



**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

# **Скрининг и подтверждение стратегии в посмертных токсикология**

Роберт Kronstrand

Национальный совет по вопросам судебной медицины

Linköping, ШВЕЦИЯ

ВИРТУАЛЬНЫЕ / ONLINE СИМПОЗИУМ: СОВРЕМЕННЫЕ  
ТЕНДЕНЦИИ В СУДЕБНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

22-24 мая, 2018



**RÄTTSMEDICINALVERKET**

NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

## Кто я?

- Закончил 1989 в аналитической химии
- Стали судебная токсикология 1990
- PhD в человеческой токсикологии 2001
- Docent в судебной токсикологии 2007
- Профессор в области судебной токсикологии 2017 года



**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

# Это обучение

## цели

- признать преимущества и недостатки различных методов и методик
- оценить и выбрать соответствующую методику для анализа лекарственных средств в случаях посмертных
- стратегии дизайна для успешной проверки и подтверждения



**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

# стратегии скрининга



## Иммуно анализа платформы

- Гомогенные тесты
  - EMIT, CEDIA ...
- Гетерогенные анализы
  - РИА, ИФА ...



## Хроматографические платформы

- ГХ-НДП
- ЖХ-УФ
- ГХ-МС
- ЖХ-МС / МС
- LC-TOF
- LC-QTOF



**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

# стратегии подтверждения



# Разъяснение иммуноанализа

- Охватывает аналитов, которые перекрестно реагируют с иммуноанализа





# Фармакология основе

- Соединения с подобными эффектами
  - Опиаты
  - Успокоительные



# Химия на основе

- Соединения с аналогичными свойствами
  - экстракция
  - хроматография
  - обнаружение



## Преобладание на основе

- Соединения, которые происходят вместе или которые широко распространены
  - Амфетамин и карбокси-THC мочи

# Кач или Quant?

- случай
  - Homicide, суицид, несчастный случай, *ИНТОКС*
- матрица
  - Мозг, кровь, моча, печень, волосы
- Соединение
  - Маркеры, лекарства, DOA, NPS



**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

## обсуждение

*Journal of Analytical Toxicology*, 2016;40:318–320

doi: 10.1093/jat/bkw013

Advance Access Publication Date: 13 March 2016

Letter to the Editor

OXFORD

---

Letter to the Editor

### **To Measure or Not to Measure? That is the NPS Question**

Dimitri Gerostamoulos<sup>1,2,\*</sup>, Simon Elliott<sup>3</sup>, H. Chip Walls<sup>4</sup>, Frank T. Peters<sup>5</sup>, Matthew Lynch<sup>1,2</sup>,  
and Olaf H. Drummer<sup>1,2</sup>



**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

**Качественное подтверждение**



**RÄTTSMEDICINALVERKET**

NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

# Метод характеристик

- Простая подготовка
- LLE
- Короткое время выполнения
- <10 мин
- Высокая чувствительность
- Суб-нг ПКО
- Высокая селективность
- Q-TOF



## Базовые приготовления

- 1,0 г крови + 500 мкл 1 М Трис-буфер, pH 10,2
- 3 мл диэтилового эфира
- Извлечение и центрифуга
- Замораживание ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) в течение 15 минут, переливать
- Упаривает ( $40^{\circ}\text{C}$ , N 2)
- Развести в 100 мкл метанола
- Вводят 5 мкл

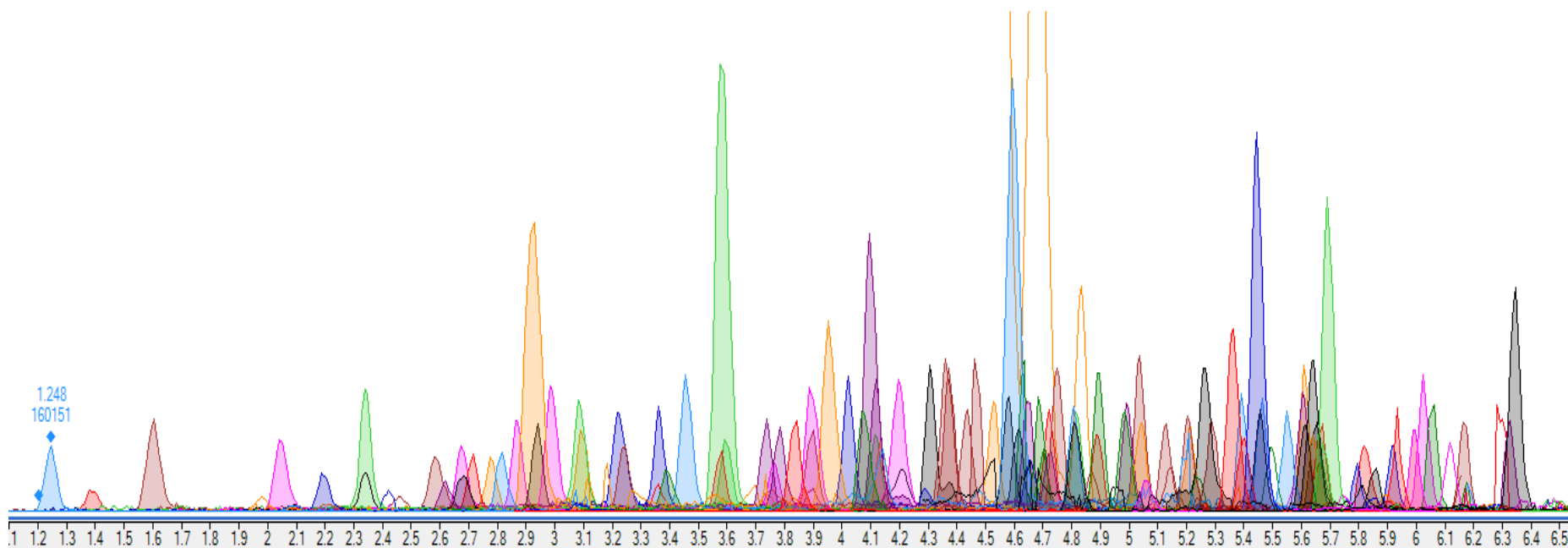


# хроматография

- Компания Agilent 1290 + бесконечность Agilent 6550 Q-TOF
- УМС-Triart C18, 2,0 x 50 мм, 1,9 мкм (C18)
- Мобильная фаза А 0,05% HfO в 10 мМ  
формиата аммония
- Мобильная фаза В метанол
- 0,75 мл / мин, градиент хроматографии (60 & deg; C)  
8,5 мин / УЗД

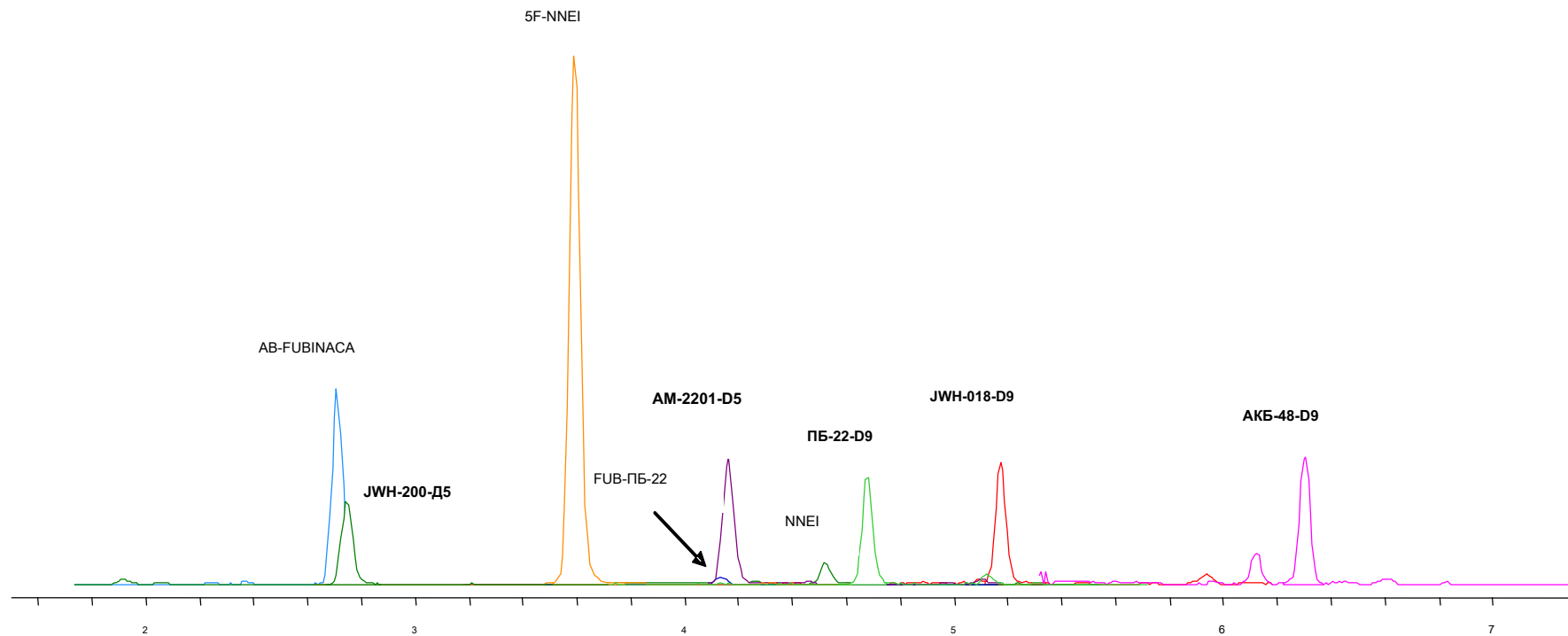


# хроматография





## Клинический пример





**RÄTTSMEDICINALVERKET**

NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

## стратегия приобретения

- Все данные MS приобрели
- Данные MS / MS из списка м / г
  - Предпочтительный список, содержащий параметры ACQ

Mass

Precursor ion:

Tolerance:

200

ppm

☒mDa

Ion polarity:

(Any)

Ionization mode:

(Any)

Collision energy

Tolerance:

2.0

eV

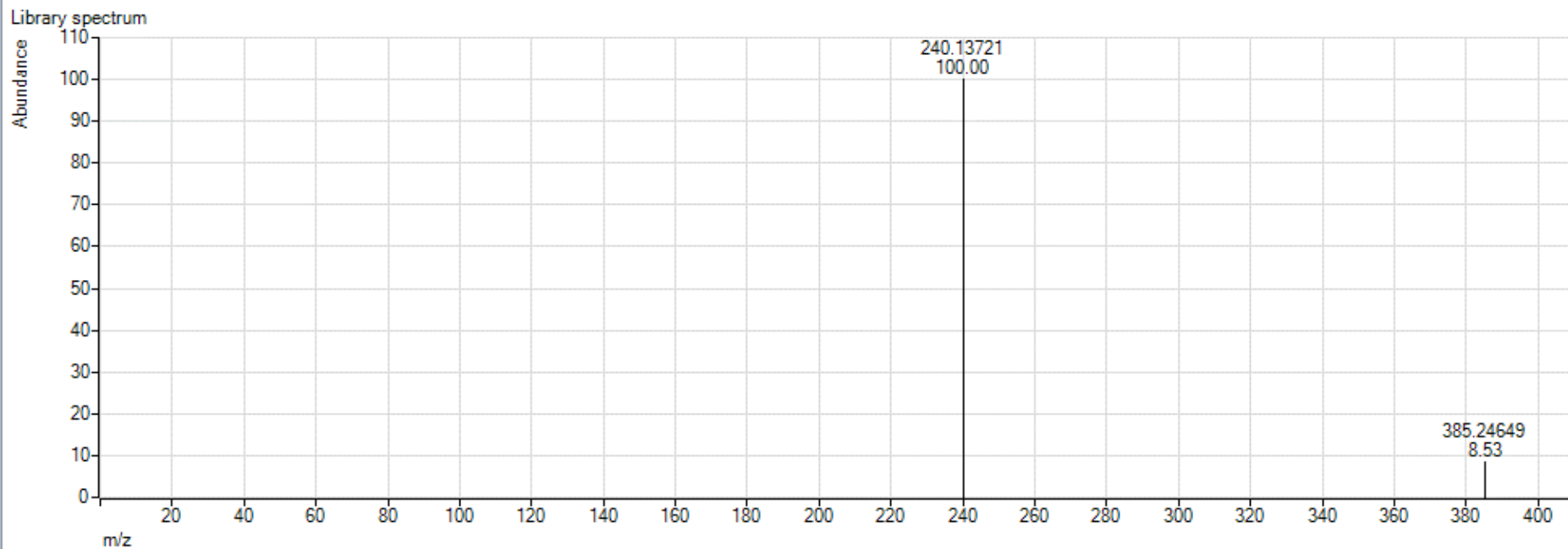
# стратегия приобретения

Spectra for compound: MMB-CHMINACA

	Compound Name	Ion Species	Precursor Ion	CE (V)	Polarity	Ionization	Instrument
▶	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	10	Positive	ESI	QTOF
	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	20	Positive	ESI	QTOF
	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	40	Positive	ESI	QTOF

Graphic

Mass List



Single Search

Batch Search

Batch Summary

Edit Compounds

Spectral Search

Browse Spectra

Edit Spectra

Mass

Precursor ion:

Ion polarity:

(Any)

Tolerance:

200

☐

ppm

☒

mDa

Ionization mode:

(Any)

Collision energy

Tolerance:

2.0

eV

# стратегия приобретения

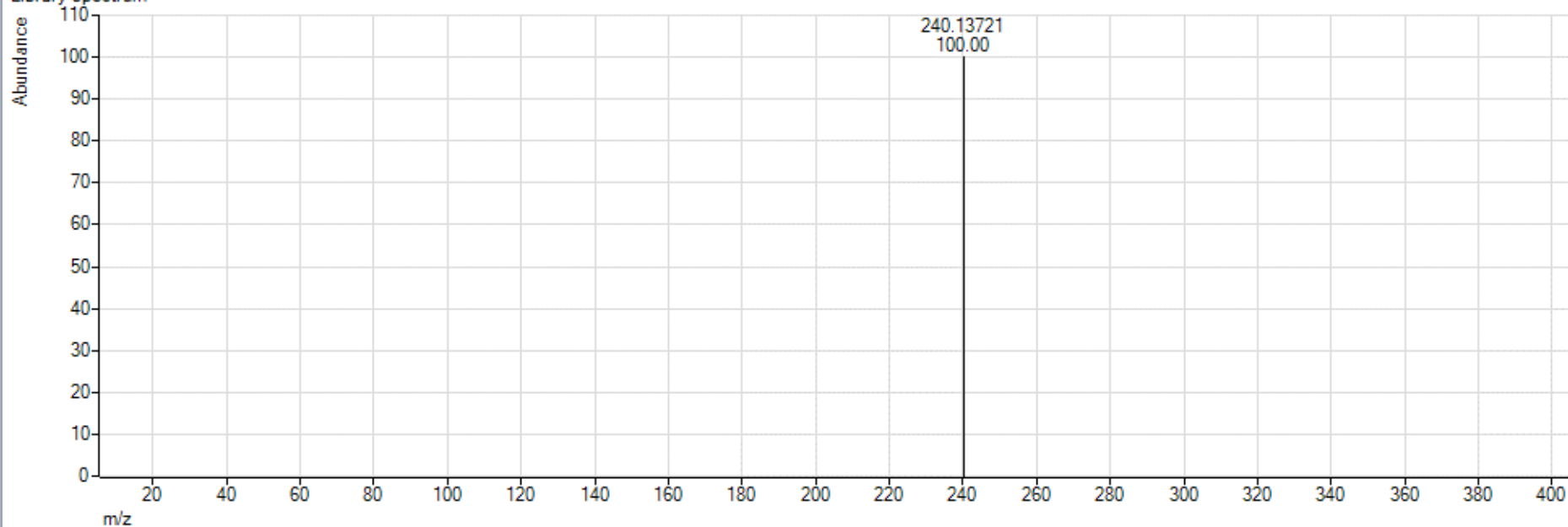
Spectra for compound: MMB-CHMINACA

	Compound Name	Ion Species	Precursor Ion	CE (V)	Polarity	Ionization	Instrument
	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	10	Positive	ESI	QTOF
▶	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	20	Positive	ESI	QTOF
	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	40	Positive	ESI	QTOF

Graphic

Mass List

Library spectrum



Single Search

Batch Search

Batch Summary

Edit Compounds

Spectral Search

Browse Spectra

Edit Spectra

Mass

Precursor ion: Tolerance:  ☐ ppm ☒ mDaIon polarity: Ionization mode: 

Collision energy

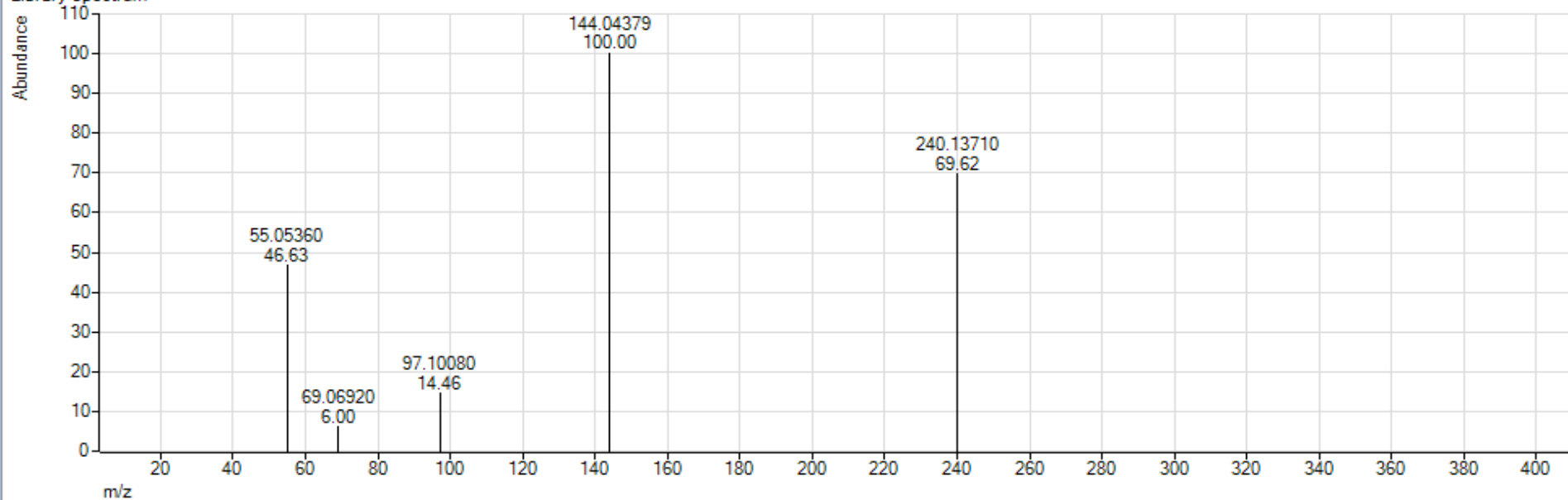
Tolerance:  eV

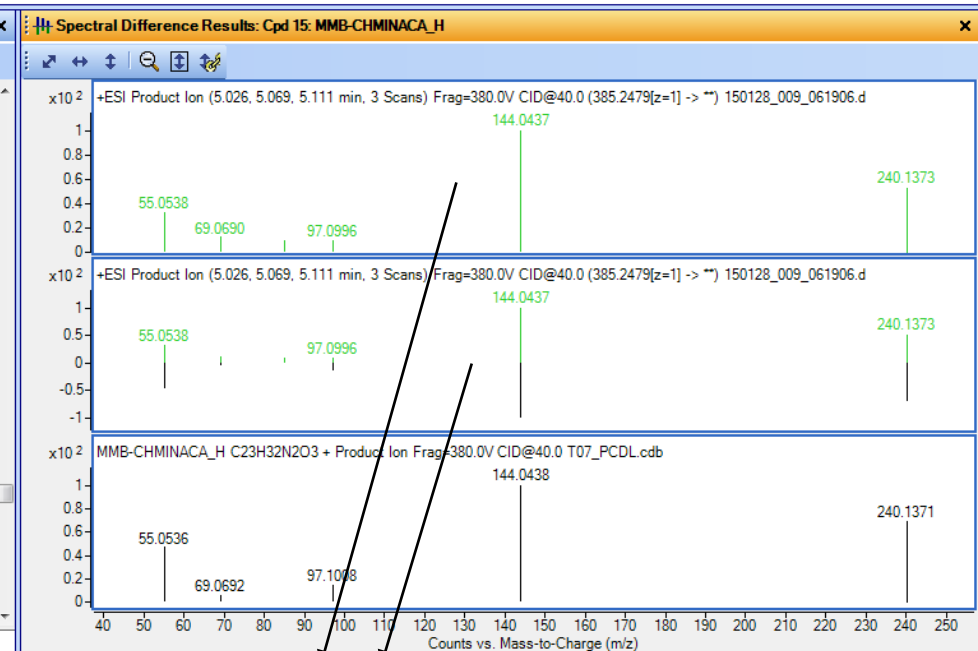
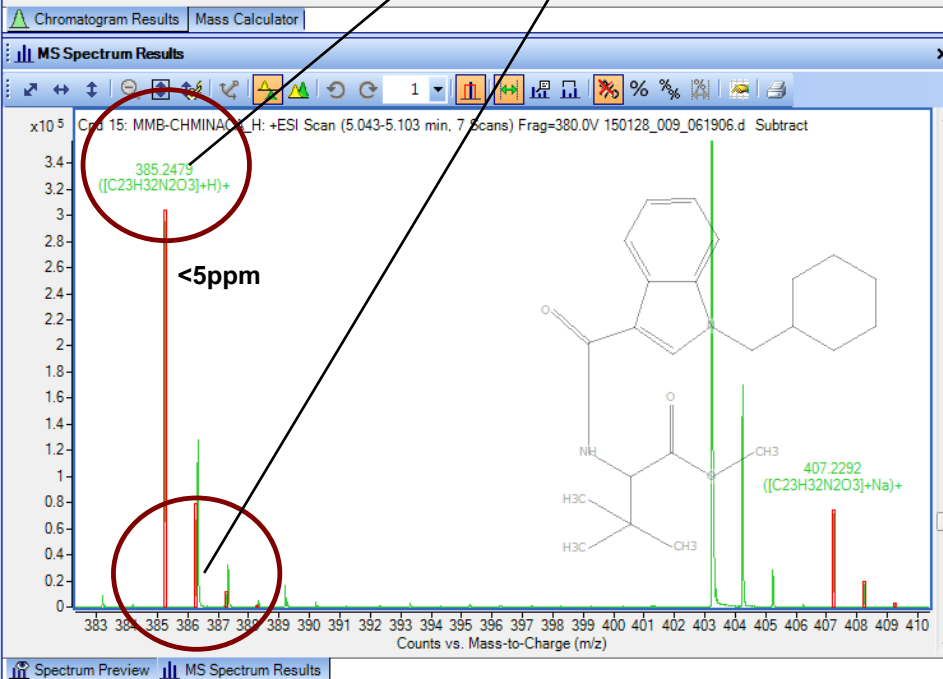
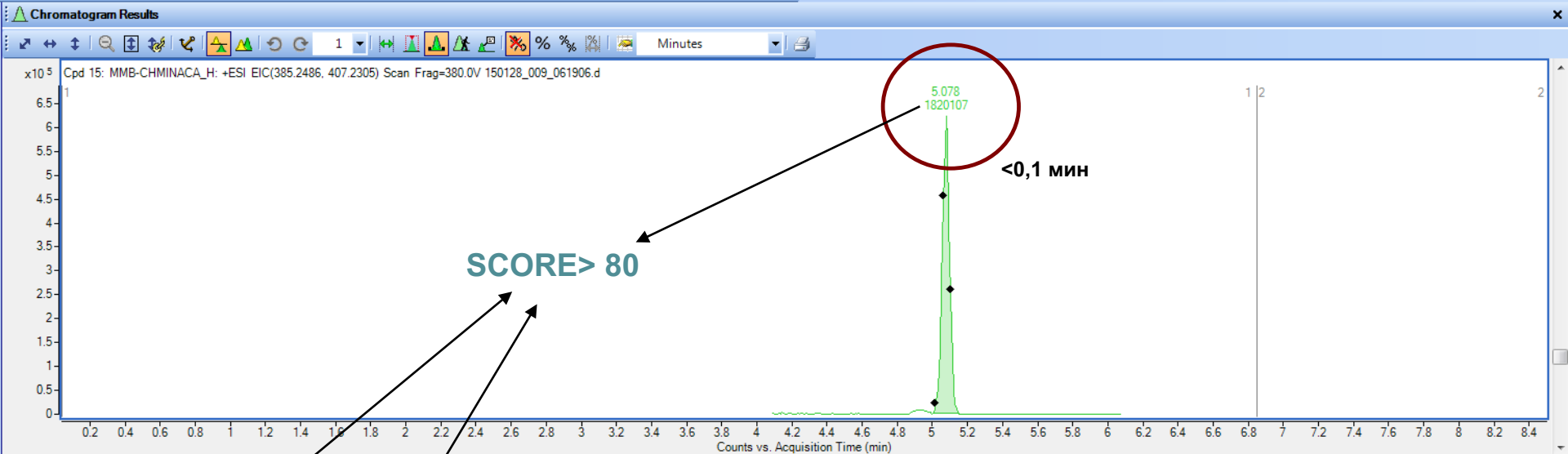
## Spectra for compound: MMB-CHMINACA

	Compound Name	Ion Species	Precursor Ion	CE (V)	Polarity	Ionization	Instrument
	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	10	Positive	ESI	QTOF
	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	20	Positive	ESI	QTOF
▶	MMB-CHMINACA	(M+H)+	385.24860	40	Positive	ESI	QTOF

Graphic ☒ Mass List

Library spectrum





**SCORE > 80**



## Установление пороговых значений

- Отрицательная донорская кровь ( $n = 5$ )
  - 200 пг / г
  - 100 пг / г
  - 50 пг / г
- параметры
  - Время удерживания, масса точность, площадь,  
МС-счет, МС / МС-оценка



## Случаи первые 9 месяцев (% - поз)

• Преступления с наркотиками Petty	• 773	(19%)
• DUID	• 924	(12%)
• после смерти	• 211	(13%)
• Насильственные преступления	• 44	(5%)
• уголовное судопроизводство	• 32	(66%)
• Другие	• 18	(6%)



## Выводы 9 месяцев

• AB-FUBINACA	• 146
• MMB-CHMINACA	• 93
• THJ-018	• 47
• AB-CHMINACA	• 30
• FUB-A-48	• 20
• 5F-ПБ-22	• 20
• AB-PINACA	• 16
• 5F-A-48	• 16
• FUBIMINA	• 15

**И 22 других каннабиноиды**



# Резюме

- чувствительный
  - Пороги ниже *10-проценти*ли
- гибкий
  - Успешно обновлен



**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

## **Количественное подтверждение**



## Интерпретация помощь

- Несколько матриц
  - Кровь, моча, волосы
- Несколько аналитов
  - Родительские соединения, метаболиты, продукты деградации
    - Отношения в крови
    - Отношения в моче



## Токсичные или летальные концентрации?

**Table 2**

Comparison between poisonings and other causes of death: median (range) drug concentrations in blood in the age group of 14–44 years in Finland 2000–2008.

	Fatal poisonings	Other causes of death
Codeine, mg/l	1.4 ↑↑ (0.02–34)	0.09 (0.02–6.9)
Morphine, mg/l	0.07 (0.02–2.5)	0.07 (0.02–1.6)
Codeine/morphine	22.5 ↑↑ (0.5–850)	5.9 (0.3–275)
Tramadol, mg/l	5.3 ↑↑ (0.3–140)	0.6 (0.1–25)
O-desmethyltramadol, mg/l	0.8 ↑↑ (0–4.9)	0.2 (0–3.9)
Tramadol/O-desmethyltramadol	7.7 (2.0–300)	6.4 (1.1–47)
Methadone, mg/l	0.35 (0.07–2.0)	0.30 (0.06–1.9)
Buprenorphine, µg/l <sup>a</sup>	1.4 ↑ (0.2–100)	1.2 (0.002–74)
Norbuprenorphine, µg/l <sup>a</sup>	0.8 ↓ (0.2–89)	1.3 (0.1–200)
Buprenorphine/norbuprenorphine <sup>a</sup>	1.8 ↑↑ (0.1–18)	0.86 (0.01–33)

↑ Significantly higher concentration,  $p < 0.05$ .

↑↑ Significantly higher concentration,  $p < 0.001$ .



## пациенты соотношения Norbup / BUP

Table IV. Urine Concentrations of Buprenorphine and Norbuprenorphine, Daily Dose, and Creatinine Concentrations from 16 Patients Under Ongoing Subutex Treatment for Heroin Dependence

Patient	BUP (µg/L)	NorBUP (µg/L)	Daily Dose (mg)	Creatinine (g/L)	BUP/ Creatinine (µg/g)	NorBUP/ Creatinine (µg/g)
1	36	48	1	0.6	60	80
2	40	142	6	0.5	80	284
3	174	690	8	1.7	102	406
4	543	1510	8	2.8	194	539
5	87	473	10	0.7	124	676
6	52	274	12	0.5	104	548
7	61	60	12	0.8	76	75
8	538	2050	12	2.4	224	854
9	72	559	12	0.9	80	621
10	222	611	14	1.6	139	382
11	537	1020	14	2.1	256	486
12	45	265	16	0.6	75	442
13	35	204	16	0.6	58	340
14	31	116	16	0.2	155	580
15	433	646	24	0.5	866	1290
16	1080	1700	32	1.5	720	1130

## Analysis of Buprenorphine, Norbuprenorphine, and Their Glucuronides in Urine by Liquid Chromatography–Mass Spectrometry

Journal of Analytical Toxicology, Vol. 27, October 2003

Robert Kronstrand\*, Tor G. Seldén, and Martin Josefsson

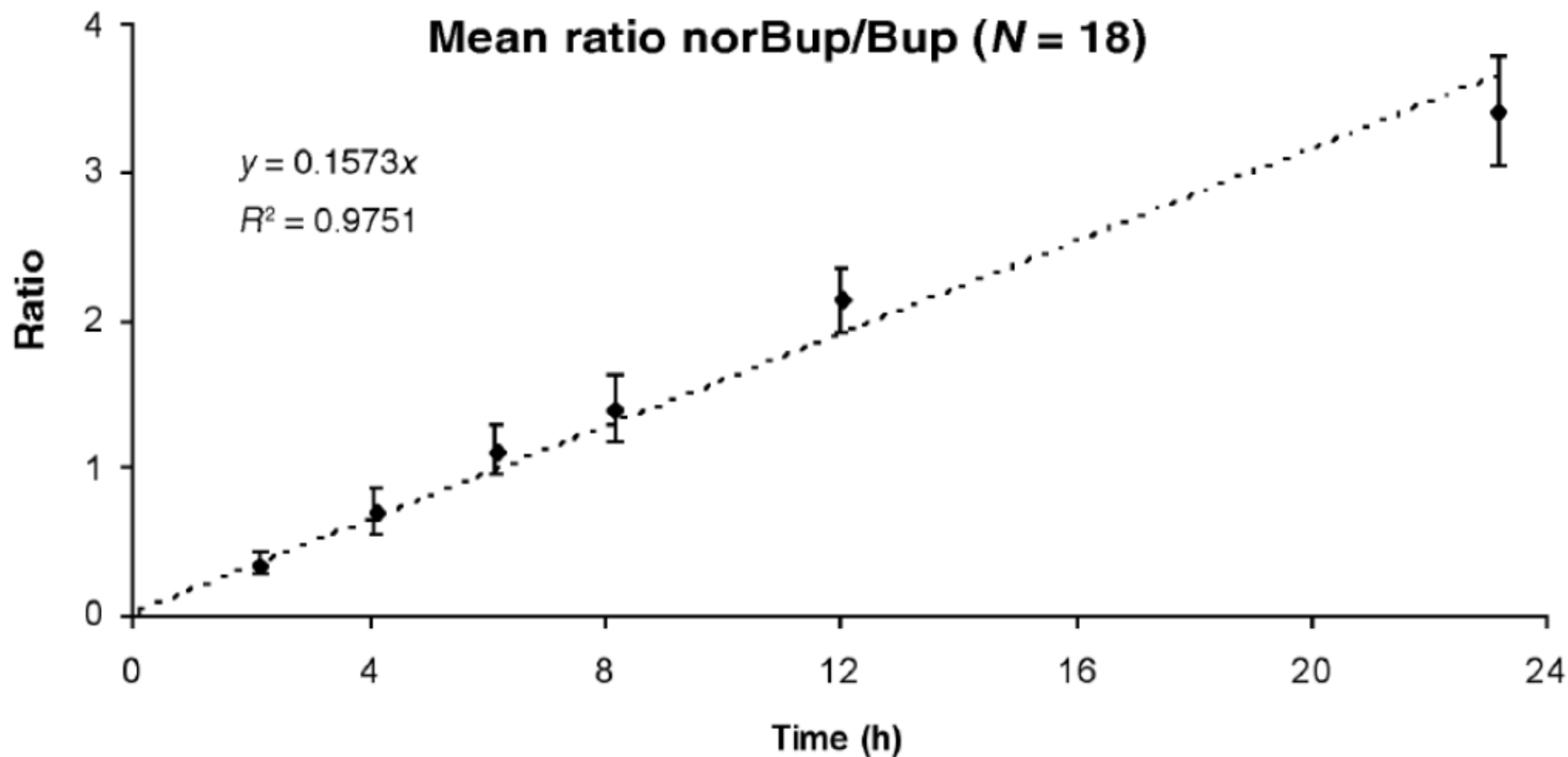
National Board of Forensic Medicine, Department of Forensic Chemistry, University Hospital, SE-581 85 Linköping, Sweden

Среднее соотношение = 3,6





## Соотношения после однократного приема



Kronstrand R, Нистром я, Андерссон М, Гуннарссон л, Hägg S, Йозефссон М, Ahlner J. раз Мочевой обнаружения и метаболит / исходное соединение коэффициенты после однократной дозы бупренорфина. J Анал Toxicol. 2008 Oct; 32 (8): 586-93.



## Пример мочи бупренорфина

	Бедренная крови	урина	стекловидный
бупренорфин	1,8 нг / г	0,18 мкг / мл	
Norbuprenorphine 1,1 нг / г		0,01 мкг / мл	
амфетамин	0,15 мкг / г		
глюкоза			0,2 мМ
Спирт этиловый	0,85 ‰	1,50 ‰	



## Пример волос метадон

	Fem Моча крови		Волосы S1	S2 волос	S3 волос
Метадон	0,40		-	0,10	0,28
бупренорфин 0,5		0.02	-	-	-
Norbup	0.6	0,08	-	-	-
7-aminoclo	0.02		0,034	0,011	-
Alprazolam	0.03		0,029	0,027	0,087
Зопиклон	-		0,18	0,051	0,034
Фентанил	-		-	0,030	0,022

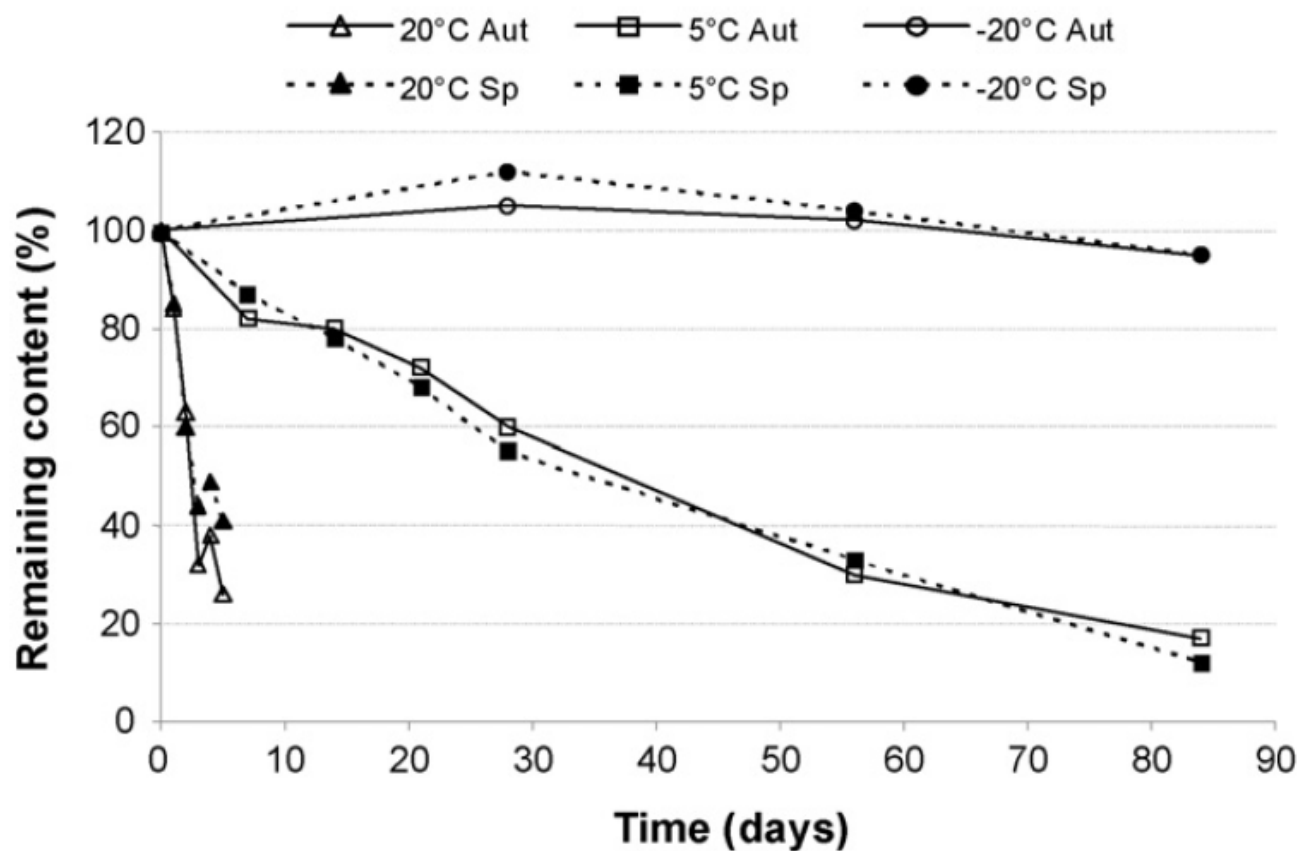


**RÄTTSMEDICINALVERKET**  
NATIONAL BOARD OF FORENSIC MEDICINE

# Пример продукт разложения

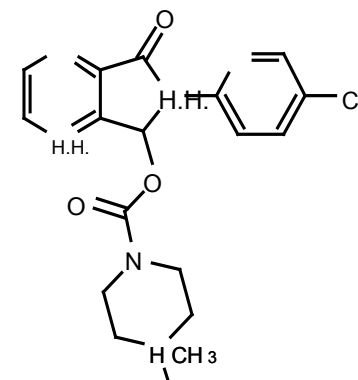
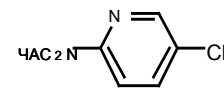
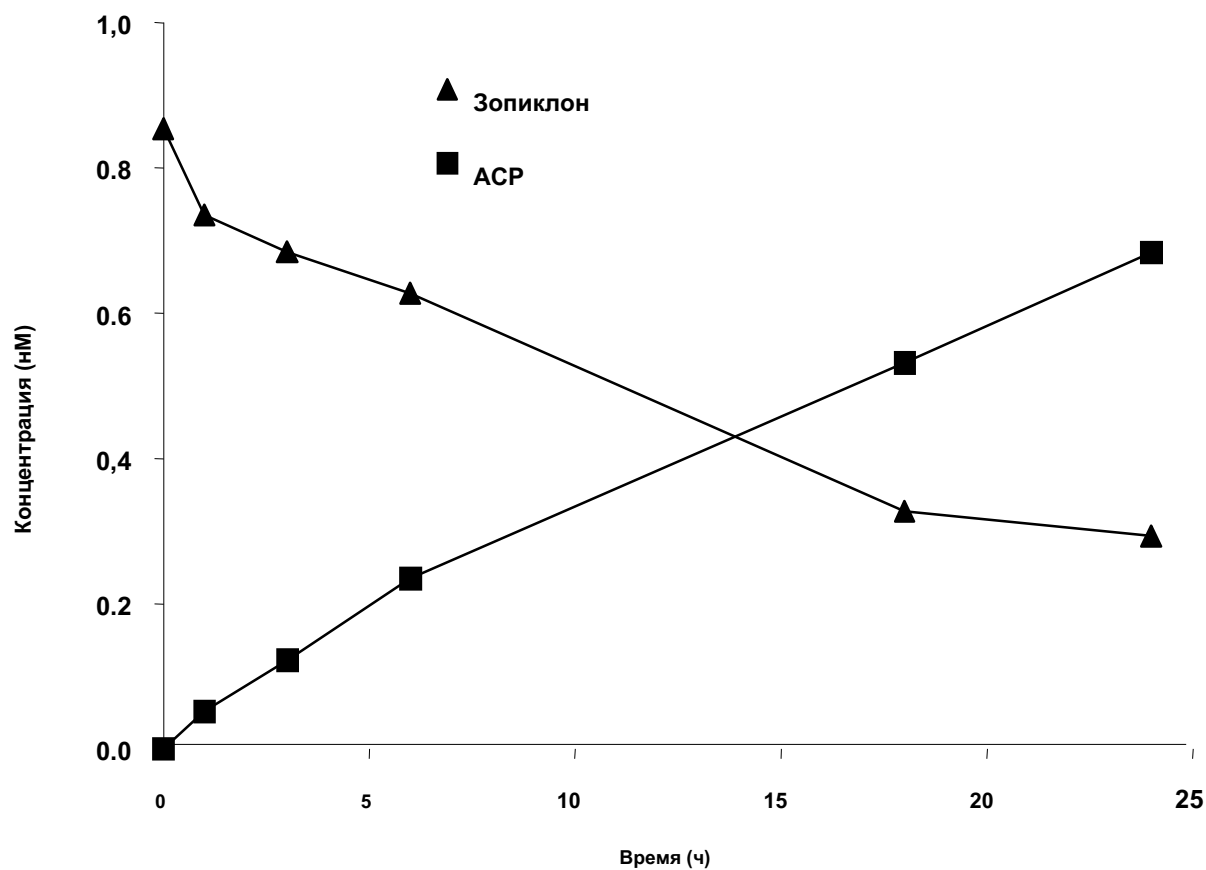


## Зопиклон (в) стабильность





## Формирование АСР



## интерпретация

- Наличие АСР
  - прием зопиклона
- Qunatitative значение
  - Оцените оригинальный concentratione зопиклона

# Резюме

- Скрининг и подтверждение стратегии могут варьироваться в зависимости от
  - Лабораторное оборудование и размер
  - Лабораторный рабочий
  - потребности клиента
  - нагрузка Case