

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. V. MÜLLER-HESS).

Der Nachweis, die Unterscheidung und quantitative Bestimmung zentral wirkender, synthetischer Analgetica, insbesondere des Cliradons im Urin*.

Von
ERNST VIDIC.

Mit 1 Textabbildung.

Infolge des Auftretens von Suchtfällen mit den in den Arzneiverkehr neu eingeführten zentralen Analgetica *Cliradon* der Ciba und des *Dromorans* von La Roche war der forensische Nachweis dieser Präparate im Urin neben Polamidon und Dolantin ein dringliches Problem geworden.

Die Schwierigkeiten, die sich der Anwendung der bekannten physikalisch-chemischen Identifizierungsverfahren, besonders bei niedrigen Suchtmittelgehalten, entgegenstellten, veranlaßten mich, das von mir für den Polamidon- und Dolantinnachweis im Vorjahre veröffentlichte Verfahren² für die Bestimmung und Unterscheidung der 4 Analgetica anwendbar zu machen.

Nach einer großen Zahl systematischer Versuche gelang es zunächst, das Cliradon durch Fällung mit Brom bei Gegenwart von Silberhalogenid soweit reaktionsfähig zu machen, daß seine exakte quantitative Bestimmung auch bei geringsten Gehalten möglich wurde.

Die Durchführung dieser Bestimmung gestaltet sich kurz wie folgt:

10 ml des Urins werden in einem Zentrifugenglas mit soviel normaler Bromat-Bromidlösung und einer entsprechenden Menge Schwefelsäure versetzt, daß ein Bromüberschuß entsteht, welcher 10 ml n/10 Thio-sulfatlösung gleichkommt. Nach 5 min Wartezeit wird sodann tropfenweise 1 ml Silbernitratlösung hinzugefügt und nach kurzem kräftigem Durchschütteln noch 5 min leicht geschüttelt. Der Niederschlag wird scharf zentrifugiert und nach Abgießen der Flüssigkeit in konzentrierter Thiosulfatlösung gelöst. In dieser Lösung wird nun das Cliradon nach der von mir angegebenen Modifikation der Cronheim-Ware-Methode^{1, 2} quantitativ bestimmt.

Die Durchführung der ganzen, sehr empfindlichen Bestimmung beansprucht kaum mehr als 1 Std. Die Fehlerbreite übersteigt nicht 2%. Nur bei Ermittlung des Cliradongehaltes in Urinen mit größeren Unterschieden im Bromverbrauch wurden etwas größere Abweichungen bis 4% beobachtet.

* Vortrag anlässlich der Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in München, 1952.

Als ein besonderer Vorteil des Verfahrens muß die Tatsache gewertet werden, daß Urine, die keinen der wenigen positiv reagierenden exogenen Stoffe enthalten, einwandfreie Nullwerte geben, was für die Sicherheit der Diagnose von ausschlaggebender Bedeutung ist.

In mehreren Versuchsreihen wurde sodann überprüft, inwieweit die mit Bromkresolgrün direkt positiv reagierenden Analgetica *Dolantin* und *Polamidon* nach dem neuen Verfahren, welches im folgenden kurz Silberverfahren genannt werden möge, in Reaktion treten. Dabei wurde gefunden, daß *Polamidon* etwa gleich stark, *Dolantin* nur sehr schwach und *Dromoran* gar nicht reagiert. Eindeutig negative Befunde gaben weiterhin *Morphin*, *Codein*, *Dilaudid*, *Papaverin* und *Pervitin*. *Dicodid* und *Acedicon*, welche mit Brom Fällungen von schwerlöslichen Bromverbindungen geben und auch direkt mit Bromkresolgrün schwach reagieren, können in höheren Konzentrationen auch nach dem Silberverfahren zu schwach positiven Befunden Anlaß geben. Die sehr schwachen Reaktionen des *Eukodals*, *Narcotins* und *Cocains* sind für die Praxis ohne Belang.

Zur Unterscheidung des *Cliradons* von den anderen positiv reagierenden Suchtmitteln bestehen 3 Möglichkeiten, welche gleichzeitig auch zur Unterscheidung dieser Stoffe untereinander herangezogen werden können.

Durch die Ausführung der sog. „direkten“ Reaktion mit Bromkresolgrün und der parallel dazu vorgenommenen Bestimmung nach dem Silberverfahren werden bei den positiv reagierenden Substanzen 2 Extinktionswerte erhalten, durch deren Verhältnis (Q) die Substanz eindeutig gekennzeichnet wird. *Cliradon* reagiert z. B. „direkt“ nur sehr schwach, dagegen nach dem Silberverfahren stark. Bei *Dolantin* ist es gerade umgekehrt und *Polamidon* reagiert in beiden Fällen stark. *Dromoran* gibt bis zu den höchsten Gehalten Nullwerte, was besonders wertvoll ist.

Am genauesten erfolgt die Kennzeichnung durch den Quotienten der spezifischen Extinktionen. Die Berechnung der spezifischen Extinktionskoeffizienten, d. h. der Extinktion bezogen auf die Schichtdicke 1 cm und den Gehalt von 1 γ Substanz in 10 cm³ Urin erfolgte auf Grund der für die einzelnen Analgetica nach beiden Verfahren festgestellten Eichkurven.

Die Abb. 1 zeigt die Kurven für *Dolantin*, *Polamidon* und *Cliradon* nach dem Silberverfahren, die stark ausgezogen sind und daneben die gestrichelten Kurven für das direkte Verfahren. Man erkennt daraus den großen Unterschied im Verlauf der *Cliradon*kurven und dessen Umkehrung beim *Dolantin*, während beim *Polamidon* nur eine geringfügige Abweichung sichtbar ist.

Der Kurvenverlauf für *Cliradon* und *Polamidon* ist für das Silberverfahren typisch. Die Mittelteile sind gerade Linien — beim *Cliradon*

zwischen 50—200 γ , beim Polamidon zwischen 80—250 γ —, im unteren Teil verlaufen die Kurven in einem flachen Bogen zum Nullpunkt und über 200 bzw. 250 γ tritt die bekannte, allmählich zunehmende Krümmung auf, da hier das BEERSche Gesetz nicht mehr seine Gültigkeit besitzt. Für die Berechnung der spezifischen Extinktionskoeffizienten sind die Schnittpunkte der verlängerten geraden Teile mit der Abszisse wichtig. (Diese Abschnitte auf der Abszisse ausgedrückt in γ werden bei der späteren Rechnung mit b bezeichnet.)

Die Berechnung des Quotienten Q der spezifischen Extinktionen erfolgte nach einer Formel, die wie folgt abgeleitet wird:

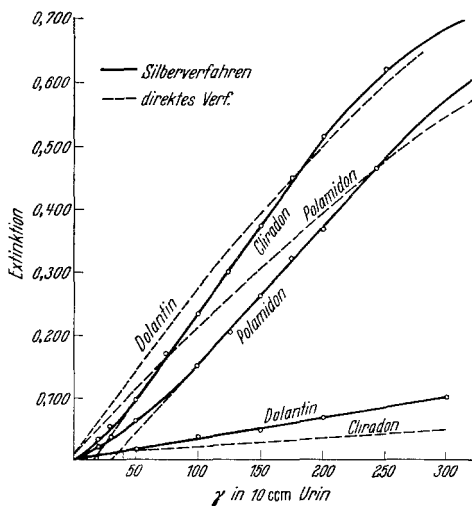


Abb. 1.

Für das sog. *Silberverfahren* gilt zwischen 50—200 γ je 10 cm³ Urin:

$$E_{Ag} = d(a-b) \cdot \varepsilon_{Ag},$$

daher

$$\varepsilon_{Ag} = \frac{E_{Ag}}{d(a-b)}.$$

Für das „direkte Verfahren“ gilt:

$$E_d = d \cdot a \cdot \varepsilon_d + e,$$

daher

$$\varepsilon_d = \frac{E_d - e}{d \cdot a}.$$

Daraus ergibt sich Q :

$$Q = \frac{E_{Ag}}{E_d - e} \cdot \frac{a}{a-b}.$$

In den Gleichungen bedeuten E_{Ag} und E_d die abgelesenen Extinktionen für das Silberverfahren und das direkte Verfahren; d die Schichtdicke, a die γ des Analgeticums in 10 cm³ Urin, b die schon erwähnten Abschnitte auf der Abszisse und e den Urinleerwert für das direkte Verfahren.

Man sieht, daß Q von der Schichtdicke, d. h. den verwendeten Küvetten unabhängig ist.

Unter 50 γ je 10 cm³ Urin muß jeweils mit kleineren b -Werten gerechnet werden, die sich aus der graphischen Darstellung ergeben.

In der nun folgenden Tabelle sind die für die positiv reagierenden Suchtmittel charakteristischen Kennzahlen und Eigenschaften zusammengestellt.

In der ersten Kolonne ist die Reaktionsfähigkeit nach dem direkten Verfahren bezogen auf Dolantin gleich 1 vermerkt und in der zweiten

Tabelle I. Kennzahlen und Eigenschaften der positiv reagierenden Suchtmittel.

Arzneistoffe	Extinktion bezogen auf Dolantin = 1	Q	V		Reaktionen des HCl-sauren Extraktes aus dem Benzol
			renale Ausscheidung	Modellversuche	
Dolantin .	1,0	bis 100 γ 0,144 200 γ : 0,149	70—87%	37,7—41,5%	Pikrinsäure: charakt. Kristalle. HgCl ₂ : keine Kristalle. Br-KBr: keine Fällung. Jod + HCl: klar
Polamidon .	100 γ : 0,77 200 γ : 0,79	80—250 γ : 1,12—1,16 20—80 γ : 0,8—1,12	12—25%	0—1,2%	Pikrinsäure: amorphe Trübung. HgCl ₂ : charakt. Kristalle. Br-KBr: deutliche Trübung. Jod + HCl: trüb
Cliradon . .	bis 200 γ : 0,07	50—200 γ : 26,7 10—50 γ : 19,0—26,7	98—99%	95—98%	Cliradon auch nach dem Ag-Verfahren <i>nicht nachweisbar</i>
Dicodid . .	50—100 γ : 0,11—0,17	50—100 γ : 2,4—1,3	nahe 100%	90—95%	Pikrinsäure: klar, keine Kristalle. HgCl ₂ : klar, keine Kristalle. Br-KBr: deutliche Opaleszenz. Jod: schwach trüb, + HCl: fast klar
Acedicon .	50—100 γ : 0,18—0,29	50—100 γ : 0,4—0,2	noch nicht bestimmt	0—45%	Pikrinsäure: klar, keine Kristalle. HgCl ₂ : klar, keine Kristalle. Br-KBr: deutliche Opaleszenz. Jod: stark trüb, + HCl: schwach trüb
Eukodal . .	50—100 γ : 0,05—0,04	50—100 γ : 1,6—1,8	nahe 100%	90—95%	Pikrinsäure: klar, keine Kristalle. HgCl ₂ : klar, keine Kristalle. Br-KBr: klar. Jod: deutlich trüb, + HCl: allmählich klar

Kolonnen sind die nach der mitgeteilten Formel berechneten Werte für Q verzeichnet. Ein Vergleich dieser Werte zeigt, daß diese bei Dolantin, Polamidon und Cliradon grob angenähert im Verhältnis von 1:10:200 stehen, wodurch eine eindeutige Kennzeichnung möglich wird. Die Opiate spielen nur bei den seltener vorkommenden verhältnismäßig hohen Gehalten über 50 γ eine gewisse Rolle. Sie sind hier nur mit angeführt, um zu zeigen, daß sie unter Umständen kleine Mengen der synthetischen Analgetica vortäuschen können, wenn nicht gleichzeitig auf Opiate untersucht wird.

Eine zweite Unterscheidungsmöglichkeit ist durch die in der dritten Kolonne mit V bezeichnete sog. Vorextraktion gegeben, auf welche ich schon zum Teil im Vorjahre³ hingewiesen habe. Diese V-Werte werden

in der Weise bestimmt, daß man *vor* der quantitativen Bestimmung nach dem direkten Verfahren bei $p_{\text{H}} = 5,6$ nach Zugabe des Phosphatpuffers 1mal mit Benzol extrahiert, worauf dann erst Bromkresolgrünlösung zugesetzt und der im Urin verbliebene Restwert des Suchtmittels kolorimetrisch ermittelt wird. Die *V*-Werte dienen hauptsächlich zur Charakterisierung von Dolantin und Polamidon im Vergleich zu anderen positiv reagierenden Arzneistoffen.

Schließlich kommen als dritte Unterscheidungsmöglichkeit die in der letzten Kolonne verkürzt wiedergegebenen Fällungsreaktionen in Betracht, welche eine weitere Sicherung der Diagnose gestatten. Über diese Reaktionen habe ich zum Teil bereits berichtet²; sie werden in den sauren Benzolauszügen bei bestimmten Konzentrationen ausgeführt, welche durch die vorangegangene quantitative Bestimmung genau eingestellt werden können. Der saure Auszug des Benzols von der Cliradonbestimmung gibt im Gegensatz zu den anderen Stoffen keine Fällungen, da das Cliradon als Phenol durch die vorhergehende Ausschüttelung mit Natronlauge aus dem Benzol entfernt wird.

Für den Nachweis des nach dem Silberverfahren negativ reagierenden Dromorans haben sich zum Unterschied von den anderen Analgetica die mit den Mikrosublimaten durchgeführten empfindlichen Farbenreaktionen mit Schwefelsäure-Benzaldehyd und Millons-Reagens am besten bewährt.

Cliradon und Dromoran werden außerdem durch eine einfache, rasch durchführbare Vorprobe mit Brom nach dem von mir für die Vorprüfung auf Opiate angegebenen Verfahren angezeigt⁴.

Über die quantitative Bestimmung des Dromorans wird erst später berichtet werden, wenn die betreffenden Versuche abgeschlossen sind.

Neben den Suchtmitteln wurde auch eine große Zahl der gebräuchlichsten Arzneistoffe auf ihre Reaktion nach dem Silberverfahren untersucht.

Als positiv reagierend konnten bisher — außer einigen Antihistaminpräparaten, die bei der Untersuchung Suchtverdächtiger kaum von Bedeutung sind — nur die folgenden Arzneistoffe festgestellt werden:

Ticarda (Hoechst), welches eine dem Polamidon analoge Verbindung enthält. Sie weist im Molekül nur eine CH_2 -Gruppe weniger auf (Diphenyl-dimethylamino-äthylbutanon).

Chinin reagiert ebenfalls positiv, wie auch nach dem direkten Verfahren,

Schließlich kann auch *Strychnin* z. B. in dem Präparat *Invocan* (Knoll) positive Befunde geben.

Durch Ermittlung der genannten Kennzahlen Q und V , sowie Durchführung der angeführten Reaktionen mit den Benzolauszügen ist jedoch eine sichere Unterscheidung gegenüber den Suchtmitteln leicht möglich.

Die näheren Einzelheiten der Methodik werden in einer im Druck befindlichen Arbeit ausführlich behandelt*.

* *Anmerkung bei der Korrektur:* Diese Arbeit ist inzwischen in der *Arzneim. Forsch.* **3**, 34 (1953) erschienen.

Literatur.

¹ CRONHEIM, G., and P. A. WARE: *J. of Pharmacol.* **92**, 98 (1948). — ² VIDIC, E.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **212**, 339 (1951). — ³ VIDIC, E.: *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **41**, 246 (1952). — ⁴ VIDIC, E.: *Z. anal. Chem.* **135**, 81 (1952).

Priv.-Doz. DR. ERNST VIDIC, (1) Berlin-Dahlem, Hittorfstr. 18.
