

СУДМЕДЭКСПЕРТИЗА И ТОКСИКОЛОГИЯ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИМИМЕТИКОВ В МОЧЕ МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ - ГИБРИДНОЙ КВАДРУПОЛЬ- ВРЕМЯПРОЛЕТНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ.

Аналитические решения
Markets and Applications Programs

Авторы

А.В. Лабутин

Областное государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения

“Томский областной
наркологический диспансер”

Рассмотрена возможность идентификации метаболитов новых психоактивных веществ в моче, исходя из данных о фрагментации нативных соединений и основных закономерностях их распада.

Введение

Проблема незаконного употребления наркотических средств как синтетического так и растительного происхождения с каждым годом приобретает все большую актуальность и социальную значимость [2]. Не менее актуальным является разработка и внедрение достоверных, простых и быстрых способов поиска наркотических средств и их метаболитов в биологических средах организма, с целью диагностики состояния опьянения. Наиболее распространенным объектом в практике химико-токсикологических лабораторий для такого анализа является моча. С одной стороны именно в моче всегда бывает достаточно высокая концентрация ксенобиотиков (к которым относятся, в том числе, наркотические средства), особенно в период их максимального выведения. С другой стороны моча - относительно простой объект для проведения пробоподготовки, так как содержит небольшое количество высокомолекулярных, а также низкополярных соединений. Проблема идентификации синтетических каннабимиметиков (СК) и иных психоактивных веществ и их метаболитов определяется малоизвестным поведением данных соединений в организме человека, а также коротким временем присутствия их на нелегальном рынке (от 1 до 2 лет). Особенности анализа метаболитов СК является низкая концентрация искомых веществ в моче, не до конца изученный метаболизм и крайне широкий спектр искомых веществ.

Учитывая высокую липофильность СК, вероятность выявления их в моче в неизменном виде крайне мала. Основными путями их выведения является окисление, проявляющееся в присоединении кислородсодержащих групп (гидрокси-, оксо-, карбокси-), либо в гидролизе амидных, либо эфирных



связей. К образовавшимся полярным группам присоединяются остатки глюкуроновой кислоты, и в таком виде вещества подвергаются выведению из организма. Как правило, участков, к которым может присоединяться кислород-содержащие группировки в молекулах синтетических каннабимиметиков несколько, это обуславливает наличие для одного соединения нескольких вариантов протекания метаболических реакций, с образованием различных изомеров по положению гидроксигрупп в молекуле, либо даже с образованием ди- и три-гидроксипроизводных, что приводит к тому что одно вещество может иметь свыше десяти различных метаболитов в виде которых оно выводится из организма. Этот факт приводит к «размыванию» и без того невысокой концентрации исходного вещества моче, по нескольким веществам - метаболитам. Исходя из вышеизложенного следует, что концентрация определяемых индивидуальных метаболитов в моче низка, и целевые вещества содержат сильнополярные группировки, осложняющие анализ методом газовой хроматографии, что наряду с очень сложной матрицей объектов исследования является прямой предпосылкой к использованию tandemной масс-спектрометрии для их анализа, сопряженной с жидкостной хроматографией, как методом, отвечающим за предварительное разделение веществ. [3]

Но все же основным преимуществом применения tandemной масс-спектрометрии является получение дополнительной структурной информации, которая позволяет доказать структурное сходство веществ определяемых в биосредах (предположительных метаболитов), с исходными веществами, при условии наличия информации об их структуре и мс(-мс)-фрагментации как самого нативного соединения, так и его основных ионов. Применение tandemной масс-спектрометрии, пожалуй, является единственным методом доказательства структуры метаболитов СК, по причине крайне незначительного количества вещества и сложной матрицы, что делает невозможным применение таких методов как ЯМР и ИК; встречный синтез, как метод доказательства структуры, также недоступен в условиях химико-токсикологических лабораторий, как по организационным так и по юридическим причинам.

Описываемый далее подход идентификации и поиска метаболитов основан на том, что структура метаболитов каннабимиметиков остается такой же, как и у нативных соединений, все отличие заключается только в наличии дополнительных гидроксигрупп, а также карбоксильных групп, либо метаболиты представляют собой продукты гидролиза исходных соединений, также структурно с ними близкие.

Таким образом, как сами каннабимиметики, так и их метаболиты зачастую имеют общие фрагменты в структурных формулах, и похожие схемы распада в источнике ионизации и камере соударений масс-селективного детектора, что ведет к тому в спектре метаболитов и нативных веществ присутствуют идентичные по структуре ионы, несущие информацию о структуре исходного соединения. Критерием присутствия идентичных ионов в спектрах нативных каннабимиметиков и их метаболитов является наличие идентичных ионов во вторичных спектрах, полученных на tandemном масс-спектрометре, притом разница в атомных единицах массы не должна превышать 10ррт для ионов предшественников и 20ррт для ионов-продуктов.

Таким образом, при поиске метаболитов психоактивных соединений с помощью программного обеспечения прибора исследуются молекулярные ионы (в протонированной форме), которые могли образоваться из

метаболитов известных на настоящий момент психоактивных соединений, также осуществляется поиск общих ионов, характерных для мс-мс фрагментации как нативных соединений так и их метаболитов. Для этого хромато-масс-спектрограмма записывается в режиме «auto-ms», реализованном в программном обеспечении прибора, позволяющим видеть как первичные спектры высокого разрешения, так и вторичные (мс-мс) спектры наиболее интенсивных ионов в высоком разрешении.

Таким образом, алгоритм интерпретации данных полученных методом ВЭЖХ-МС-МС высокого разрешения состоит в следующем:

1. поиск на хромато-масс-спектрограмме образца с помощью программного обеспечения прибора осколочных ионов в мс-мс спектрах, соответствующим наиболее распространенным фрагментам известных психоактивных соединений. (таблица 1)

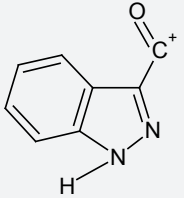
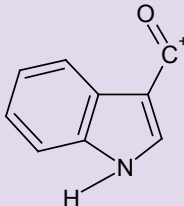
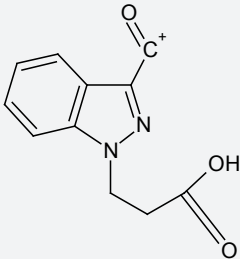
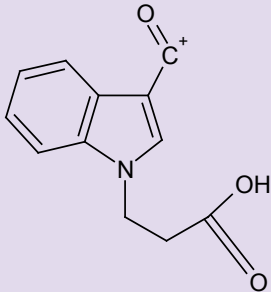
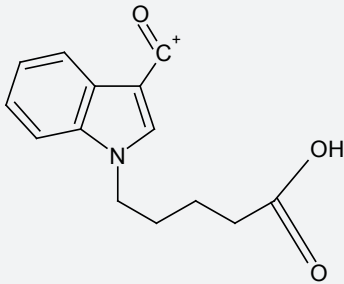
2. поиск на хромато-масс-спектрограмме образца с помощью программного обеспечения прибора ионов, которые соответствуют по массе протонированным ионам метаболитов наиболее известных (искомых) психоактивных соединений, в том числе входящих в Перечень наркотических средств. При этом молекулярная масса возможного метаболита определяется исходя из наиболее распространенных путей метаболизма, описанных в литературе, а именно (массы даны без учета протонирования мол. иона):

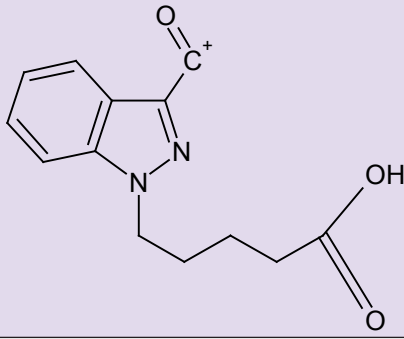
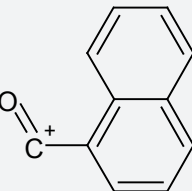
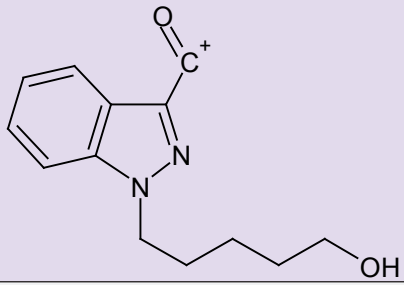
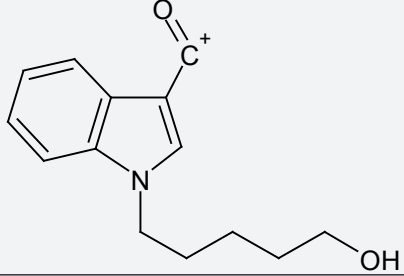
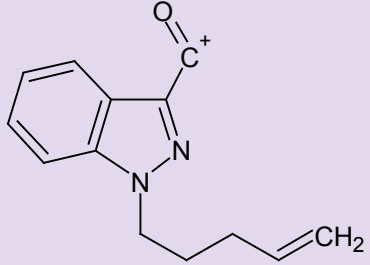
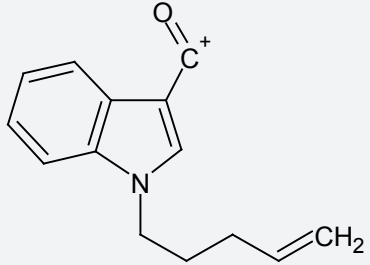
- моногидроксилирование (изменение массы на 15.9949 а.е.м),
- дигидроксилирование (изменение массы на 31.9898 а.е.м),
- замещение фтора на гидроксил (изменение массы на 1.9957 а.е.м),
- карбоксилирование (изменение массы на 29.9741 а.е.м, и 11.9835 а.е.м для фторалкилированных психоактивных веществ),
- карбоксилирование с укорочением углеродной цепи на 2 атома углерода (изменение массы на 1.9429 а.е.м, и 16.0477 а.е.м для фторалкилированных психоактивных веществ).
- деметилирование (изменение массы на 14.0156 а.е.м)
- гидролиз сложноэфирной связи и гидролиз терминальных амидных групп (молекулярная масса метаболита определяется исходя из структуры соединения, находящегося в незаконном обороте, метаболиты которого требуется определить в биосредах).
- комбинации указанных метаболитических превращений, приводящие к соответствующим продуктам, отличающимся на определенную величину массы а.е.м от первоначального вещества.

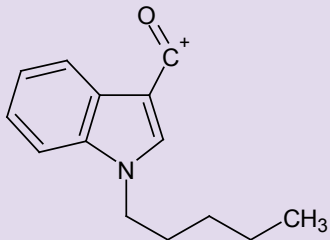
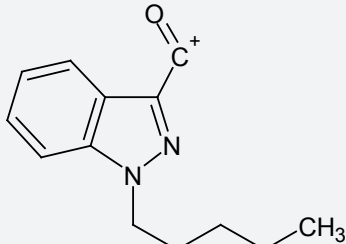
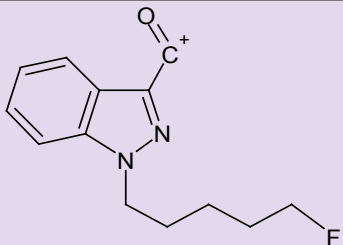
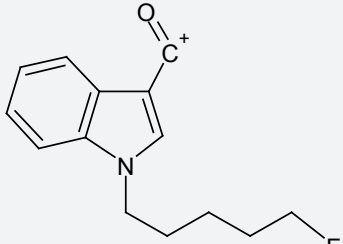
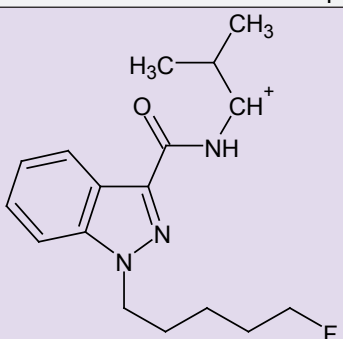
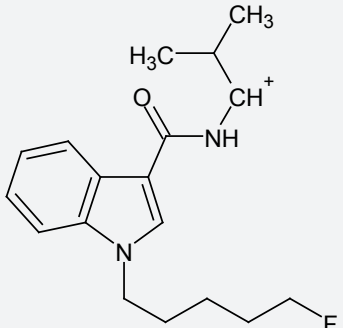
3. вторичные масс-спектры молекулярных ионов (MH^+) обнаруженных в п.2 должны содержать ионы, соответствующие по брутто формуле ионам (при расхождении по мол. массе не более 20ррм), образующимся в ходе мс-мс эксперимента с нативными веществами (как с учетом метаболитических изменений массы приведенный в п.2 так и без них), либо каким-либо ионам, приведенным в таблице 1, либо иным, известным из литературных данных.

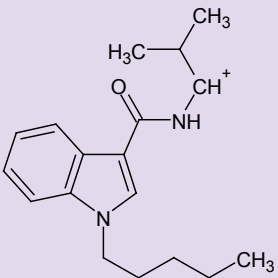
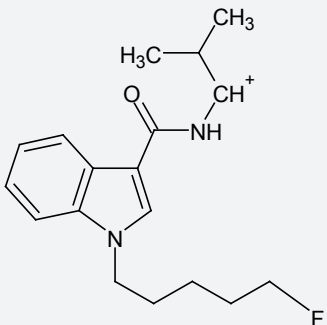
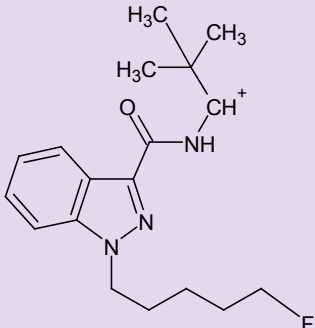
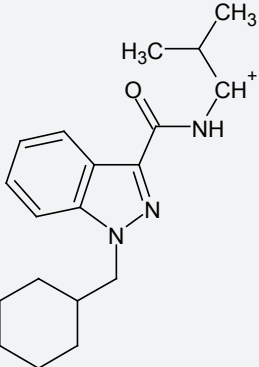
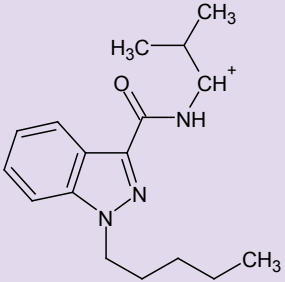
4. вторичные масс-спектры осколочных ионов образующихся в ионном источнике при повышенном напряжении на фрагменторе от нативных соединений и от метаболитов, должны содержать аналогичные фрагментные ионы (при расхождении по массе не более 20ррм).

При получении положительно результата в ходе поиска по п.п. 1-4 формируется положительный вывод о наличии метаболита интересующего психоактивного соединения, для которого проводился поиск по ионам рассчитанным в п.2.

Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента
145,0396	
144,0443	
217,0608	
216,0655	
244,0968	

245,0921	
155,0491	
231,1128	
230,1176	
213,1022	
212,1069	

214,1226	
215,1179	
233,1085	
232,1132	
304,1819	
303,1867	

285,1961	
303,1867	
318,1976	
312,2070	
286,1914	

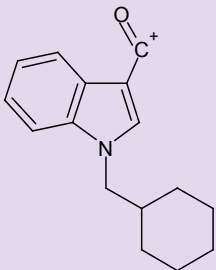
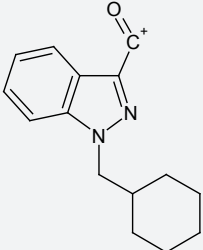
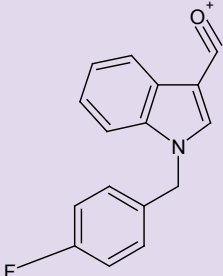
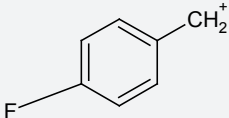
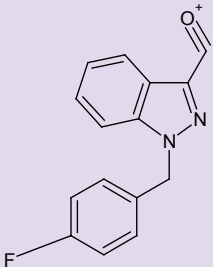
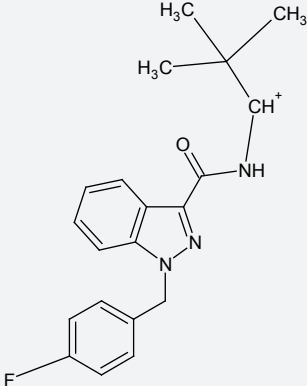
240,1388	
241,1335	
252,0819	
109,0448	
253,0772	
338,1663	

Таблица 1. наиболее типичные фрагменты молекул синтетических каннабимиметиков и их расчетные точные массы

Экспериментальная часть

Оборудование

Описание	Номер по каталогу
Agilent 1260 Infinity Binary Pump	G1312B
and LAN card	G1369C
Agilent 1260 Infinity Standard Autosampler	G1329B
with 900 µL head	G1313-60007
and an Agilent 1260 Infinity Thermostat	G1330B
Agilent 1260 Infinity Flexible Cube	G4227A
Agilent 1200 Infinity Online SPE starter kit including one 2-position/10-port valve	G4742A
Agilent 1260 Infinity Thermostatted Column Compartment	G1316C
Agilent G6450 Q-TOF LC/MS System with Agilent Jet Stream Technology	
Analytical Column	
Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18, 2.1 × 150 mm, 3.5 µm	959763-902
Trapping Columns	
Guard Column Hardware Kit	820999-901
PLRP-S Cartridges, 4.6 × 12.5 mm, 15-20 µm	5982-1270
Software	
Agilent MassHunter data acquisition for quadruple-time-of-flight mass spectrometer, Version 06.00	
Agilent MassHunter qualitative software, Version 06.00	

Пробоподготовка

Перед анализом пробы мочи подвергают минеральному гидролизу. Наиболее информативным с точки зрения наличия метаболитов является совместное проведение кислотного и щелочного гидролиза. Для проведения гидролиза две аликвоты мочи каждая по 4 мл вносят в две стеклянные емкости, к одной добавляют 6Н раствор минеральной щелочи (NaOH либо KOH), к другой добавляют 6Н раствор HCl, после чего обе емкости укупоривают и нагревают в течении 40 минут при 90°С. После чего обе емкости остужают до комнатной температуры, и смешивают содержимое. При необходимости доводят pH до значения 8 с помощью буфера.

Полученную смесь гидролизатов далее фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм, либо центрифугируют при 12000 об/мин в течении 5 мин и вводят в количестве 30 мкл в систему ВЭЖХ-мс-мс, снабженную оборудованием для он-лайн твердофазной экстракции [4]. В случае отсутствия оборудования для он-лайн твердофазной экстракции, можно провести выделение метаболитов традиционными методами, например методом жидкостной экстракции, в данном случае можно воспользоваться экстракцией смеси гексан-этилацетат 7:1, экстрагирования для метаболитов синтетических каннабиноидов оптимально делать из кислых сред pH < 2. После отделения верхнего органического слоя, его упаривают, а сухой остаток растворяют в 40% растворе этанола. Ввод пробы 2-5 мкл.

МС метод

детектор Agilent 6540 работал в режиме положительной электрораспылительной ионизации в следующих условиях: температура источника ионов – 350 °С, напряжение на капилляре – 3.5 кВ, напряжение на фрагментаторе – 100 В, напряжение на скиммере – 65 В, расход газа-осушителя 8 л мин⁻¹, расход газа для термофокусировки 8 л мин⁻¹, диапазон сканирования ионов-предшественников – 100–500 Да, диапазон регистрации ионов-продуктов – 50–500 Да. Газ для соударений – азот, давления газа для соударений в ячейке соударений – 1.37 кПа, энергия соударений 20 эВ. Режим работы детектора – высокое разрешение (40000 на половине высоты при m/z 622, точность измерения масс 0.08 ppm), скорость сканирования – 5 сканов в сек.

Настройка прибора и автоматическая коррекция точности измерения масс в реальном времени проводилась с использованием стандартных растворов, рекомендованных производителем прибора, состоящих из трифторацетата натрия, пурина и гексакис(2,2,3,3-тетрафторпропокси) фосфазина (HP-0921).

Работа проводилась в режиме «auto-ms», предполагающим автоматический отбор пяти наиболее интенсивных ионов-предшественников, и их последующей фрагментацией, активированной соударениями. При проведении отбора иона предшественника окно пропускания квадрупольного фильтра масс задавалось 1,3 а.е.м

Реактивы

Использованы следующие реактивы: вода деионизованная (из системы водоподготовки Milli-Q, Millipore, США), ацетонитрил, квалификации «чистый для хроматографии», муравьиная кислота, квалификации “х.ч.”.

Результаты и их обсуждение

В качестве первого примера рассмотрим идентификацию метаболитов вещества [1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-yl](нафталин-1-yl)метанон. в биологическом образце (моче).

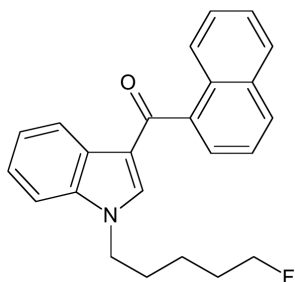


Рисунок 1. [1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-yl](нафталин-1-yl)метанон.

Исходя из структуры соединения с учетом изложенных в п.п. 2 данных можно предположить что протонированные формы метаболитов будут иметь следующие мол.массы (приведены только наиболее вероятные метаболиты):

- 376,1707 (моногидроксиметаболит)
- 372,1594 (C5-карбоксиметаболит)
- 358,1801 (C5-OH - метаболит - продукт замещения фтора гидроксигруппой)
- 344,1281 (продукт карбоксилирования с укорочением углеродной цепи на 2 атома углерода).

В результате для указанных масс получены следующие хроматограммы (даны в наложении, окно поиска 5ррм):

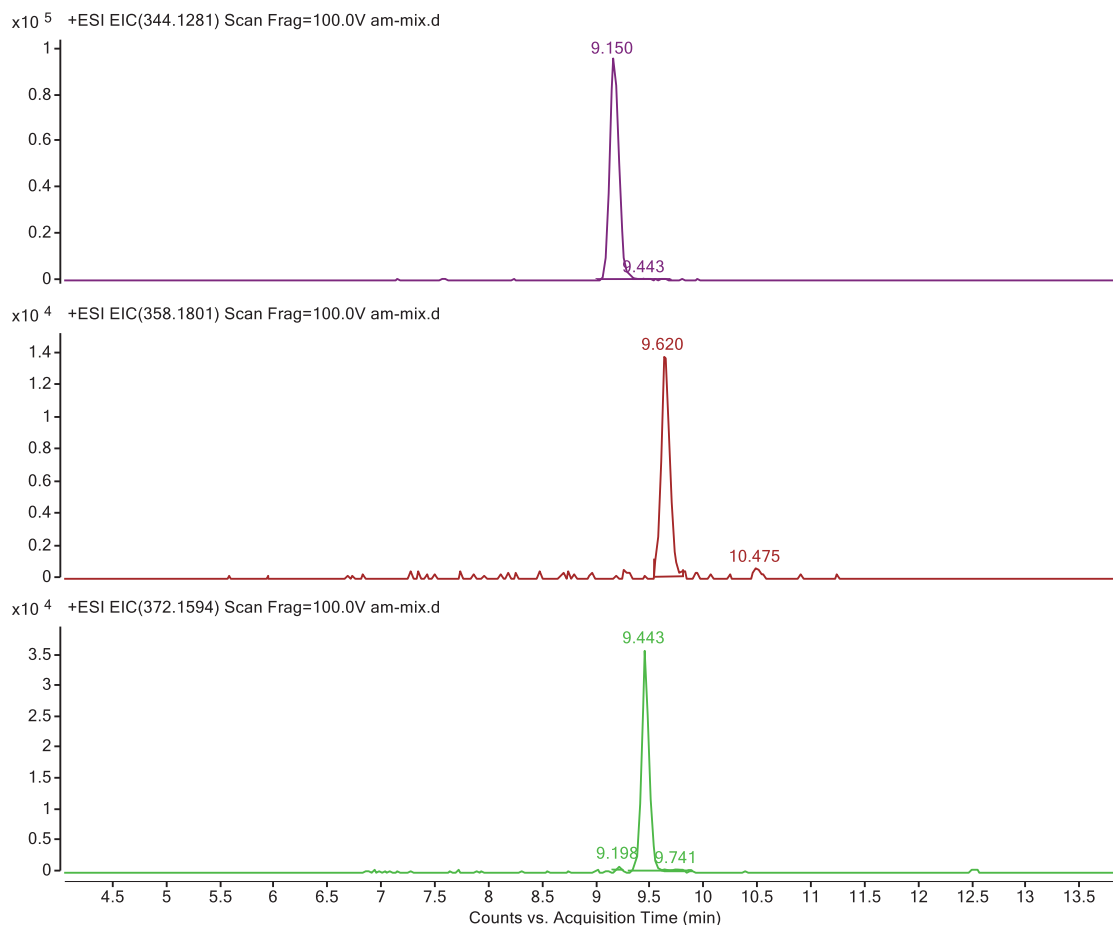


Рисунок 2. сверху вниз: C3-карбокси, дефторгидрокси, C5-карбокси.

сигнал, соответствующий по массе протонированной форме моногидроксиметаболита на хроматограмме обнаружен не был.

Для пика соответствующего протонированной форме вероятного продукта карбоксилирования с укорочением углеродной цепи на 2 атома углерода получен следующий мс-мс спектр (рис. 3)

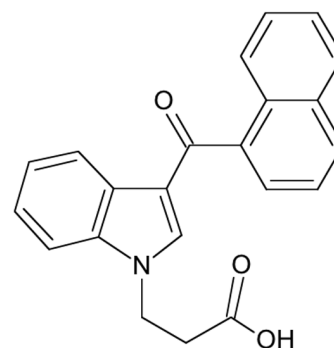
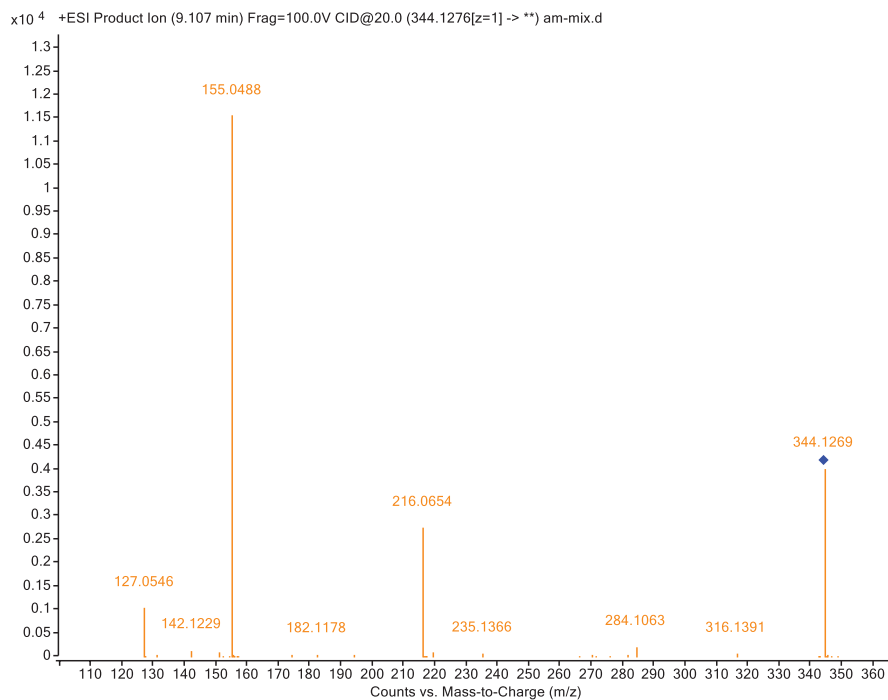


Рисунок 4. разница вычисленной точной массы и определенной в ходе эксперимента составляет 3,5ppm

Рисунок 3. спектр диссоциации индуцируемой соударениями (ДИС) родительского иона 344.1276, предположительно соответствующего протонированной форме метаболита.

Для пика соответствующего протонированной форме вероятного C5-гидроксиметаболита получен следующий мс-мс спектр (рис. 5)

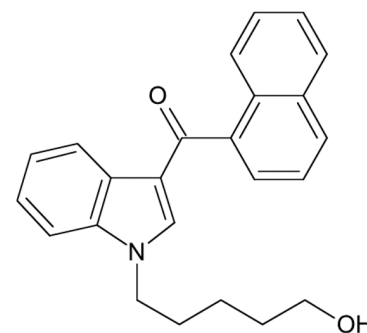
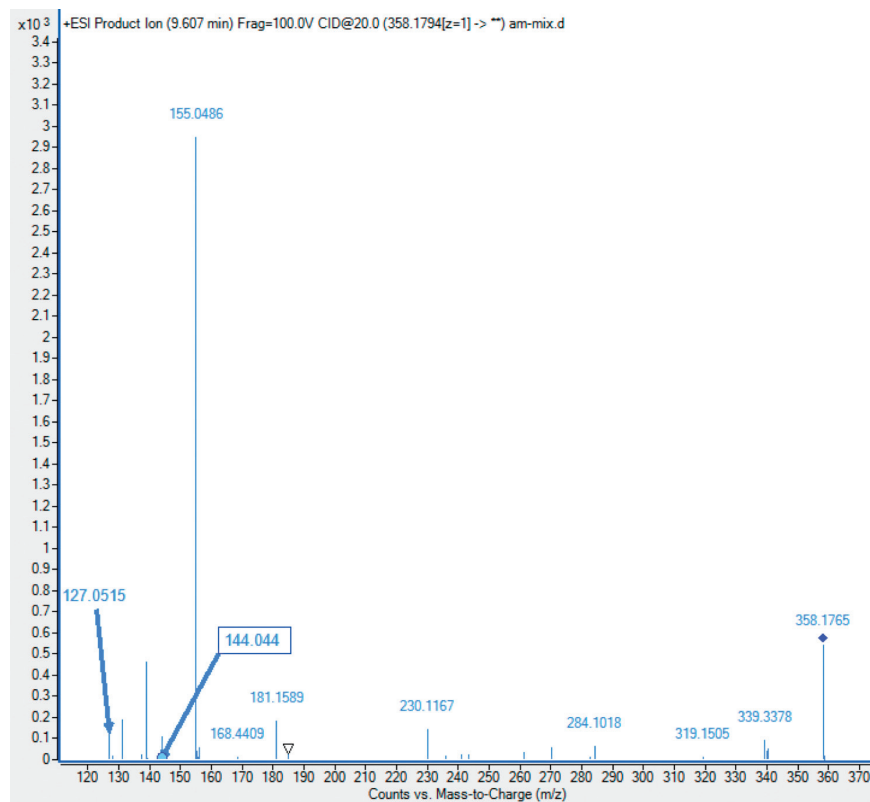


Рисунок 6.

Рисунок 5. спектр диссоциации индуцируемой соударениями (ДИС) родительского иона 358.1794, предположительно соответствующего протонированной форме метаболита.

Предполагаемая структура метаболита приведена на рис. 4

Предполагаемая структура метаболита приведена на рис. 6

Для пика соответствующего протонированной форме вероятного С5-карбоксии метаболита получен следующий мс-мс спектр (рис. 7)

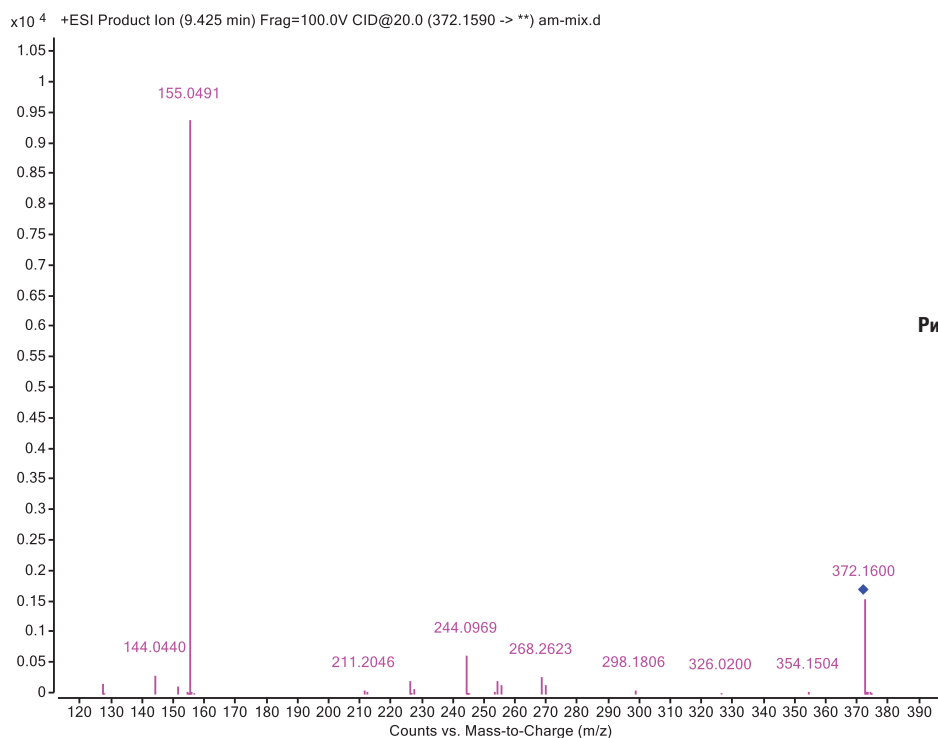


Рисунок 7. спектр диссоциации индуцируемой соударениями (ДИС) родительского иона 372.1590, предположительно соответствующего протонированной форме метаболита.

Предполагаемая структура метаболита приведена на рис. 8

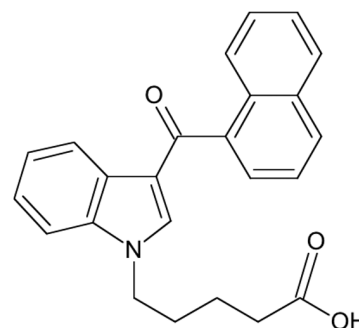


Рисунок 8.

Как можно видеть фрагментные ионы в спектрах соударений соответствуют приведенным фрагментным ионам в таблице 1, расхождение вычисленных точных масс фрагментных ионов и полученных в ходе экспериментов также составляет менее 5ррм.

Также была сравнена фрагментация ионов 144,0440 и 155,0491, полученных от предполагаемых метаболитов и от нативных веществ при повышенном напряжении фрагментатора - 250В (рис. 9)

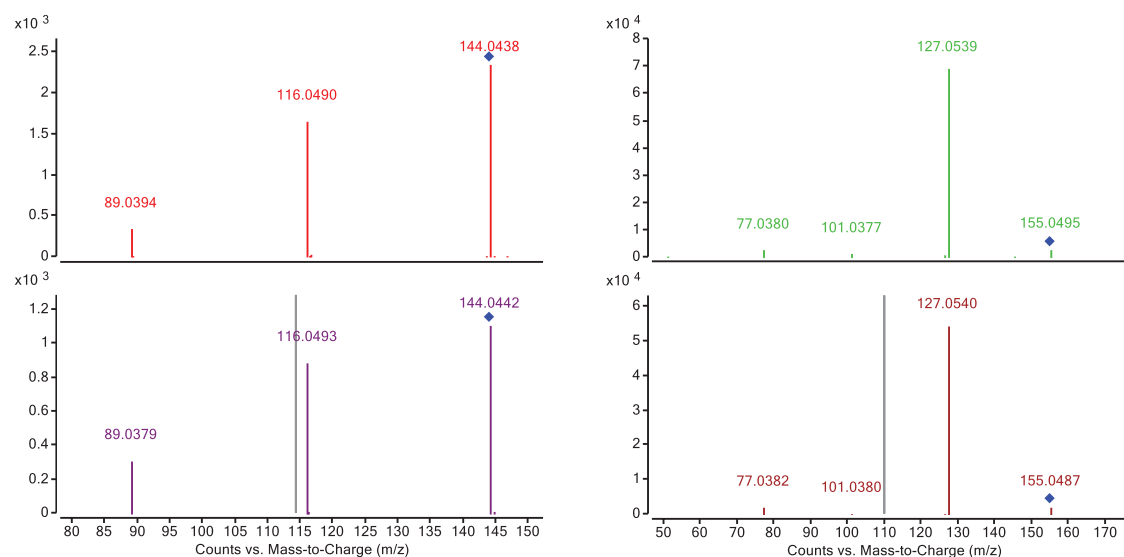


Рисунок 9. мс-мс спектры соударений осколочных ионов 144,0440 (слева) и 155,0491 (справа). Спектры в верхней части от нативных веществ, в нижней от метаболитов.

Как видно из рисунков, в полученных мс-мс спектрах присутствуют ионы с точными массами, указанные в таблице 1, соответствующие частям структур наиболее широко распространенных синтетических каннабимиметиков, совпадение расчетных точных масс фрагментных ионов и полученных в ходе экспериментов при этом составляет менее 5ppm. Также фрагментация общих ионов в масс-спектрах метаболита и нативного вещества — совпадают (ионы 144,0440 и 155,0491).

Таким образом, по причине совпадения:

- а.) посчитанных точных масс метаболитов и масс протонированных молекулярных ионов, определенных в ходе исследования,
- б.) наблюдения фрагментации, характерной для синтетических каннабимиметиков, в соответствии с данными приведенными в таблице 1,
- в.) совпадении фрагментации основных фрагментов из структур метаболитов и нативных веществ,

можно сделать вывод о наличии метаболитов вещества АМ-2201 [1-(5-фторпентил)-1Н-индол-3-yl](нафталин-1-yl)метанон, либо вещества JWH-018 (нафталин-1-ил) (1-пентил-1Н-индол-3-ил)метанон), в исследуемом образце, так как не были обнаружены фторсодержащие метаболиты.

В качестве примера реализации другого подхода к поиску метаболитов психоактивных веществ был рассмотрен алгоритм идентификации метаболитов каннабимиметика метил 2-[1-(циклогексилметил)-1Н-индол-3-ил-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат, сокращенное наименование MDMB-CHM

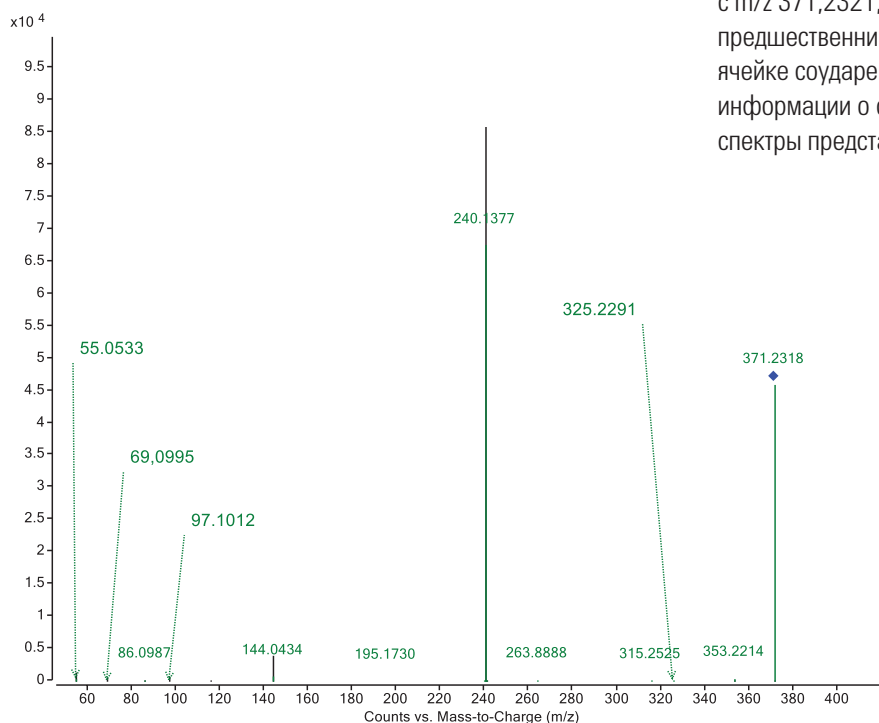


Рисунок 11. масс-спектр иона-предшественника с m/z 371,2321 (дан в наложении 5, 20, 35эв).

В ходе анализа образца гидролизованной мочи при просмотре хромато-масс-спектрограммы по ионам-продуктам, наиболее характерным для синтетических каннабимиметиков (таблица 1) было выявлено что на хроматограмме элюируется вещество с временем выхода 9,95мин, при распаде в камере соударений масс-селективного детектора его протонированные молекулярные ионы образуют ионы-продукты с m/z 240,1380 и 144,0442 а.е.м, при этом масса иона предшественника (протонированного мол. иона) составляет 371,2321. (рис. 10)

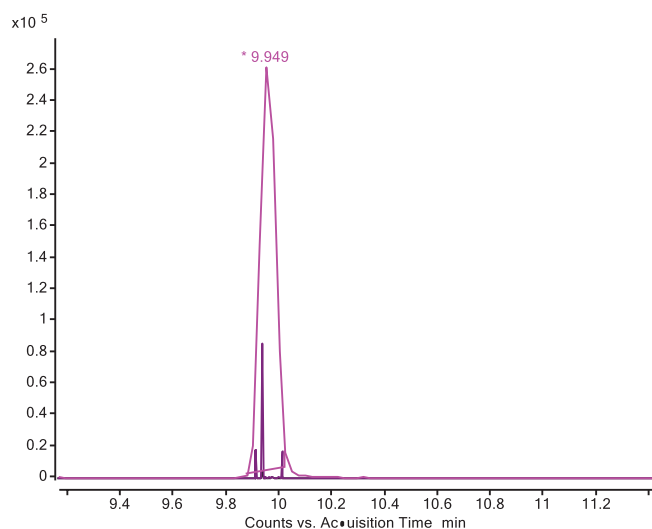


Рисунок 10. хроматограмма по выделенному иону m/z и 371,2321 и хроматограммы по ионам-продуктам с m/z 240,1380 и 144,0442 а.е.м..

Также в ходе исследования полученной хроматограммы был получен полный масс-спектр иона-предшественника с m/z 371,2321, также были получены масс-спектр иона-предшественника с m/z 371,2321 с другими энергиями в ячейке соударений - 5 и 35 эв, для получения более полной информации о структуре этого иона предшественника. Все спектры представлены в наложении и приведены на рис. 11.

Как следует из [1] ионы-продукты с точными массами 144,0442, 240,1380, 97,1017, 69,0967, 55,0542 а.е.м, характеризуют наличие 1-(циклогексилметил)-1Н-индол-3-карбонильного фрагмента в структуре исследуемого соединения. Переход 371,2318-325,2291 соответствует потере карбоксильной группы (46.0027 а.е.м), что также подтверждается наличием перехода 381,2318-353,2214 (потеря гидроксильной группы). Указанные сведения, а также изучение лит. данных посвященных син. каннабимиметикам позволяет предположить наличие вещества 2-[1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-ил-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановая кислота), структура данного вещества приведена на рис. 12. Данное вещество может являться продуктом гидролиза как минерального так и метаболитического вещества метил 2-[1-(циклогексилметил)-1Н-индол-3-ил-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат, либо соответствующего амида, который также замечен в незаконном обороте.

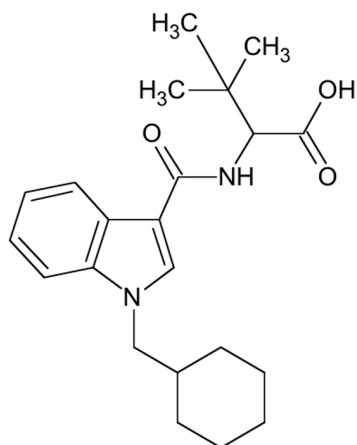


Рисунок 12.

Кроме того наличие в вышеприведенном масс-спектре иона m/z 86,0987 подтверждает данное предположение. По брутто-формуле этот ион соответствует фрагменту 2,2-диметилпропиламина, имеющемуся в структуре соединения изображенного на рис.3.

Также были проведены эксперименты с большим напряжением на фрагменторе с целью получить фрагменты интересующего нас соединения в ионном источнике и изучить их фрагментацию. Ниже приведены масс-спектры соударений, полученные для фрагментных ионов 240,1380 и 144,0440. (рис. 13)

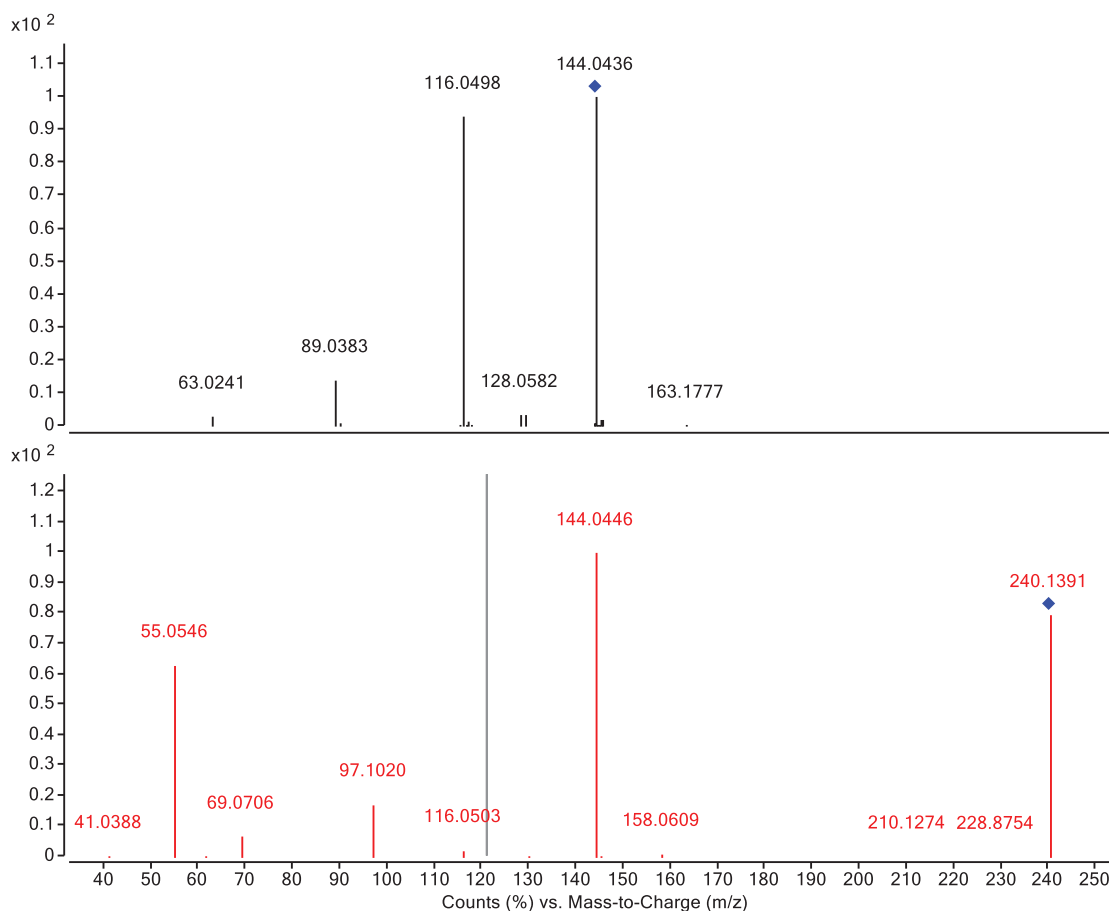


Рисунок 13. масс-спектры соударений полученные для фрагментных ионов 240,1380 (снизу) и 144,0440 (вверху).

Для дополнительной идентификации указанного соединения были изучены спектральные характеристики вещества метил 2-[1-(циклогексилметил)-1Н-индол-3-ил-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат, представляющего собой метиловый эфир предполагаемого соединения, и изъятых из незаконного оборота и идентифицированных ранее с помощью библиотеки масс-спектров АИПСИН.

Данное вещество исследовалось в указанных выше условиях, в ходе эксперимента обнаружено, что на хроматомасс-спектрограмме имеется пик соответствующий по точной массе протонированному молекулярному иону указанного соединения m/z 385,2489 (вычисленное m/z 385,2486), полный масс-спектр ионов-продуктов этого соединения приведен на рис. 14

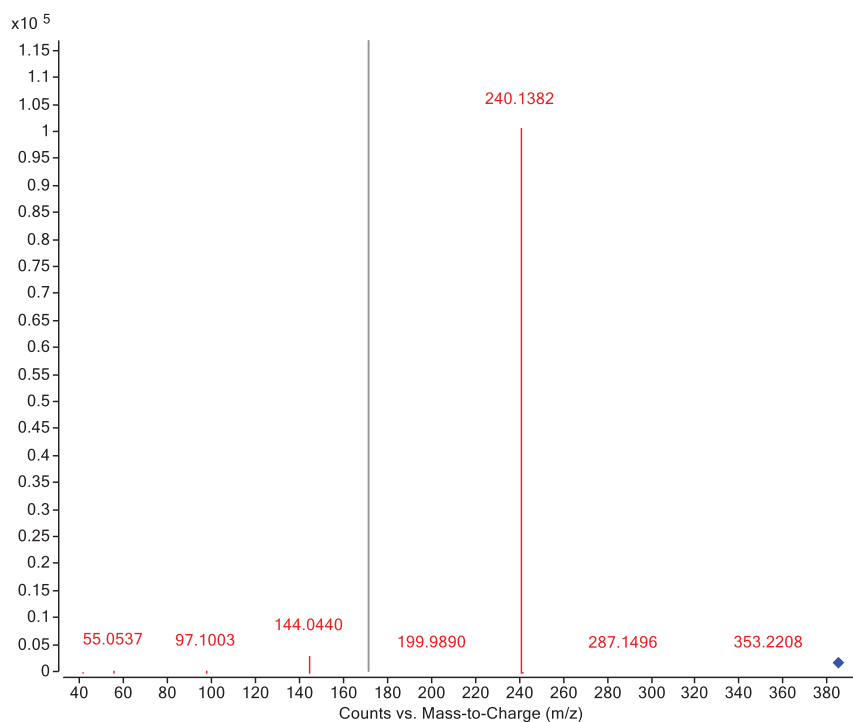


Рисунок 14. спектр соударений иона-предшественника m/z 385,2489 (энергия соударений 20 эв).

Также были проведены эксперименты с большим напряжением на фрагменторе с целью получить фрагменты интересующего нас соединения в ионном источнике и

изучить их фрагментацию. Ниже приведены масс-спектры соударений полученные для фрагментного иона 240,1380 (рис. 15)

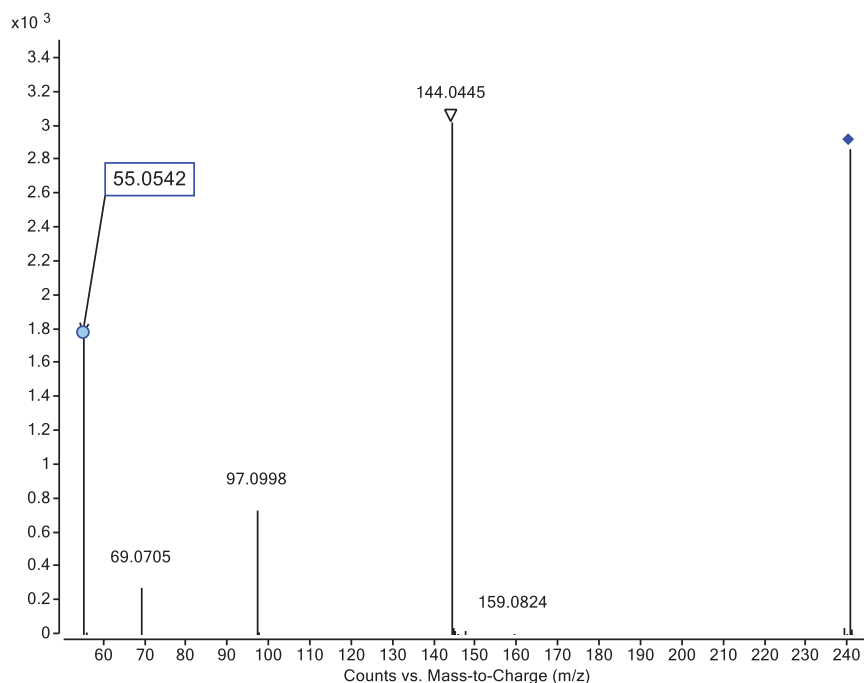


Рисунок 15. полный масс-спектр соударений (20эв) иона-предшественника m/z 240,1380.

Как видно фрагментация протонированного молекулярного иона, а также фрагментация одного из осколочных ионов соединения с близкой структурой (MDMB-CHM) совпадает с изученной ранее фрагментацией для соединения MDMB-CHM -COOH (рис. 13). Что подтверждает сделанное нами ранее предположения для структуры вещества, обнаруживаемое в образцах мочи.

Заключение

Для обнаружения ряда синтетических каннабимиметиков и их метаболитов в биологических объектах предложен способ нецелевого скрининга маркеров употребления синтетических каннабиноидов, основанный на постоянстве базовой структуры аналитов, поскольку большинство современных синтетических каннабимиметиков можно условно отнести к индольным и индазольным производным, имеющим ряд общих структурных фрагментов.

Для поиска метаболитов синтетических каннабимиметиков реализованы два подхода:

— поиск метаболитов известного соединения с использованием масс-спектра высокого разрешения второго поколения протонированных молекулярных ионов вероятных метаболитов, который обеспечивает высокую надежность определения;

— целевой поиск ионов-продуктов, характерных для наиболее распространенных классов психоактивных соединений. Данный подход является более универсальным и позволяет обнаружить соединения, претерпевшие более глубокие изменения в ходе обмена веществ (например, гидролиз эфирных или амидных связей), за счет возможности установления значения точных масс всех ионов, включая ион-предшественник, что в совокупности со знанием точных масс некоторых характеристичных фрагментов, их структур и других литературных данных, позволяет сделать вывод о наличии метаболитов психоактивных веществ в анализируемом образце. Притом использование приборов высокого разрешения делает достоверным получаемый результат, так как значительно повышает надежность идентификации фрагментных ионов.

Возможность применения предложенных подходов рассмотрена на реальных образцах, содержащих метаболиты AM-2201 (JWH-018) и MDMB-CHM

Таким образом в ходе исследования было доказано наличие в образцах мочи вещества 2-[1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-ил-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановая кислота), которая может быть метаболитом - продуктом гидролиза наркотического средства MDMB-CHM, находящегося в незаконном обороте и являющегося метиловым эфиром обнаруженного нами соединения.

Список литературы

1. Шевырин В.А. Идентификация и аналитические характеристики новых синтетических каннабиноидов: дис. канд. хим. наук. Екб., **2013**. 136 с.
2. Temerdashev A. Z., Grigor'ev A. M., Rybal'chenko I. V. // J. Anal. Chem. **2014**. Vol. 69. N 9. P. 899–926
3. Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G. Detection of urinary metabolites of AM-2201 and UR-144, two novel synthetic cannabinoids // Drug Test. Anal. **2012**. Vol. 4. N 10. P. 745–753.
4. 5991-5514RURU Применение он-лайн твердофазной экстракции с помощью модуля agilent 1290 flex cube с последующим взжж-мс-мс анализом в химико-токсикологическом анализе образцов мочи в скрининговом анализе наркотических средств. А.В. Лабутин Областное государственное учреждение здравоохранения «Томский областной наркологический диспансер»

Контакты: Agilent MAPs:
maps_agilent@agilent.com

Дополнительная информация:
<http://www.your-analytical-solution.com>

This information is subject to change without notice.

© Agilent Technologies, Inc. 2015
Published in USA, April 1, 2015
5991-5677RURU

