

GESELLSCHCHAFT FÜR TOXIKOLOGISCHE UND FORENSISCHE CHEMIE





TOXICHEW - KRIMTECH

MITTEILUNGSBLATT DER GESELLSCHAFT FÜR TOXIKOLOGISCHE UND FORENSISCHE CHEMIE

und der

ARBEITSGRUPPE FORENSISCHE UND TOXIKOLOGISCHE CHEMIE DER FACHGRUPPE LEBENSMITTEL- UND GERICHTLICHE CHEMIE DER GDCH

In dieser Nummer:

Mitteilungen der GTFCh

Workshop 1984: Pharmakokinetik

Symposium Mosbach 1985

Analyt. Toxikologe, Definition der EG

R. Wennig

Weltkongress über biologische und chemische Kriegsführung in Gent

Aus den Laboratorien:

Kapillar-gaschromatographische Trennung von enantiomeren Amphetaminen nach chiraler Derivatisierung

R. Treibs

Ein Fall von missbräuchlicher Anwendung des
Triazolams W. Fries, T. Halder und E. Schneider

MITTEILUNGEN DER GTFCH

TOXICHEM + KRIMTECH

Mit dieser Bezeichnung haben wir den Namen unseres Mitteilungsblattes erweitert, um schon im Titel zu zeigen, dass
sich die GTFCh nicht nur aus Chemikern des Arbeitsgebietes Toxikologie zusammensetzt, sondern dass auch die Wissenschafter
der Kriminaltechnik dazugehören. Wir hoffen, dadurch das Gefühl der Benachteiligung der Kriminaltechnik zu beseitigen;
Kriminaltechnik und Toxikologie sollen unserer Gesellschaft
als gleichberechtigte Partner angehören.

Gleichzeitig möchten wir aber auch die Kriminalwissenschafter aufrufen, sich aktiv an unserem Gesellschaftsleben zu beteiligen und uns Kurzmitteilungen aus ihrer täglichen Praxis für unser TOXICHEM + KRIMTECH einzuschicken. So viele interessante Fälle verstauben in unseren Aktenschränken und Schreibtischen. Daher unsere Bitte um kurze Berichte aus dem Laboratorium. Viele Kollegen sind für derartige Labortips dankbar, da dadurch oft viel Zeit eingespart werden kann. Auch besteht die Möglichkeit, bei speziellen Fällen mit dem entsprechenden Kollegen Kontakt aufzunehmen.

FORENSISCHER TOXIKOLOGE GTFCh

Nach einigen Verzögerungen konnten wir an unserer letzten Vorstandssitzung die ersten Fachtitel vergeben. Weitere werden folgen.

Die Arbeit der Anerkennungskommission hat sich etwas hinausgezögert, da zu Beginn die notwendige Erfahrung fehlte und
sich die Mitglieder dieser Kommission bemühten, ihre Arbeit
sorgfältig und gewissenhaft auszuführen. Beim Herumschicken
der Unterlagen an die verschiedenen Begutachter ist es nicht
zu vermeiden, dass sie einmal irgendwo länger liegen bleiben.
Die Kommission hat nun aber ein besser funktionierendes System
eingeführt, so dass in Zukunft die Bewerbungen zum Fachtitel
innert nützlicher Frist erledigt werden können. Es wäre auch
von Vorteil, wenn Sie Ihre Unterlagen im Doppel einreichen
könnten, was eine gleichzeitige Bearbeitung durch zwei Begutachter ermöglichen würde.

POSTCHECK- UND BANKKONTO DER GTFCh

Leider hat sich im letzten TOXICHEM ein Druckfehler eingeschlichen, was bei einigen Zahlungen zu Schwierigkeiten führte. Die Kontonummern unserer Gesellschaft lauten:

Postcheckkonto: Saarbrücken 40 01508 (BLZ 594 510-669).

Bankkonto: Kreissparkasse Homburg/Saar 257 - 54 - 669

(BLZ 590.100.66).

HABILITATIONEN

Gleich zwei Antrittsvorlesungen fanden im Beisein zahlreicher Fachkollegen am 27. Januar 1984 in München statt:

Priv.Doz. Dr.rer.nat. Dr.med. habil Gustav A. DRASCH: "Schwermetallintoxikationen im Wandel der Zeit"

Priv.Doz. Dr.rer.nat. Dr.med. habil Ludwig v. MEYER "Rauschdrogen gestern und heute".

NACHWEIS VON CANNABIS IM URIN

Da der Hauptwirkstoff von Haschisch THC im Organismus zur entsprechenden Carbonsäure umgewandelt wird, stützt sich der Beweis eines Cannabiskonsums auf den Nachweis dieser Säure:

11-Nor-9-carboxy-A⁹-Tetrahydrocannabinol.

Aus Amerika kann nun THC-Carbonsäure als Vergleichssubstanz bezogen werden. In einer Ampulle sind 1 ml Lösung mit einem Gehalt von 0,1 mg enthalten. Eine Packung mit 5 Ampullen kostet 490 \$, zusätzlich sind noch 200 \$ Frachtgebühr zu bezahlen.

Bei genügendem Interesse würde die GTFCh THC-Carbonsäure in Amerika einkaufen und vorfinanzieren, um so Gebühren, Fracht und mühsame Schreibereien zu sparen. Damit wir wissen, welche Menge wir einkaufen sollen, bitten wir Sie, dies Herrn K. Harzer mitzuteilen. Es können ganze Ampullen oder Teile davon bezogen werden.

Verbindliche Bestellungen mit Mengenangabe zum Selbstkostenpreis sind an folgende Adresse zu richten:

> Herrn Dr. K. HARZER Chemisches Untersuchungsamt Stafflenbergstrasse 81 D-7000 STUTTGART 1

First World Congress

NEW COMPOUNDS IN BIOLOGICAL AND CHEMICAL WARFARE:

TOXICOLOGICAL EVALUATION

May 21 - 23, 1984

State University of Ghent - Belgium
Department of Toxicology
Chairman: Professor A. Heyndrickx

Scientific program

HUMAN AND MEDICAL FACTORS

New evidence; effects of chemicals, the methods of detection, mortality and morbidity rates, environmental problems, defensive needs, protection.

DIAGNOSIS, TREATMENT, INFLUENCE

Methods of diagnosis, assignment to treatment modalities.

ACTION PROGRAM

International legislation and rules, enforcement, sanctioning strategies, interaction between public information and enforcement.

Evidence of Chemical Warfare in SE Asia and Afghanistan.

All information can be obtained from:

Professor A. HEYNDRICKX Head of the Department of Toxicology State University of Ghent Hospitaalstraat 13 B-9000 Ghent (Belgium)

Telephone: 32 91 25 10 21 25 33 95 25 53 02

25 34 89 25 52 28

Telex: 11.558 A.Z. Gent - Toxicology

> ****** ****

WORKSHOP 84

Thema: Pharmakokinetik

Kursleiter: Prof. H.-H. Wellhöner

Medizinische Hochschule Hannover Ort:

4. Oktober $9^{30} - 12^{30} / 14^{00} - 18^{00}$ 5. Oktober $9^{30} - 13^{00}$ Zeit:

Programm

Prof. Dr.med. Dipl.-Phys. H.-H. Wellhöner (Hannover): Uebungen zur mathematischen Pharmakokinetik.

Prof. Dr.med. K.-F. Sewing (Hannover): Resorption von Fremdstoffen.

Prof. Dr.rer.nat. H. Kappus (Berlin): Metabolismus von Fremdstoffen.

Prof. Dr.med. K.-W. Kühn (Hannover): Renale Elimination.

Information

Um die notwendige Vorbereitung auf den diesjährigen Workshop zu gewährleisten (s. Toxichem Nr. 28), bitten wir nochmals alle Interessenten um umgehende Anmeldung bei Frau Dr. E. Hausmann, Abteilung Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover, Postfach 610180, 3000 Hannover 61.

DIAGNOSIS, TREATMENT, INFLUENCE

Methods of diagnosis, assignment to treatment modalities.

ACTION PROGRAM

International legislation and rules, enforcement, sanctioning strategies, interaction between public information and enforcement.

Evidence of Chemical Warfare in SE Asia and Afghanistan.

All information can be obtained from:

Professor A. HEYNDRICKX
Head of the Department of Toxicology
State University of Ghent
Hospitaalstraat 13
B-9000 Ghent (Belgium)

Telephone: 32 91 25 10 21 25 33 95 25 53 02 25 34 89 25 52 28

Telex: 11.558 A.Z. Gent - Toxicology

WORKSHOP 84

Thema: Pharmakokinetik

Kursleiter: Prof. H.-H. Wellhöner

Ort: Medizinische Hochschule Hannover

Zeit:

4. Oktober 9³⁰ - 12³⁰ / 14⁰⁰ - 18⁰⁰

5. Oktober 9³⁰ - 13⁰⁰

Programm

Prof. Dr.med. Dipl.-Phys. H.-H. Wellhöner (Hannover):
Uebungen zur mathematischen Pharmakokinetik.

Prof. Dr.med. K.-F. Sewing (Hannover):

Resorption von Fremdstoffen.

Prof. Dr.rer.nat. H. Kappus (Berlin):
Metabolismus von Fremdstoffen.

Prof. Dr.med. K.-W. Kühn (Hannover):
Renale Elimination.

Information

Um die notwendige Vorbereitung auf den diesjährigen Workshop zu gewährleisten (s. Toxichem Nr. 28), bitten wir nochmals alle Interessenten um umgehende Anmeldung bei Frau Dr. E. Hausmann, Abteilung Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover, Postfach 610180, 3000 Hannover 61.

Den gemeldeten Teilnehmern geht in Verbindung mit den Lehrbriefen ein Informationsblatt zu, das detaillierte Angaben zu Unterbringung, Ueberweisung der Teilnehmergebühr, Anreise und Rahmenprogramm enthält.

SYMPOSIUM MOSBACH 1985

Der Vorstand hat für unser 4. Symposium in Mosbach folgendes Thema gewählt:

FORENSISCHE PROBLEME DES DROGENMISSBRAUCHS

Es ist wiederum vorgesehen, zu den Hauptfragen Referenten zu Uebersichtsvorträgen einzuladen. Anregungen zur Auswahl der Vortragenden nehmen wir gerne entgegen. Vortragsanmeldungen zu einem der angeführten Punkte sind möglichst bald an den Präsidenten zu richten.

- I. Entwicklung der Drogensucht und heutige Therapiemöglichkeiten.
- II. Pharmakokinetik. Metabolismus der wichtigsten Drogen.

III. Analytik:

Immunologische Teste (Vor- und Nachteile).

Morphin - Codein-Problem (quantitative Methoden).

Identifizierung von Drogen (Cocain, Haschisch usw.).

Identifizierung von synthetischen Analgetica (Temgesic, Fortalgesic, Methadon usw.).

Stimulantien.

Schnüffelsucht (Lösungsmittel, Alkylnitrite).

Ersatzstoffe und Streckmittel.

IV. Beurteilung:

Blutspiegel

Urinspiegel.

- V. Erscheinungsformen (Begleitstoffe, Fahndungshinweise).
- VI. Rechtliche Probleme bei Betäubungsmitteln.

ANALYTISCHER TOXIKOLOGE

Die EG befasst sich auch mit toxikologischen Fragen. Im vergangenen Dezember fand in Luxembourg eine Konferenz statt, an der auch Vertreter unserer Gesellschaft teilnahmen.

Kollege R. WENNIG (Luxembourg) überlässt uns die folgende Definition des toxikologischen Chemikers, von der EG analytischer Toxikologe genannt:

An analytical toxicologist should have a degree in natural sciences.

The analytical toxicologist must be able to:

- 1. Carry out qualitative as well as quantitative analysis of toxicologically relevant substances in biological or any other matrixes in which these substances may occur.
- 2. Interprete these results, their relation to potential acute and/or chronic toxic affects and derive other relevant implications for the host that can be deduced from the analytical findings.
- 3. Carry out this work in different areas of toxicology e.g. experimental, clinical, forensic, environnemental, occupational and epidemiological toxicology.
- 4. Be involved in national and international consultancy, in setting of standards, provide guidance in aspects of toxic chemical control that may have public health as well as other implications.
- 5. Provide information on toxic chemicals; contribute to the evaluation of adverse effects of chemicals in different substrates; organize training and education, plan and direct research in his particular field of activity.

In order to do so, he should have a strong scientific base in natural sciences e.g. chemistry, biochemistry, pharmaceutical sciences, toxicokinetics, and toxicodynamics. But in addition he must have an adequate knowledge in relevant fields of medical sciences or the other disciplines he has to collaborate with in team-work. The latter is necessary in order to dialog with other professions involved to properly set up of his scheme of analysis including an optimal choice of methods and to interprete the outcome.

Experience has made it clear that an analytical toxicologist can best be trained either in the chemical sciences or the pharmaceutical sciences with strong emphasis on the analytical chemistry of trace amounts of substances and the potential interferences from the biological matrix.

On the other hand, people entering the field of analytical toxicology with a degree in the medical sciences should obtain sufficient knowledge in those areas they are deficient.

To assure a good quality of the analytical results, the analytical toxicologist must be able to apply a wide variety of analytical methods of increasing complexity not only based on physico-chemical principles, but also originating from other areas.

The knowledge need to become an analytical toxicologist can be obtained either in an undergraduate and/or a post graduate university curriculum.

+++++ +++++

AUS DEN LABORATORIEN

KAPILLAR-GASCHROMATOGRAPHISCHE TRENNUNG VON ENANTIOMEREN AMPHETAMINEN NACH CHIRALER DERIVATISIERUNG

R. TREIBS

(Bayer. LKA, München)

1. Allgemeines:

Dem derzeit gültigen deutschen Betäubungsmittelgesetz vom 28.07.1981 ist eine grosse Zahl von chemischen Stoffen unterstellt, die gemäss ihrer Verkehrs- bzw. Verschreibungsfähigkeit in 3 Anlagen zum § 1 (1) aufgelistet sind. Nach dieser Einteilung sind das dem BtmG unterliegende Amphetamin (2-Amino-1-phenylpropan) in seiner racemischen Form in Anlage III, Teil A und die optisch reinen Enantiomere Dexamphetamin und Levamphetamin einzeln in Anlage II aufgeführt. Diese vom Gesetzgeber vorgenommene Klassifizierung bereitet somit bei den genannten chiralen Aminen – und nicht nur bei diesen – das analytische Problem einer exakten Zuordnung, d.h. es muss die optische Reinheit der fraglichen Substanz experimentell bestimmt werden.

2. Methodisches:

Bei dem hier für die forensisch-toxikologische Praxis vorgeschlagenen gaschromatographischen Verfahren (vgl. Lit. 1) kann auf eine chirale Säule (vgl. Lit. 2,3) verzichtet werden, da es mit einer üblichen Kapillarsäule arbeitet. Hiermit können sowohl Amphetamin- als auch Methamphetamin-Enantiomere nach Derivatisierung mit einem chiralen Reagenz zu den diastereomeren Amiden getrennt werden. Das in wenig aufwendiger Weise erhältliche Reagenz (vgl. Lit. 4) N-Trifluoracetyl-L-prolylchlorid ("TPC") wird in einem zweistufigen Eintopf-Verfahren aus optisch reinem L-Prolin durch Acetylierung und Chlorierung synthetisiert. Eine Lösung von TPC reagiert mit Amphetamin und Methamphetamin bzw. deren Salzen zu den entsprechenden diastereomeren Amiden, die nach Extraktion direkt für die gaschromatographische Untersuchung zur Verfügung stehen. Zur Beurteilung der erhaltenen Chromatogramme wird eines zum Vergleich herangezogen, das nach Derivatisierung von optisch reinem Vergleichsamin erhalten wurde, da so neben den methodischen Bedingungen die Racamisierungsfreiheit des Reagenz' zweifelsfrei überprüft werden kann.

3. Darstellung des chiralen Derivatisierungsreagenz Trifluoracetylprolylchlorid:

In einem 100 ml-Schliffkolben wird zu 1,15 g L (-)-Prolin (100 mmol) unter Eiskühlung und Argonspülung 10 ml Trifluoressigsäureanhydrid ("TFAA") zugegeben und bis zur vollständigen Auflösung des Prolins geschüttelt. Durch Einleitung von Argon lässt man das überschüssige TFAA abdampfen. Unter Argon wird 5 ml Thionylchlorid zugegeben und der Kolben verschlossen stehengelassen. Nach 15 Minuten lässt man durch Einleiten von Argon überschüssiges Chlorierungsmittel abdampfen. Der Rückstand wird in 100 ml Methylenchlorid gelöst, das über Molekularsieb ("MS") 3 Å getrocknet wurde, und kann über MS 3 Å gasdicht bei 4° C gelagert werden (Haltbarkeit ca. 1 Jahr). Nach Bedarf kann diese Lösung (0,1 mmol/ml, roh) in 5 ml-Septumampullen jeweils zusammen mit MS 3 Å portioniert werden.

4. Derivatisierungsreaktion zum Trifluoracetylprolylamid:

In einem 50 ml-Scheidetrichter wird 5 mg Amin bzw. dessen Salz in Methylenchlorid gelöst bzw. suspendiert und 0,4 ml TPC-Lösung mit einer Spritze aus einer Ampulle zudosiert, geschüttelt unnd 1/2 Stunde stehen gelassen. Dann gibt man 5 ml 0,1 N-Natronlauge zu und schüttelt für 2 Minuten. Die organische Phase lässt man durch ein kleines Faltenfilter mit wenig wasserfreiem Natriumsulfat ablaufen. Nach wiederholter Extraktion mit weiteren 5 ml Methylenchlorid und Filtration wie oben wird die vereinigte organische Phase einrotiert.

5. GC-Untersuchung der Trifluoracetylprolylamide:

Säule:

25 m SE 54,

25 m cross-linked

I.D. 0,2 mm

Methylsilicon I.D. 0,31 mm,

O,11 μm

 $0,17 \mu m$

Trägergas:

He 1,4 bar

He O,5 bar

Injektor:

jeweils 280° C

Detektor (FID):

jeweils 330° C

Ofentemperatur-

derivatisiertes Amin

d-Methamphetamin

Programm: 170° C bis 250° C mit 10° C/min

Injektion

O,5 µl des in O,3 ml CH₂Cl₂ aufgelösten nach

Vorschrift gewonnenen Extrakts.

Tabelle der Retentionszeiten der diastereomeren Trifluoracetylprolylamide

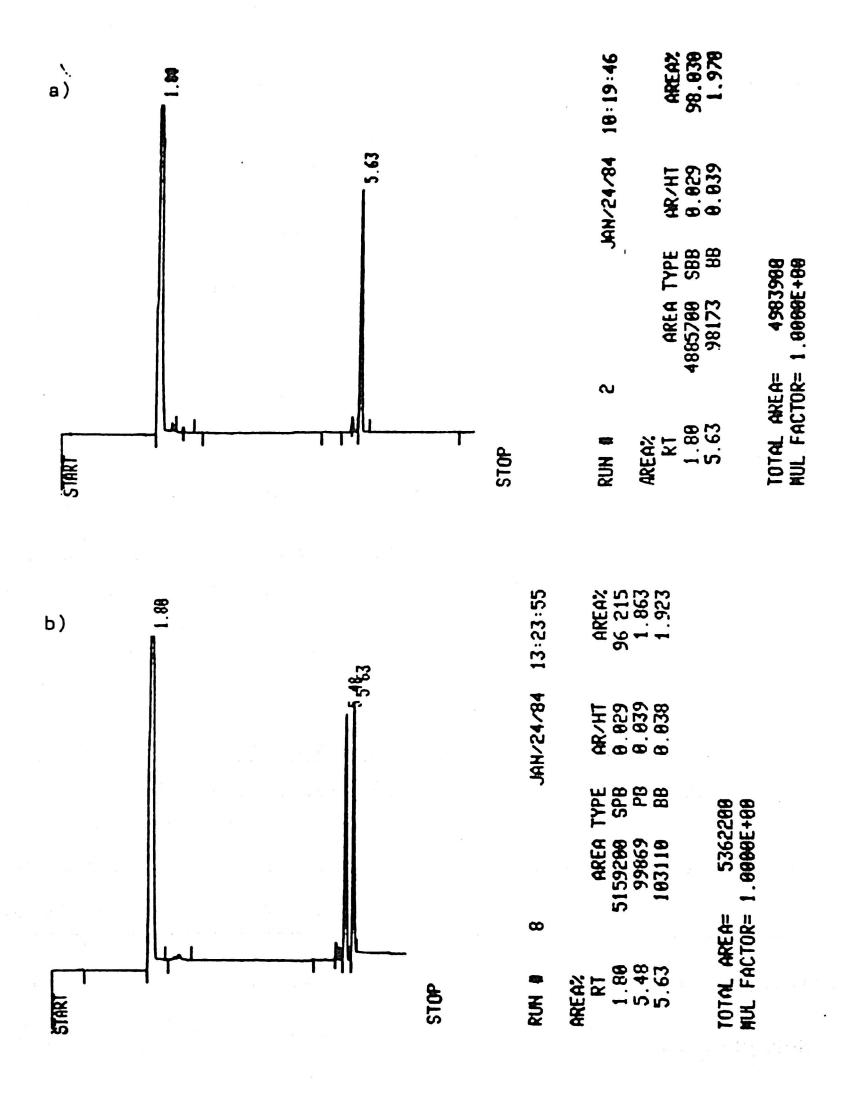
	Säulentyp: SE 54	**	Me-Silicon
l-Amphetamin	6,27		5,48
d-Amphetamin	6,45		5,63

7,68 1-Methamphetamin 6,66

7,83

Retentionszeit des Derivats (min)

6,78



Gaschromatogramme der Trifluoracetylprolylamide

- a) Derivat von d-Amphetamin
- b) Derivat von racemischem Amphetamin

6. <u>Literatur</u>:

1. J.H. Liu, W.W. Ku:

Determination of Enantiomeric N-Trifluoracetyl-L-prolyl Chloride Amphetamine Derivatives by Capillary GC/MS with Chiral and Achiral Stationary Phases.

Anal.Chem. (1981) <u>53,</u> 2180 - 2184

2. W.A. König, I. Benecke:

GC Separation of enantiomers of amines and amino alcohols on chiral stationary phases.

J.Chromatogr. (1981) 209, 91 - 95

3. W.A. König: Separation of Enantiomers by Capillary GC with Chiral Stationary Phases.

J. HRC + CC (1982) 5, 588 - 595.

4. R.W. Souter: GC Resolution of Enantiomeric Amphetamines and Related Amines.

J.Chromatogr. (1975) 108, 265 - 274.

EIN FALL VON MISSBRAEUCHLICHER ANWENDUNG DES TRIAZOLAMS

W. FRIES, T. HALDER und E. SCHNEIDER

(Kriminaltechnisches Institut des Landeskriminalamtes Baden-Württemberg)

Im Juni 1983 liess sich ein hier ansässiger, in Lastwagengeschäften tätiger Aegypter vom Arbeitsamt eine Studentin zur Entgegennahme während seiner Abwesenheit eventuell aus seinem Heimatland anlaufender Telefongespräche (Bestellungen) vermitteln.

Im Verlauf des Vorstellungsgesprächs kam er jedoch, angeblich angeregt von der warmen Witterung bzw. von der Kleidung der Bewerberin, auf die Idee, diese sexuell zu missbrauchen. Hierzu löste er offensichtlich ein Schlafmittel in einer Tasse Tee, welchen er der Geschädigten servierte.

Ein Telefonanruf, aufgrund dessen der Täter sich nach Trinkens des Tees für ca. l Stunde von seiner Wohnung entfernte, sowie die Tatsache, dass die Studentin unmittelbar nach Genuss ihres Tees eine starke "Benommenheit" verspürte, Verdacht schöpfte, sich noch zum Telefon schleppte und ihren Freund verständigte, verhinderten möglicherweise die vollständige Ausführung der Tat. Die junge Frau, die bezüglich des Geschehens ziemliche Gedächtnislücken hatte, erinnerte sich lediglich, dass sie halb entkleidet im Bett des Täters erwachte und dieser auf ihr lag. Das Klingeln ihres Freundes an der Wohnungstür beendete zu diesem Zeitpunkt das Geschehen.

Zur chemisch-toxikologischen Untersuchung wurden folgende Asservate übersandt:

Blut (6,5 ml), Urin (17,5 ml) und Mageninhalt (16,5 ml) der Geschädigten,

eine Teetasse nebst Rückstandsmaterial und Restinhalt sowie

diverse Medikamente, u.a. Halcion 0,25 und 0,5.

Analytik

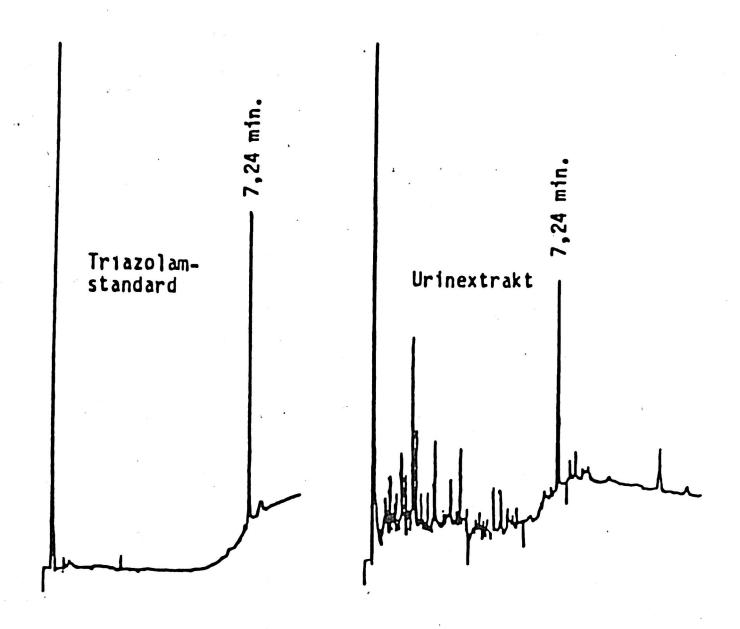
Nachdem dünnschichtchromatographische Untersuchungen des Rückstandsmaterials in der Teetasse Verdachtsmomente einer Halcionverabreichung erhärteten (es konnte allerdings nur noch eine UV-Detektion beim Rf-Wert des Halcions erhalten werden, eine Anfärbung mittels Jodplateat oder Dragendorff war nicht mehr möglich), wurden Teilmengen der Urin-, Blut- und Mageninhaltsprobe im Hinblick auf einen Wirkstoffnachweis bei pH - 9,5 nach dem Extrelutverfahren aufgearbeitet.

Für eine Zuordnung des Triazolams in den hierbei gewonnenen Extrakten erwiesen sich weder die Gaschromatographie in Verbindung mit der Massenspektrometrie (zu unempfindlich) noch die HPLC (intensive Störpeaks) als geeignet, lediglich die Kapillargaschromatographie in Verbindung mit dem Elektroneneinfangdetektor erlaubten eine einwandfreie Substanzzuordnung bzw. Gehaltsbestimmung (siehe Abb. auf folgender Seite).

Nachstehend aufgelistete Triazolamkonzentrationen wurden auf diesem Wege ermittelt:

Substrat	Triazolam	[ng/ml]
Vollblut	15	
Harn	50	
Mageninhalt	10	

Sife sahi simil



Gaschromatographische Bedingungen:

Fused-silica-Kapillarsäule ID: 0,31 mm;

Länge: 12,5 mm

Methylsiliconphase (

(Ultra 1, Hewlett-Packard)

 $0,52 \mu$ Phasendicke

Trägergas: He

Injektor: Split, 250° C,

Detektor: ECD, 290° C

Temperaturprogramm:

Start: 180° C,

Steigerungsrate 15 grd/min,

Endtemperatur 290° C,

dann isotherm.

Basierend auf den von Greenblatt, Divoll, Moschitto und Shader [1] ermittelten Plasmaspiegeln und pharmakokinetischen Daten des Triazolams wurde hier, in Anbetracht der zwischen mutmasslicher Wirkstoffaufnahme und Blutentnahme verstrichenen Zeit von ca. 3 - 4 Stunden auf eine Initialdosis von minimal dem 2- bis 4-fachen der therapeutischen Richtdosis geschlossen. Eine Beigabe von 2 Tabletten Halcion 0,5 zum Tee der Geschädigten wurde in der Hauptverhandlung vom Täter eingeräumt.

Literatur:

[1] Electron-capture gas chromatographic analysis of the triazolobenzodiazepines alprazolam and triazolam.

David J. Greenblatt, Marcia Divoll, Lawrence J. Moschitto and Richard J. Shader, Journal of Chromatography 225, (1981), 202 - 207.

