

## ЭКСТРАКЦИОННАЯ ПРОБОПОДГОТОВКА ОБЪЕКТОВ ЭКСПЕРТИЗЫ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕНТАНИЛ, С ИХ ПОСЛЕДУЮЩИМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ ОПРЕДЕЛЕНИЕМ

Михнюк О.Н., Лещев С.М.\*

*УО «Государственный институт повышения квалификации и переподготовки кадров таможенных органов Республики Беларусь»,  
таможенная лаборатория*

*\*Белорусский государственный университет,  
кафедра аналитической химии, г. Минск*

**Ключевые слова:** фентанил, экстракция, высаливание, константа распределения, ГХ-МС.

**Резюме:** определены константы распределения фентанила для систем гексан-вода, гексан-водные растворы неорганических солей (хлорид натрия, гидрофосфат калия, карбонат калия), хлороформ-вода с использованием метода газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором квадрупольного типа

**Resume:** the distribution constants of fentanyl for hexane-water systems, hexane-aqueous solutions of inorganic salts (sodium chloride, potassium hydrogen phosphate, potassium carbonate), chloroform-water using gas chromatography with a quadrupole mass spectrometric detector were determined. The possibility of quantitative extraction of fentanyl from aqueous matrices using salting out is shown.

**Актуальность.** Фентанил - мощный синтетический опиоид, разработанный Janssen Pharmaceutica в 1959 году, который примерно в сто раз превосходит морфин по эффективности (эффект от дозы фентанила 100 мкг примерно эквивалентен 10 мг морфина). Благодаря мощным обезболивающим свойствам и широкому терапевтическому индексу фентанил безопасно используется медицинским сообществом на протяжении десятилетий для анестезии и обезболивания в операционной и отделении интенсивной терапии [1, 2]. С другой стороны, поскольку фентанил обладает сильными седативными свойствами [3], он стал аналогом запрещенных наркотиков, таких как героин. Поскольку торговля наркотиками, вызывающими злоупотребление, приносит большую прибыль, это соединение синтезируется и распространяется подпольно. В США и Европе выявляется все больше и больше случаев злоупотреблением фентанилом и его аналогами [4], а поскольку эти вещества очень сильнодействующие, даже 1 мг этих веществ может быть смертельным. Поэтому актуальным для таможенных органов является выявление и недопущение ввоза на территорию Республики Беларусь объектов злоупотребления, а также эффективное их выявление и экспертиза.

Методы экстракции для разделения, извлечения, концентрирования и очистки различных веществ удобны, просты и эффективны. Они часто используются при пробоподготовке сложных по природе объектов, содержащих микроколичества анализируемых веществ и многокомпонентную матрицу [5]. Однако эффективность извлечения может быть невысока, поэтому важным при экстракции является применение высаливания. Для описания экстракционных процессов применяется инкрементный метод [6].

**Цель:** разработка методики пробоподготовки объектов экспертизы, содержа-

щих фентанил, с применением высаливания.

**Задачи:** 1. Изучить распределение фентанила в системе гексан-вода, гексан-водные растворы солей (NaCl, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>); 2. Изучить распределение фентанила в системе хлороформ-вода; 3. Рассчитать константы распределения для указанных систем; 4. На основании полученных констант предложить методику пробоподготовки для объектов экспертизы, содержащих фентанил.

**Материал и методы.** Для эксперимента фентанил(рис.1) был извлечен методом экстракции из лекарственных препаратов, которые поступали на экспертизу в таможенную лабораторию УО «Государственный институт повышения квалификации и переподготовки кадров таможенных органов Республики Беларусь».

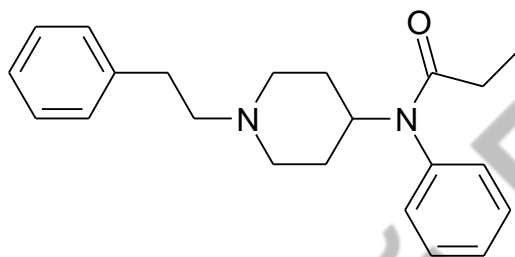


Рис. 1 – Структурная формула фентанила

Определение констант распределения вещества в указанных выше системах проводился газохроматографическим методом на хроматографе газовом с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором и устройством автоматического ввода жидких проб Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra.

Константы распределения рассчитывались по убыли компонента в органической фазе [7]. Экстракция проводилась в пробирках до установления равновесия, путем аккуратного встряхивания в течение 5-10 минут. Соотношение объемов водной и органической фаз подбиралось таким образом, чтобы из органической фазы уходило не менее 30 % вещества, т.е соотношение варьировалось от 2:1 до 1:200. Распределение проводилось при температуре 20±1 °С. Затем проводился анализ раствора вещества в органической фазе до экстракции ( $S_{исх}$ ) и анализ органической фазы после экстракции ( $S_{равнов}$ ). Константа распределения рассчитывалась по уравнению (1):

$$P = \frac{S_{(равнов)}}{S_{(исх)} - S_{(равнов)}} * \frac{V_{(H_2O)}}{V_{(орг)}} \quad (1),$$

где  $V_{(H_2O)}$  и  $V_{(орг)}$  объемы водной и органической фаз при экстракции, соответственно. Погрешность в величинах констант распределения по данным трех параллельных измерений не превышала 10%. Равновесные концентрации вещества в органической фазе варьировались от  $5 * 10^{-5} - 10^{-3}$  моль/дм<sup>3</sup>. Указанные концентрации попадали в область линейности хроматографического сигнала.

**Результаты и их обсуждение.** Анализируя данные таблицы 1 видно, что константы распределения фентанила однозначно растут с ростом концентрации соли, но «скорость высаливания» в различных системах отличается. Система с хлоридом натрия характеризуется наименьшей «скоростью высаливания» из-за сравнительно

небольшого роста инкремента метиленовой группы с увеличением концентрации соли. Это объясняется тем, что хлорид натрия содержит в своем составе однозарядные ионы, которые незначительно увеличивают устойчивость структуры солевого раствора. Из полученных данных следует, что карбонат калия является наиболее сильным высаливателем по сравнению с хлоридом натрия и гидрофосфатом калия.

**Табл.1.** Значения констант распределения (P) и логарифмов констант распределения (lgP) фентанила в системах гексан-вода, гексан/водные растворы солей, хлороформ-вода

Система	P	lgP
Гексан-вода	12,02	1,08
Гексан-1М NaCl	17,78	1,25
Гексан-3М NaCl	35,48	1,55
Гексан-5М NaCl	76,56	1,89
Гексан-1М K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	104,71	2,02
Гексан-3М K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	891,25	2,95
Гексан-5М K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	-
Гексан-1М K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	186,21	2,27
Гексан-3М K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1380,38	3,14
Гексан-5М K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-
Хлороформ-вода	1513,56	3,18

Также была изучена экстракция фентанила из водного раствора хлороформом. Установлено, что при замене гексана на хлороформ константа распределения увеличивается и составляет более 1000. Следовательно, фентанил количественно извлекается из водного раствора хлороформом.

На основании величин констант распределения фентанила и его кислотно-основных свойств может быть предложена методика экстракционной пробоподготовки ряда объектов при определении в них фентанила с применением высаливания.

Методика основана на предварительном экстракционном разделении аналита и гидрофобных компонентов матрицы при сильноокислой реакции водного раствора. При этом такие вещества как стеарат магния разрушаются, а стербиновая кислота и другие возможные гидрофобные примеси извлекаются хлороформом из водного раствора. Аналит в этих условиях находится в виде неэкстрагируемой соли. Затем водные растворы подщелачиваются, при этом аналит переходит в экстрагируемую молекулярную форму и извлекается из водного или водно-солевого раствора. Гидрофильные матричные компоненты (глюкоза, сахароза, лактоза и др.) в этих условиях не извлекаются. Очищенный таким образом от гидрофобных и гидрофильных примесей аналит хроматографируется.

Методика пробоподготовки объектов, содержащих фентанил: таблетку препарата растереть в ступке, полученный порошок перенести в пробирку, растворить в 20 мл подкисленной воды (до pH 1), отфильтровать, промыть фильтр. Если объектом экспертизы выступает раствор, то данный объект растворить в 20 мл подкисленной воды (до pH 1). Аликвоту полученного раствора (5 мл) экстрагировать хлороформом при соотношении 1:1, органическую фазу отбросить. Затем pH водного раствора довести до 9-10 при помощи боратного буфера. В раствор ввести соответствующую соль для высаливания (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) до насыщения. К полученно-

му раствору добавить гексан при соотношении 1:1, водную фазу отбросить, а органический слой упарить до 1 мл и затем хроматографировать.

**Выводы:** изучено распределение фентанила в различных системах (гексан-вода, гексан-водные растворы неорганических солей и хлороформ-вода) с применением хроматографических методов анализа и высаливания. Показано, что в зависимости от гидрофобности и кислотно-основных свойств исследуемого вещества следует использовать соответствующую соль для высаливания. Предложены алгоритм выбора растворителя, природы и концентрации соли при извлечении фентанила из различных матриц, а также хроматографическая методика анализа.

#### Литература

1. Strano-Rossi, S. Determination of fentanyl, metabolite and analogs in urine by GC/MS / S. Strano-Rossi, I. Álvarez, M.J. Taberner et al. // *Journal of Applied Toxicology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 649–654.
2. De Melo Barbosa, L. Fast UHPLC-MS/MS method for analysis of furanylfentanyl in different seized blotter papers / L. de Melo Barbosa, J.M. Santos, D.R. de Morais et al. // *Drug Testing and Analysis*. – 2018. – Vol.11. – P.178–185.
3. Burns, S.M. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl. / S. M. Burns, C.W. Cunningham, S.L. Mercer. // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 9, № 10. – P. 2428-2437.
4. Armenian, P. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review / P. Armenian, K.T. Vo, J. Barr-Walker, K.L. Lynch. // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol.134. – P.121-132.
5. Коренман, И.М. Экстракция в анализе органических веществ / И.М. Коренман. М.: Химия, 1977. – 200 с.
6. Лещев, С. М. Границы применимости правила аддитивности инкрементов энергии Гиббса функциональных групп для описания и прогнозирования распределения органических неэлектролитов между н-октаном и водой / С.М. Лещев. // *Журнал физической химии*, 2002. – Т. 76, № 10. – С. 1765-1771.
7. Лещев, С. М. Экстракция органических неэлектролитов н-гексаном из водных растворов гидрофосфата и ацетата калия / С.М. Лещев, О.Н. Михнюк, А.В. Немкевич и др. // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук*. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 149-155.
8. Гулевич, А.Л. Экстракционные методы разделения и концентрирования веществ : пособие для студентов хим. фак. спец.1-31 05 01 «Химия (по направлениям)» / А.Л.Гулевич, С.М. Лещев, Е.М. Рахманько. – Минск: БГУ, 2009. – 153 с.