалина.

*Налбуфин* (Nalbuphine) – Синонимы. Azerty; Bufigen; Bufilem; Intapan; Nalbu; Nubain.

$C_{21}H_{27}NO_4=357.4$ ; (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-17-(Cyclo-butylmethyl)-4,5-epoxymorphinan-3,6,14-triol. Hydrochloride Synonym. EN-2234A

Nalbuphine Hydrochloride  
 $C_{21}H_{27}NO_4, HCl=393.9$

По химической структуре налбуфин (рис.1) близок к морфину (рис.2), однако характерной особенностью молекулы налбуфина является наличие вместо метильной группы (-CH<sub>3</sub>) при атоме азота метилциклобутильного радикала.

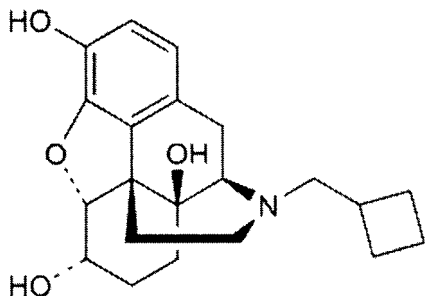


Рис.1. Налбуфин

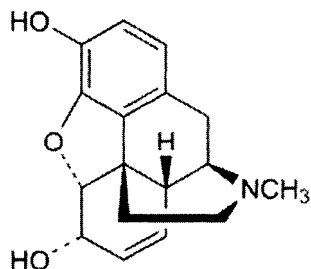


Рис.2. Морфин

**Фармакологическое действие:** Налбуфин является полусинтетическим смешанным опиоидным агонист-антагонистом, близким по своей химической структуре оксиморфону и налксону. Биологическое действие оказывает только 10% препарата. При в/м введении налбуфин вызывает обезбоживание, вполне сравнимое с действием морфина (соотношение действия 1:1). При повышении дозы сверх 0,45 мг/кг обезболивающее действие не усиливается, угнетение дыхания не усугубляется. Пик концентрации в плазме наблюдается через 30 мин – 1 час после внутримышечного введения. Время наступления обезболивания и его продолжительность такие же, как и у морфина. Время полувыведения налбуфина 3-6 часов. Метаболизируется в печени, основным продуктом метаболизма является неактивный глюкуронид. Метаболиты выделяются с желчью в кишечник. С мочой выделяется в незначительных количествах.

Налбуфин нарушает межнейрональную передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС. Воздействуя на высшие отделы головного мозга, изменяет эмоциональную окраску боли. Тормозит условные рефлексы, оказывает седативное действие. При в/в введении эффект развивается через 2-3 мин, при п/к или в/м – через 10-15 мин. Максимальный эффект – через 30-60 мин, продолжительность действия при отсутствии толерантности при п/к или в/м введении – 3-6 ч, в/в введении – 3-4 ч. Взаимодействие: Усиливает угнетающее действие на ЦНС и дыхание ЛС для общей анестезии, снотворных и антигистаминных ЛС с центральным компонентом действия, анксиолитических, антипсихотических, антидепрессивных ЛС, миорелаксантов. Этанол усиливает угнетающее действие налбуфина на ЦНС.

Этот препарат также способен ускорять развитие симптомов отмены у лиц с физической зависимостью от опиоидов. Седативный эффект относится к наиболее частым проявлениям побочного действия налбуфина, наблюдающегося у 33 % пациентов.

Физико – химические методы исследования: температура плавления – около 231°C.

### Хроматография в тонком слое сорбента

Системы хроматографирования	Rf
1.Этилацетат : метанол : 25% р-р аммиака (85:10:5)	0,34
2.Метанол	0,58
3.Хлороформ : этанол (9:1)	0,19
4.Хлороформ : метанол : пропионовая кислота (72:18:10)	0,20

Спектрофотометрия (рис. 3): Максимум поглощения в кислом растворе –284 nm ( $A_{1}^{1}=46b$ ); в щелочном растворе –297 nm.

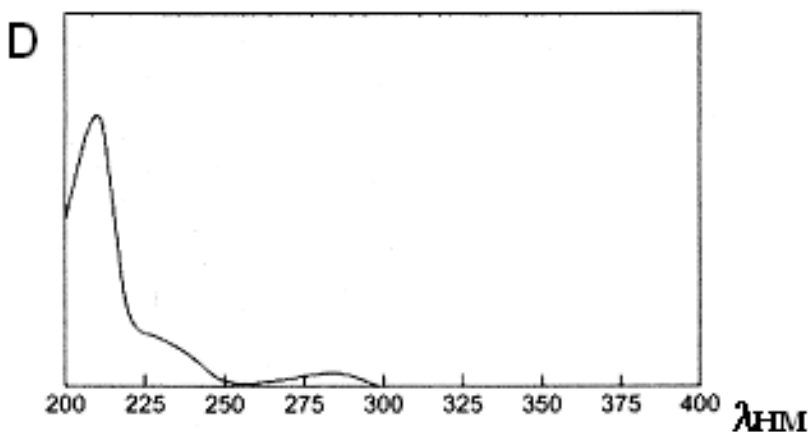


Рис. 3. УФ – спектр налбуфина

Инфракрасная спектрометрия – основные пики 970, 1080, 1033, 1060, 1115, 1495  $cm^{-1}$ .

Масс-спектрометрия (рис.4) – основные ионы m/z: 302; 303; 41; 357; 115; 55; 284;147; 42;56.

Налоксон –  $C_{19}H_{21}NO_4=327.4$  (лат. Naloxonium, (Бальфа)-4,5-эпокси-3,14-дигидрокси-17-(2-пропенил)морфинан-6-он, в виде гидрохлорида) – антагонист опиоидных рецепторов.

По химической структуре налоксон (рис.5) близок к налорфину (рис.6), при атоме азота он также содержит аллильный радикал и отличается главным образом наличием оксо (=O) заместителя вместо гидроксила (-OH) в положении 14.

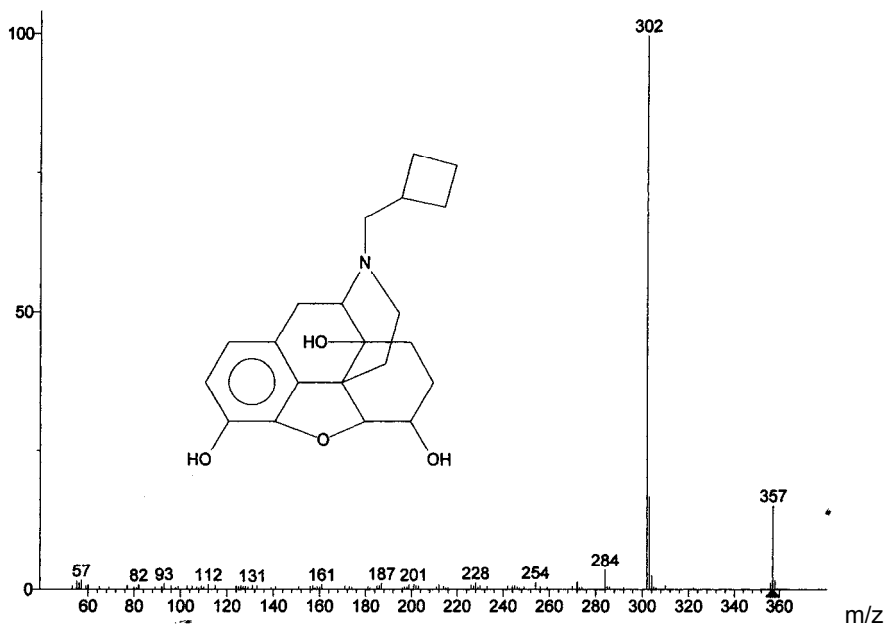


Рис. 4. Масс-спектр налбуфина

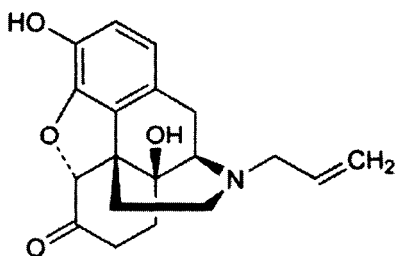


Рис. 5. Налоксон

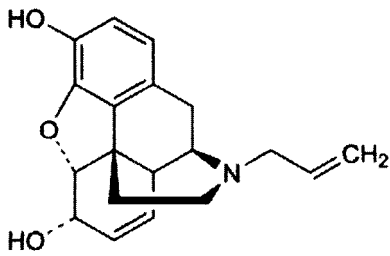


Рис. 6. Налорфин

Фармакологічно налоксон відрізняється тим, що є «чистим» опіоїдним антагоністом, позбавленим морфіноподібною активністю. Дієє він по типу конкурентного антагонізму, блокуює зв'язування агоністів або витісняє їх з опіоїдних рецепторів. Найбільше спорідненість налоксон має до  $\mu$ -рецепторів і менше до  $\kappa$ - і  $\delta$ -опіоїдних рецепторів. В великих дозах препарат може давати невеликий агоністический ефект, не маючий, однак, практичного значення.

Налоксон значно знижує або купірує ефекти наркотических анальгетиків (агоністів або агоністів-антагоністів), в т.ч. буторфанолу,

налбуфина, пентазоцина, фентанила. Уменьшает гипотензивное действие клонидина.

Физико – химические методы исследования: температура плавления налоксона – около 177°-180° С. Налоксон растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

#### Хроматография в тонком слое сорбента

Системы хроматографирования	Rf
1. Метанол : 25% раствор гидроксида аммония (100:1,5)	0,65
2. Хлороформ : метанол (90:10)	0,66
3. Этилацетат : метанол : 25% раствор гидроксида аммония ((85:10:5)	0,47
4. Ацетон	0,63
5. Метанол	0,74
6. Хлороформ : этанол (90:10)	0,58
7. Хлороформ : этанол : пропионовая кислота (72:18:10)	0,45

Для проявления хроматографических пластин применяют кислый йодплатинат.

Спектрофотометрия (рис.7): Максимум поглощения в кислом растворе –281 нм;

D

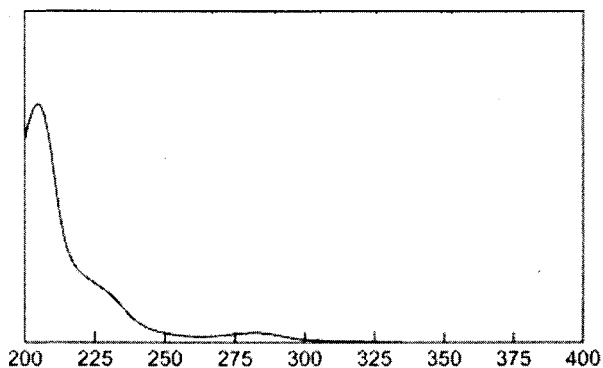


Рис.7. спектр налоксона

Налоксона гидрохлорид – белый или почти белый порошок, растворим в воде, разбавленных кислотах и концентрированных щелочах, плохо растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Константа диссоциации  $pK_a$  7.9. Температура плавления: 200°–205° С.

Цветные тесты: р-в Фолина – Чиокальто – голубое окрашивание; Либермана тест – черное; Манделина тест – фиолетовый переходящий в коричневый; Марки тест – коричневый переходящий в фиолетовый.

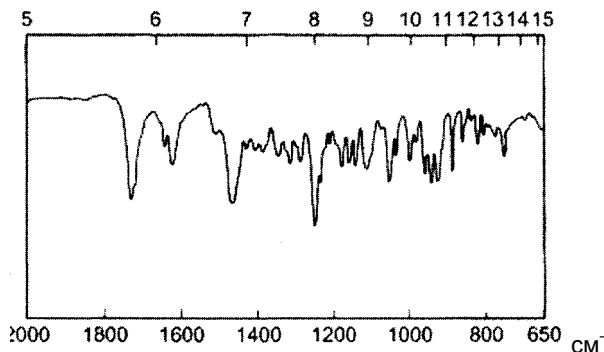


Рис.8. ИК – спектр налоксона

Инфракрасная спектрометрия (рис.8) – основные пики: 1244, 1728, 940, 1230, 922, 1050  $\text{cm}^{-1}$  (KBr disk).

Масс – спектрометрия (рис.9) – основные ионы  $m/z$ : 327, 328, 41, 242, 286, 96, 229, 70.

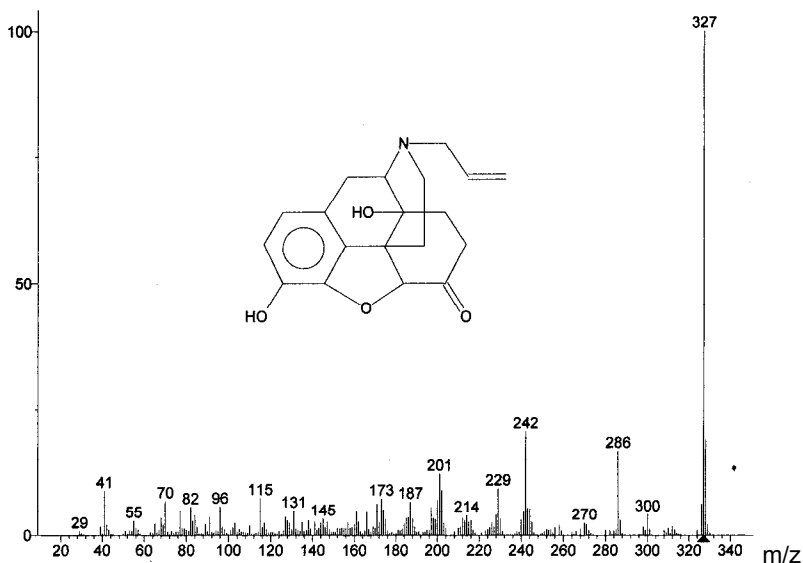
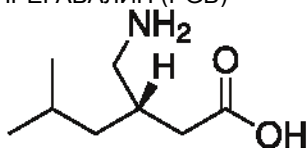


Рис.9. Масс-спектр налоксона

ПРЕГАБАЛИН (PGB)



(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>; М.м. = 159.

Совсем недавно в США и Европе был зарегистрирован новый препарат фирмы Pfizer – прегабалин (ЛИРИКА). Это лекарство является продолжением разработок в направлении специфических препаратов, действующих независимо от этиологии на центральные и периферические механизмы нейропатической боли и обеспечивает высокую эффективность в купировании нейропатического болевого синдрома. Действующим веществом является прегабалин – аналог гамма-аминомасляной кислоты – (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid. Препарат не связывается с белками плазмы. Прегабалин практически не подвергается метаболизму, выводится в основном почками в неизмененном виде. Средний период полувыведения составляет 6,3 часа.

Этот лекарственный препарат имеет ряд побочных эффектов, которые используют с немедицинской целью – эйфория, галлюцинации, необычные сновидения, увеличение либидо. Прегабалин может усилить эффекты этанола и производных бензодиазепина – лоразепама.

Масс-спектрметрия (рис.10) – основные ионы m/z: 41; 43; 56; 55; 42; 84; 44; 70; 69; 141.

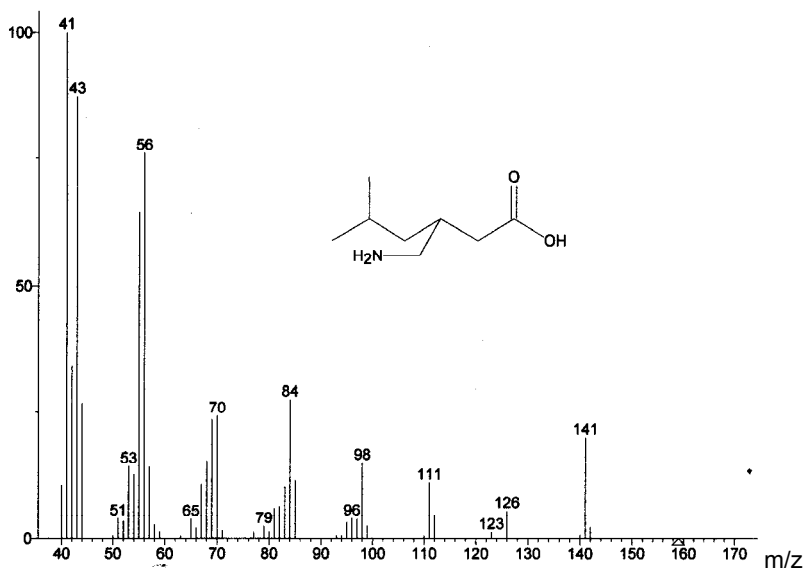


Рис.10. Мас-спектр прегабалина



Основное назначение данной статьи состоит в том, чтобы повысить осведомленность следователей, экспертов о возможности использования некоторых лекарственных средств в немедицинских целях.

#### Перелік посилань

1. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: The pharm. Press, 2005.

2. *Компендиум 2010 – лекарственные препараты* / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. Київ, 2010. 1456 с.

### НАПІВСИНТЕТИЧНІ ЗМІШАНІ ОПІОЇДИ ТА НОВИЙ АНАЛОГ ГАМА-АМІНОМАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ (ПРЕГАБАЛІН (PGB))

Ф. М. Кахановський

О. О. Посільський

Відмінною рисою сучасного обороту наркотиків є розширення їх асортименту, оскільки з'являються багаточисельні легальні лікарські засоби (опіоїди, опіодні анальгетики) побічної дії (наркотичні, психотропні) при використанні у великих дозах. Крім того, збільшується їх кількість у вигляді нелегального обороту.

Опіоїди представляють собою клас препаратів різноманітної хімічної структури. Під опіодними анальгетиками зазвичай розуміють всі натуральні і напівсинтетичні похідні алкалоїдів, а також синтетичні препарати, що імітують дію морфіну.

Останнім часом все частіше стали з'являтися випадки немедицинного використання лікарських препаратів таких опіодів, як налбуфін, налоксон, а також і прегабаліну.

Зовсім недавно у США і Європі був зареєстрований новий препарат фірми Pfizer – прегабалін (ЛІРИКА). Це лікарство є продовженням розробок за напрямком специфічних препаратів, що діють незалежно від етімології на центральні і периферійні механізми нейропатичного болю і забезпечують високу ефективність купірування нейропатичного болювого синдрому.

Основне призначення даної статті у тому, що б підвищити обізнаність слідчих, експертів про можливості використання деяких лікарських засобів у немедицинних цілях.

## **SEMI-SYNTHETIC MIXED OPIOIDS AND A NEW ANALOGUE OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (PREGABALIN (PGB))**

**F. Kakhanovskyi  
O. Posilskyi**

A distinctive feature of the current drug trafficking is the expansion of their range, as numerous legal medicines (opioids, opioid analgesics) of side effects (narcotic, psychotropic) appear when used in large doses. In addition, their number increases in the form of illegal turnover.

Opioids are a class of drugs of different chemical structure. In opioid analgesics are usually understood all natural and semi-synthetic derivatives of alkaloids, as well as synthetic drugs simulating the effect of morphine.

Recently, cases of non-medical use of drugs of such opioids as nalbuphine, naloxone, and also pregabalin have become more frequent.

Quite recently a new drug of Pfizer Company – pregabalin (LYRICA) has been registered in the USA and Europe. This drug is a continuation of the development of specific drugs that act independently of the etymology of the central and peripheral mechanisms of neuropathic pain and provide high efficiency of relief of neuropathic pain syndrome.

The main purpose of this article is to raise the awareness of investigators, experts about the possibility of using certain medicines for non-medical purposes.