

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский федеральный университет»
Экспертно-криминалистический центр УТ МВД России по Сибирскому
федеральному округу**

На правах рукописи



Оберенко Андрей Витальевич

**ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КУРИТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ,
СОДЕРЖАЩИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДЫ**

1.4.2 – Аналитическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

**Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Качин Сергей Васильевич**

Красноярск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Литературный обзор.....	9
1.1 Состав курительных смесей.....	9
1.2 Синтетические каннабиноиды: структура, фармакохимические свойства и синтез.....	11
1.3 КС-СК как объект анализа.....	20
1.3.1 Особенности экспертных подходов.....	20
1.3.2 Идентификация физиологически активного вещества.....	23
1.3.3 Профилирование примесей.....	26
1.4 Газовая хроматография в анализе КС-СК.....	28
ГЛАВА 2. Аппаратурное оформление, реактивы, исследуемые образцы.....	36
2.1 Приборы, оборудование, реактивы.....	36
2.2 Исследуемые образцы и процедуры их предварительных испытаний.....	37
ГЛАВА 3. ГХ – МС идентификация синтетических каннабиноидов.....	41
3.1 Техника эксперимента.....	41
3.2 Идентифицированные СК.....	42
3.3 Примеси в составе СК.....	52
ГЛАВА 4. ГХ- профилирование компонентов наполнителей КС-СК.....	63
4.1 Пробоподготовка образцов.....	63
4.2 Оптимизация условий ГХ- измерений.....	67
4.3 Идентификация профильных компонентов.....	69
ГЛАВА 5. ГХ-ПВД сравнительный анализ больших массивов КС-СК с хемометрической обработкой данных.....	75
ГЛАВА 6. Устройство и процедура парофазной сорбционной микроэкстракции летучих компонентов КС-СК.....	83
6.1 Составные части и принцип работы устройства.....	83
6.2 Оценка эффективности процедуры выделения летучих компонентов КС-СК.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93

ВЫВОДЫ	96
Список сокращений и условных обозначений	97
Список литературы	98
Приложение А	118
Приложение Б	127
Приложение В.....	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время во всем мире наблюдается беспрецедентный рост потенциально опасных новых психоактивных соединений [1, 2]. Причем, значительная часть этих соединений приходится на синтетические каннабиноиды (СК). В свою очередь, СК часто используются для приготовления курительных смесей (КС-СК), обладающих характерным для конопли психоактивным действием. КС-СК особенно популярны среди молодежи, благодаря их доступности - распространению бесконтактным способом через сеть интернет, низкой стоимости и ожидаемой безопасности по сравнению с классическими наркотиками [3, 4]. Вместе с тем, компоненты КС-СК в организме человека могут вызывать ряд тяжелых токсических расстройств. Наиболее распространенными токсическими явлениями являются психические (нарушение сознания, галлюцинации, агрессия) и соматические (тахикардия, подъем артериального давления, почечная недостаточность) отклонения, в том числе летальные исходы [5 - 9]. Постановлением Правительства Российской Федерации от 31.12.2009 г., № 1186 ряд СК был включен в Список I наркотических средств (НС), оборот которых на территории РФ запрещен.

На фоне стойкой тенденции постоянного изменения («обновления») ассортимента КС-СК весьма важным является мониторинг их компонентного состава. Данные по компонентному составу КС-СК необходимы соответствующим специалистам для оценки рисков нанесения вреда здоровью потенциальных потребителей и принятия адекватных терапевтических мер при наступлении случаев интоксикации, а также при расследовании инцидентов, связанных с незаконным оборотом НС, и принятия соответствующих мер законодательного регулирования.

КС-СК - это многокомпонентные смеси (Рисунок 1). Основными составляющими смесей являются матрица (70–90% массы), физиологически активное вещество и различные примеси. Наиболее значимой с точки зрения правоприменительной практики и, соответственно, наиболее проработанной

аналитической задачей является идентификация физиологически активного вещества в составе КС-СК. Для ее решения преимущественно используются хроматографические методы (ГХ, ВЭЖХ с различными детекторами, ТСХ), а также ЯМР-, ИК- и УФ- спектроскопии [10]. «Золотым стандартом» считается метод ГХ-МС. На сегодняшний день идентифицированы примерно 180 видов СК различной химической структуры, из них более 60 в Сибирском федеральном округе РФ.

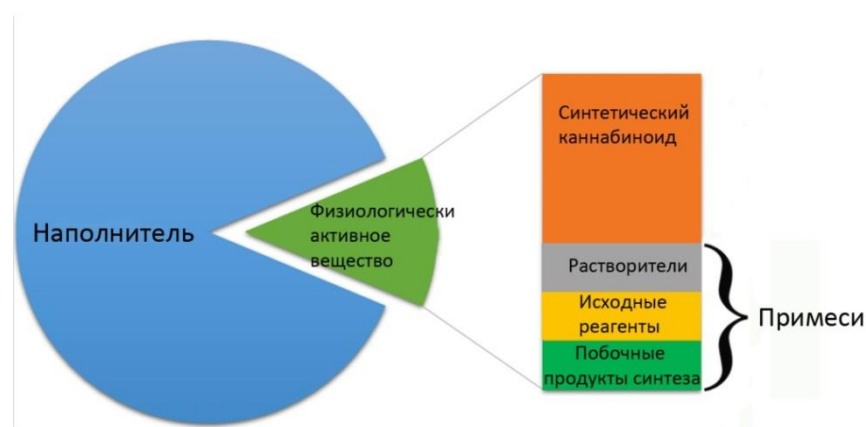


Рисунок 1 – Диаграмма состава курительных смесей, содержащих СК

Наполнители (примеси) в КС-СК практически не исследовались. Вместе с тем, наряду с активным веществом, эти соединения формируют индивидуальный «химический профиль» образца, что весьма важно при проведении сравнительных экспертиз. Состав профильных соединений с идентификационной значимостью может служить дополнительным инструментом для установления источника производства изъятых из нелегального оборота КС-СК и цепочки их нелегального распространения.

Представляло интерес получить полный аналитический образ КС-СК. В качестве базового метода был выбран газохроматографический в типичной для экспертных лабораторий комплектации.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является разработка методик ГХ-анализа для качественного и полуколичественного

определения компонентного состава курительных смесей, содержащих синтетические каннабиноиды, с учетом экспертных подходов.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

1. Сформировать статистически значимую картину распространенности видов СК, наличия соответствующих примесей и возможности их ГХ-определения на основе данных экспертных исследований реальных образцов КС-СК.

2. Разработать способы пробоподготовки и оптимизировать процедуры измерений для ГХ-определения компонентного состава СК-содержащих курительных смесей.

3. Предложить подходы для сравнительного ГХ-анализа больших массивов экспертных образцов КС-СК с использованием направленно выбранных хемометрических методов.

4. На основании полученных результатов сформулировать алгоритм комплексного экспертного исследования КС-СК как целостного объекта.

Научная новизна работы:

1. Впервые установлены основные виды аналитов, формирующие КС-СК как целостный объект и предложены подходы к их определению.

2. Предложен способ устранения мешающего влияния органической матрицы путем использования процессов парофазной сорбционной микроэкстракции летучих соединений КС-СК.

3. Найдены оптимальные условия, обеспечивающие ГХ-ПИД/МС определение полярных органических компонентов наполнителей разной летучести СК-содержащих пластичных курительных смесей.

4. Показана эффективность выбранного хемометрического подхода на основе кластерного анализа, реализованного в виде алгоритма расчётов коэффициентов корреляции Пирсона, для ГХ-ПИД сравнительного анализа больших массивов КС-СК экспертных образцов.

Практическая значимость.

Полученные данные по видам КС-СК, находящимся в незаконном обороте на территории СФО РФ, могут представлять интерес для экспертов, научных сотрудников, медицинских работников и законодателей.

Разработанная методика комплексного анализа КС-СК используется в практике Экспертно-криминалистического центра Управления на транспорте МВД России по Сибирскому федеральному округу (ЭКЦ УТ МВД России по СФО) при проведении соответствующих судебно-химических исследований.

Разработанный способ пробоподготовки успешно апробирован на модельных смесях и реальных образцах для выделения летучих примесей из органических матриц сложного состава и может быть рекомендован для использования в практике ГХ-анализа.

Личный вклад автора: состоял в обобщении, систематизации литературных данных по видам, свойствам и оценке уровня исследований КС-СК, а также в проведении необходимых экспериментов и интерпретации полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты идентификации СК в экспертных образцах смесей для курения, изъятых из незаконного оборота на территории СФО РФ.
2. Результаты ГХ-МС определений характерных примесей для отдельных видов и классов СК.
3. Способ пробоподготовки образцов КС-СК для выделения летучих соединений из матрицы.
4. Методики ГХ-ПВД/МС определения полярных органических компонентов наполнителей СК-содержащих пластичных курительных смесей.
5. ГХ-ПВД процедура сравнительного анализа больших массивов экспертных образцов КС-СК.
6. Алгоритм комплексного экспертного исследования КС-СК.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждались на Международной научно-технической

конференции молодых ученых «Инновационные материалы и технологии» (Минск, 2019), II International (XII Ukrainian) scientific conference for students and young scientists «Current chemical problems» (Ukraine, Vinnytsia, 2019), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019» (Москва, 2019), XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2019), IV Всероссийской конференции с международным участием «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» (Краснодар, 2020), V Международной конференции «Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности» (Казань, 2020), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы химии, технологии и фармации» (Чебоксары, 2020), XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2020), XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной году памяти и славы (75-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов) «ПРОСПЕКТ СВОБОДНЫЙ – 2020» (Красноярск, 2020).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 работ: 7 статей в научных журналах из списка ВАК, в том числе 3 - в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science, а также 11 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем работы: Диссертационная работа состоит из введения, главы литературного обзора, пяти глав экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка цитируемой литературы и приложения. Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, включает 12 таблиц, 59 рисунков и список литературы из 165 наименований.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Состав курительных смесей

Курительные смеси — общее название ароматизированных растительных и синтетических миксов, в составе которых присутствуют психоактивные компоненты, вызывающие эйфорию и формирующие зависимость. Основой курительных смесей являются различные матрицы, определяющие их условные названия: «россыпь», «спайс», «пластилин», «шоколад». Так, «россыпь» и «спайс» — тонкоизмельченная травяная смесь, как правило, с использованием аптечной травы (ромашки, клевера, пустырника), «шоколад», «пластилин» — пластичные вещества коричневого цвета и т.д.

В 2000-х годах в сети интернет стали появляться сообщения о «легальных наркотиках» - курительных смесях, которые были способны оказывать фармакологическое действие, аналогичное наркотическим средствам, изготавливаемым из конопли. По заявлениям производителей ожидаемый эффект достигался за счет синергии натуральных компонентов из лекарственных трав, таких как голубой лотос (*Nymphaea caerulea*), пустырник сибирский (*Leonurus sibiricus*), канавалия морская (*Canavalia maritima*), зорния латифолия (*Zornia latifolia*) и др. Продажа КС в странах Европы под видом благовоний осуществлялась преимущественно через интернет-магазины под брендом Spice (в переводе с англ. «приправа, специя») – Рисунок 2.



Рисунок 2 – Упаковки курительных смесей «Spice»

В 2009 году в отчете Европейского центра мониторинга наркотиков и наркомании (EMCDDA) были опубликованы результаты экспертных исследований, которые показали, что действие Spice обусловлено не растительными компонентами, а синтетическими агонистами каннабиноидных рецепторов различной химической природы в составе растительной матрицы [11]. В том же году в КС были идентифицированы синтетические аналоги основного психоактивного компонента марихуаны Δ^9 -тетрагидроканнабинола (ТГК) CP 47,497 и JWH-018 [12]. С этого времени рынок Spice с новыми видами СК стал быстро расширяться. Если в 2008 г. был идентифицирован один вид СК, то в последующие годы счет шел на десятки соединений. В настоящее время Spice («спайс») используется как имя нарицательное, характеризующее любые курительные смеси, содержащие синтетические каннабиноиды.

Наряду с появлением новых видов СК, на территории ЕС наблюдался резкий рост изъятий из незаконного оборота «спайсов». Так, в 2016 г. сообщалось о более чем 3 тыс. случаев выявления фактов незаконного хранения и сбыта смесей общей массой около 1,5 т. Так как многие СК значительно активнее природного ТГК, их обычные эффективные дозы могут составлять для некоторых веществ меньше 1 мг (для сравнения – эффективная доза природного ТГК составляет 3 мг). С учетом высокой активности СК количество изъятых веществ соответствует десяткам миллионов разовых доз [13-16].

Во многом аналогичная картина наблюдалась на территории Российской Федерации и сопредельных стран [10, 17]. Так же, как и в Европе, «спайсы» первоначально распространялись в виде измельчённых лекарственных трав с нанесенным на них физиологически активным веществом. С 2011 г. начали распространяться СК- содержащие смеси в форме твердых, пластичных или мажеобразных веществ темно-коричневого цвета, получивших уличные названия «шоколад», «твердый», «ТВ», «синтетический гашиш» [18, 19]. Подобная форма из-за ее компактности более удобна для скрытого хранения и в настоящее время часто является доминирующей во многих странах. На Рисунке 3 приведена

информация EMCDDA о сравнительной распространенности различных форм курительных смесей [16].

В отличие от КС-СК с растительными или порошкообразными матрицами с относительно небольшим числом компонентов, пластичные курительные смеси, как правило, представляют собой более сложные системы веществ различной природы. Данные смеси не подвергаются разбавлению после изготовления, так как гомогенизация вязкого пластичного вещества малой массы в бытовых условиях затруднительна.

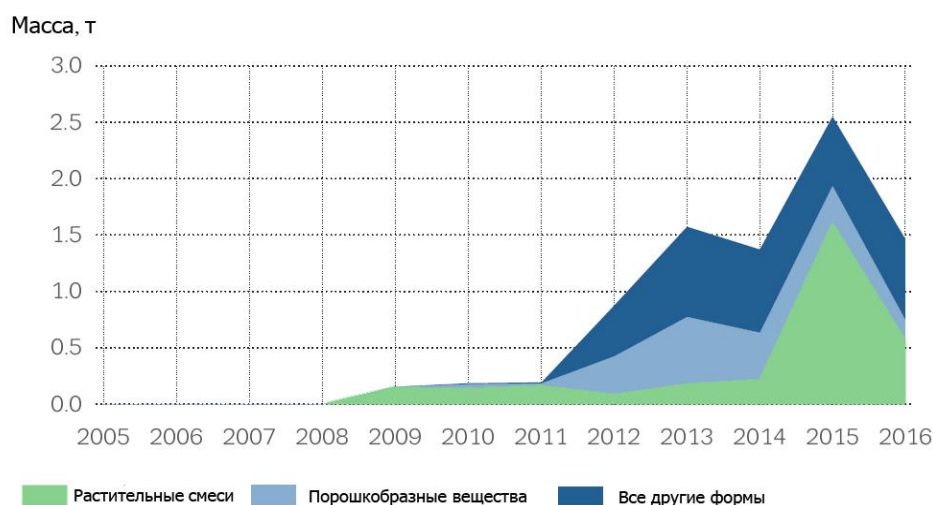


Рисунок 3 – Сравнительная распространенность различных форм курительных смесей [16]

1.2 Синтетические каннабиноиды: структура, фармакохимические свойства и синтез

Каннабиноиды – группа химических соединений, производных 2-замещённого 5-амилрезорцина. В природе присутствуют в растениях семейства коноплевых (*Cannabaceae*) и являются физиологически активными веществами гашиша и марихуаны. Психотропный эффект возникает при действии Δ -9-тетрагидроканнабинола, который избирательно связывается с определёнными рецепторами головного мозга [20].

На протяжении последних 40 лет независимые группы учёных в поисках веществ, обладающих лекарственными свойствами каннабиса без присущих ему негативных побочных эффектов, синтезировали и охарактеризовали ряд соединений с различной структурой. Было установлено наличие в структуре данных соединений функциональных групп в определённой пространственной конфигурации, ответственных за взаимодействие с рецепторами (Рисунок 4) [21].

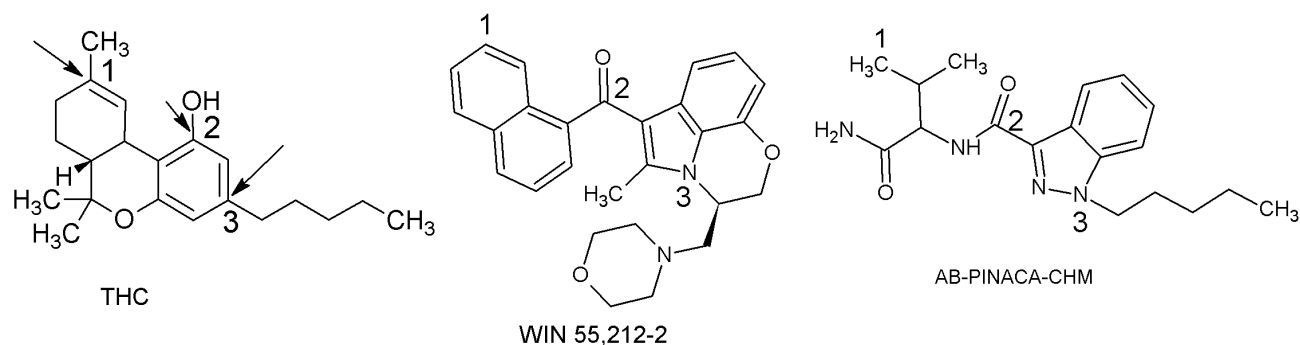


Рисунок 4 – Функциональные группы (1-3) в структуре синтетических каннабиноидов, определяющие их физиологическую активность

В настоящее время синтезировано и исследовано около 200 индивидуальных СК, которым присвоены различные кодовые обозначения, связанные с именами ученых («JWH» - John W. Huffman; «AM» - Александрос Макрияннис) или учреждений, компаний, где они были впервые синтезированы («HU» - Еврейский университет в Иерусалиме; «CP» - Charles Pfizer). Однако более распространены кодовые обозначения СК, связанные с их химической структурой. EMCDDA использовала данный подход для описания новых соединений и их составных частей: хвост, ядро, соединительная группа и присоединенная группа [15].

Известны различные классификации СК, основанные на присутствии характерных групп в структуре их молекул. Одна из наиболее полных подобных классификаций предложена российским ученым Шевыриным В.А. [10, 22] (Таблица 1), а структурные формулы соответствующих видов СК приведены на Рисунке 5 [22].

Таблица 1 – Классификация синтетических каннабиноидов в соответствии с их химической структурой [10, 22]

Синтетические каннабиноиды	
Группа	Краткие наименования типичных соединений из группы
Классические каннабиноиды	HU-210
Неклассические каннабиноиды	CP 55,940
Гибридные каннабиноиды	AM-4030
3-карбонилиндолы, подразделяющиеся на группы: <ul style="list-style-type: none"> • нафтоиндолы; • фенилацетилиндолы; • бензоиндолы; • индол-3-карбоксамиды; • индол-3-карбоксилаты 	JWH-018, JWH-250, JWH-251 JWH-184 MBA-CHM CBL-2201
Циклоалканкарбонилиндолы, подразделяющиеся на подгруппы: <ul style="list-style-type: none"> • адамантанкарбонилиндолы; • циклопропанкарбонилиндолы 	ACBM-018 TMCP-018
3-карбонилиндазолы, подразделяющиеся на группы: <ul style="list-style-type: none"> • нафтоиндазолы; • индазол-3-карбоксамиды; • индазол-3-карбоксилаты 	AM(M)-2201 MBA(N)-018 QCBL(N)-Bz-F
Эйкозаноиды	AM-356

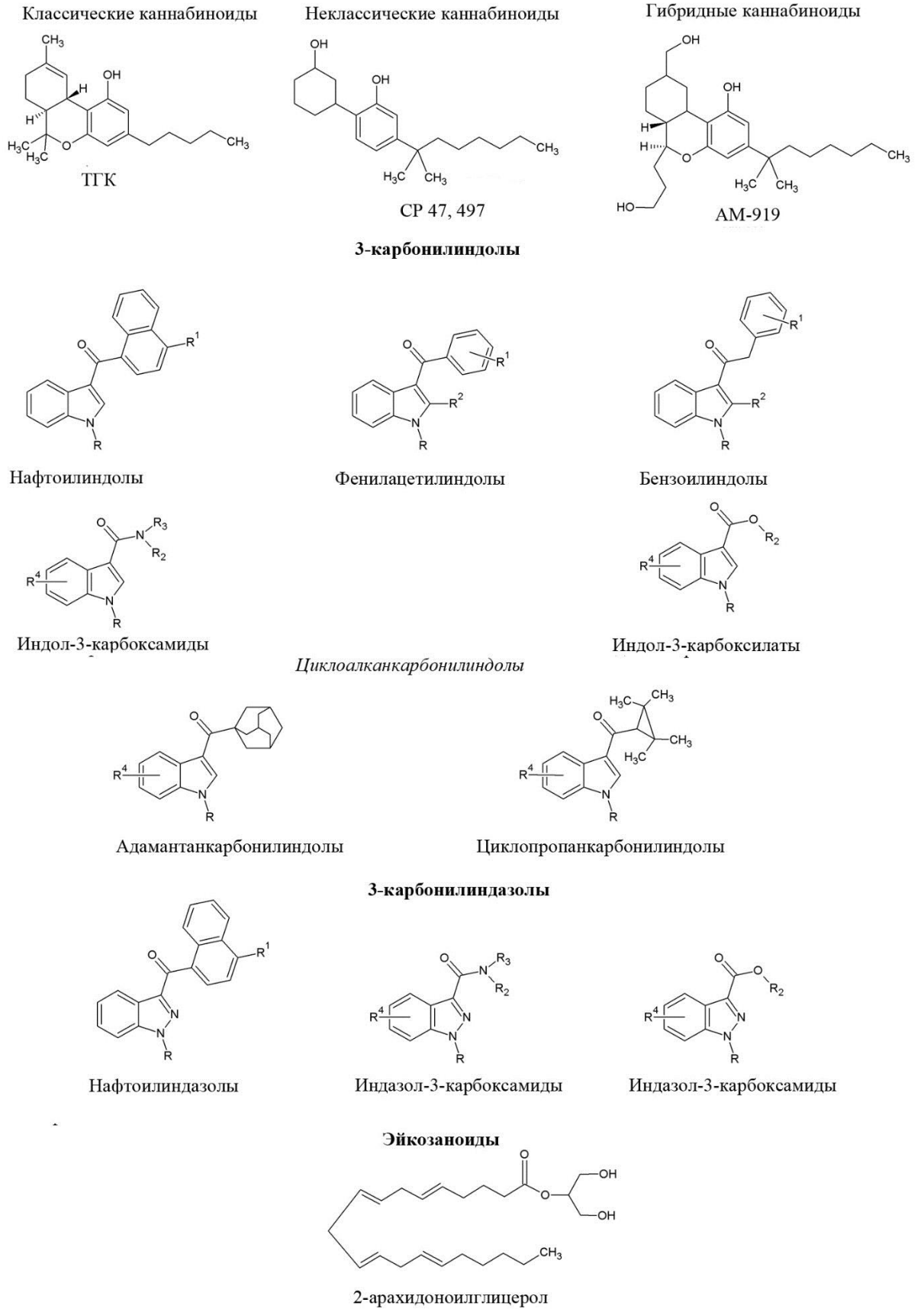


Рисунок 5 – Структурные формулы синтетических каннабиноидов наиболее распространенных видов

Все каннабиноиды легко растворяются в жирах и при попадании в организм человека накапливаются в тканях, богатых липидами (мозге, лёгких, внутренних половых органах). Синтетические каннабиноиды являются агонистами (лигандами) каннабиноидных рецепторов CB_1 и CB_2 . Рецептор CB_1 экспрессируется главным образом в головном мозге (центральной нервной системе), а также в легких, печени и почках. Рецептор CB_2 экспрессируется преимущественно в иммунной системе и в кроветворных клетках, однако, дальнейшие исследования обнаружили существование этих рецепторов также в некоторых частях мозга. Имеются данные, дающие основания предполагать существование иных каннабиноидных рецепторов, которые экспрессируются в эндотелиальных клетках и в ЦНС. Расположение каннабиноидных рецепторов в различных системах организма хорошо объясняет разнообразие эффектов СК. Их основной психоактивный эффект обусловлен влиянием на рецепторы CB_1 в коре головного мозга [20].

Установление структуры Δ^9 -тетрагидроканнабинола, основного психоактивного компонента марихуаны в 1964 году, сыграло важную роль в исследованиях, посвященных медицинскому использованию лекарственной марихуаны и других каннабиноидов, которые используются в настоящее время [23, 24]. Лекарственные свойства ТГК включают обезболивающее, противосудорожное, противовоспалительное, жаропонижающее, противорвотное и стимулирующее аппетит действие. Пациенты, страдающие от рассеянного склероза, больные раком, проходящие химиотерапию, страдающие глаукомой, нервной анорексией из-за ВИЧ / СПИДа, относятся к числу тех, кто испытывает облегчение симптомов при использовании каннабиноидов [25 - 29]. Однако, использование каннабиноидов в медицине не получило широкого распространения как из-за побочных эффектов, таких как ухудшение моторики и когнитивных функций мозга, так и из-за способности вызывать синдром отмены и зависимость [30 - 33]. Существенный потенциал злоупотребления в наркотических целях привел к признанию конопли и препаратов на ее основе наркотическим средством и соответствующему запрету к распространению на

международном уровне [34]. Вместе с тем, высокая физиологическая активность СК и потенциал их терапевтического применения мотивировали создание ряда новых соединений [35 - 40].

Токсическое действие малых концентраций СК проявляется в относительно легких физиологических изменениях, таких как смена настроения и восприятия, красные или налитые кровью глаза, расширенные зрачки, жар, потливость и сухость во рту.

Тяжелые симптомы интоксикации СК затрагивают различные органы и системы организма и проявляются такими серьезными эффектами как угнетение дыхания с дыхательной недостаточностью, препятствие развитию эмбриона, преждевременные роды, общие судороги, эпилептическое состояние, общий паралич, тяжелая синусовая брадикардия и тахикардия, гипертонический криз, опасные для жизни желудочковые дисаритмии, асистолия, шок, глубокая кома.

Последствия употребления могут быть самыми разными, от слабых симптомов интоксикации до серьезных негативных воздействий, направленных на конкретные органы [41 – 47]. СК обладают высокой наркогенностью: синдром психической зависимости может сформироваться достаточно быстро – после нескольких случаев употребления [48 – 52]. В среднем период эпизодического употребления СК составляет от 1 до 6 месяцев. Формирование физической зависимости происходит в гораздо более короткие сроки, по сравнению с зависимостью от ТГК. Синдром отмены СК проявляется значительно тяжелее, по сравнению с зависимостью от ТГК. Резкое прекращение ежедневного использования СК вызывает синдром отмены, связанный с такими тяжелыми симптомами, как повторяющиеся судороги и сердечно-сосудистые и респираторные риски (тахикардия, боль в груди, сердцебиение, одышка). Распространенные побочные эффекты средней степени тяжести включают непреодолимое желание к повторному употреблению СК, головную боль, сильную тревогу, бессонницу, тошноту и рвоту, потерю аппетита и потливость.

Методы синтеза СК описаны как в статьях [53 – 57], так и в патентах [58 – 61], находящихся в открытом доступе. Несмотря на широкое разнообразие видов

СК, прослеживаются общие алгоритмы, лежащие в основе методов их синтеза. Указанные алгоритмы можно продемонстрировать на примере СК на основе индола, как получивших наибольшее распространение.

Выделим двух- и трехстадийные схемы синтеза СК. В случае двухстадийной схемы (Рисунок 6) на этапе 1a происходит N-алкилирование индола с образованием соединения II. На следующем этапе 1b происходит завершение синтеза с образованием вещества III в результате присоединения в 3 положение N-замещенного индола группы, содержащей в своей структуре соединительную и присоединенную группу. В другом случае на этапе 2a происходит присоединение функциональной группы в 3 положение индола с образованием вещества IV и затем на этапе 2b проводится N-алкилирование полученного соединения с образованием вещества III.

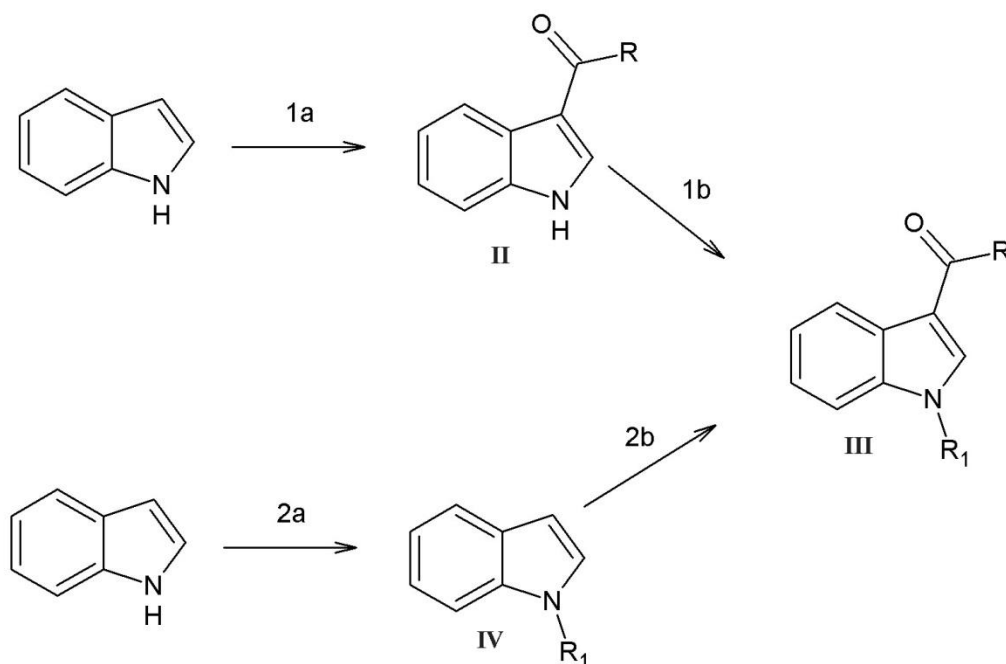


Рисунок 6 – Общая двухстадийная схема синтеза некоторых видов СК

Синтез по пути 1a-1b осуществлялся для СК первого поколения, таких как нафтоиндолы, фенилацетилиндолы, бензоиндолы. Синтез по пути 2a-2b осуществлялся для СК из группы циклопропанкарбонилиндов.

В последующих поколениях СК в связи с усложнением структуры и появлением новых функциональных групп появилась необходимость в трехстадийном синтезе (Рисунок 7).

При синтезе по схеме 1 на этапе 1a происходит N-алкилирование индола с образованием соединения (I). На этапе 1b проводится присоединение реакционноспособной группы А в 3 положение N-замещенного индола с образованием соединения (II). На этапе 1c происходит завершение синтеза с образованием конечного соединения (III) в результате добавления присоединенной группы R².

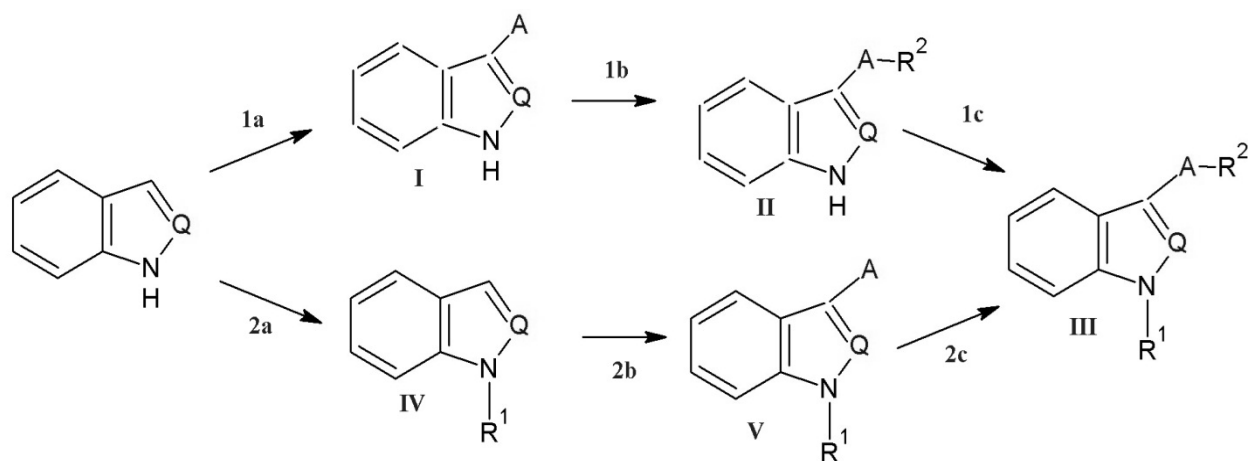


Рисунок 7 – Общая трехстадийная схема синтеза некоторых видов СК

Альтернативным способом синтеза, приводящему к тому же конечному соединению, является схема 2, в которой на этапе 2a проводится присоединение функциональной группы в 3 положение индола с образованием соединения (IV). Далее на этапе 2b происходит добавление присоединенной группы R¹ с образованием соединения (V). Завершающим этапом 2c является N-алкилирование с образованием конечного соединения (III).

Таким образом, имеющиеся данные по способам синтеза свидетельствуют о многообразии вариантов синтеза и реагентов, которые могут быть использованы при создании СК. Так как при этом схемы синтеза являются как минимум двухстадийными, можно сделать вывод о том, что с высокой вероятностью

качественный и количественный состав веществ, попадающих в конечный продукт, будет существенно отличаться для различных способов синтеза.

Можно выделить следующие группы веществ, которые потенциально могут быть обнаружены в СК:

- 1) вещества, формирующие ядро СК (индол, индазол);
- 2) реактивы, используемые для формирования хвостовой группы (алкил, арилалкил, циклоалкил или 5-галоген - бромиды, хлориды, йодиды, метилсульфонилы, трифторметилсульфонилы);
- 3) реактивы, используемые для формирования присоединенной группы (нафтоил, фенил, бензоил – карбонилхлориды, алкил-хлороформаты, нафтолы, нафтиламины, 8-оксихинолин, амидин, метил 2-амино-3,3-диметилбутаноат и др.);
- 4) растворители (тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, ДМСО, ДМФ, этилацетат и др.);
- 5) вспомогательные вещества (реактивы Гриньяра, гидрид натрия, алкилхлориды алюминия и другие кислоты Льюиса. Реагенты, активизирующие карбоксильную группу в реакциях образования амидов: бис (2-оксо-3-оксазолидинил) фосфин хлорид; гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)-фосфония; 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3 оксид гексафторфосфат. Карбодиимиды: 1,3-дициклогексилкарбодиимид; 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид в чистом виде и в сочетании гидроксибензотриазолом. Органические основания: триэтиламин; диизопропилэтиламин; трибутиламин. Неорганические основания: карбонаты и гидроксиды натрия; калия, цезия и др.).
- 6) побочные продукты реакции (вещества, получившиеся в результате переэтерификации, гидролиза, отщепления концевой группы и др.).

Значительную часть СК можно достаточно легко синтезировать с помощью стандартного лабораторного оборудования и доступных реагентов.

1.3 КС-СК как объект анализа

1.3.1 Особенности экспертных подходов

Требования к экспертному исследованию НС формально соответствуют классической схеме аналитического цикла (Рисунок 8) [62]. Однако имеется ряд специфических особенностей. Так, задачами экспертного исследования НС, может быть не только идентификация компонентов, но и ответ на ряд вопросов, например, о связи двух и более партий проб наркотиков, происхождении образцов, способе производства, (кустарное, лабораторное), прекурсорах и др.

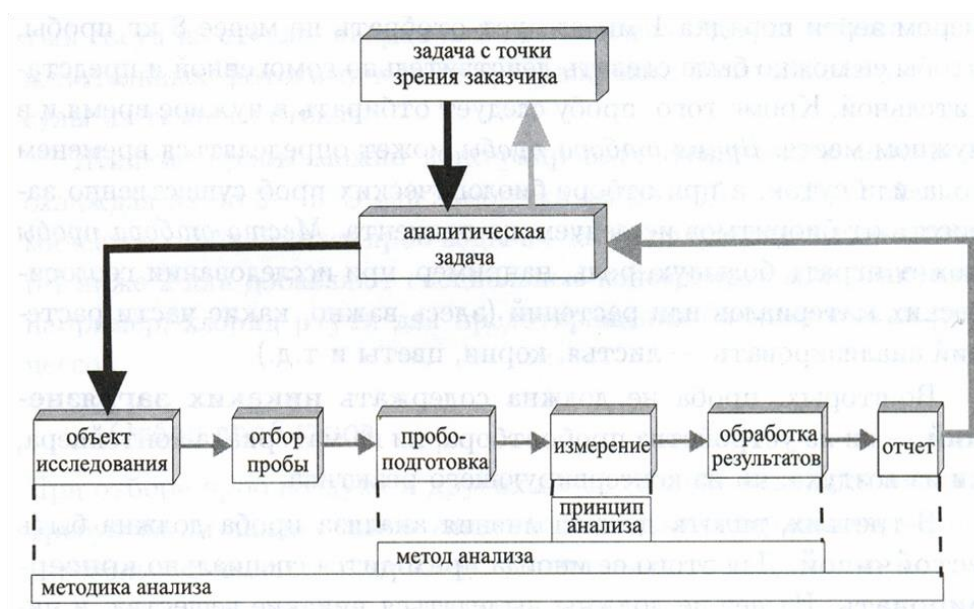


Рисунок 8 – Классическая схема аналитического цикла [62]

Выбор оптимальной схемы экспертного исследования НС зависит от множества факторов, однако, основным требованием является достижение достоверности полученных данных. В данном вопросе весьма полезными являются рекомендации научной группы SWGDRUG по анализу изъятых наркотиков [63]. Эта группа, состоящая примерно из 30 ведущих экспертов известных профильных центров со всего мира, с 1997 г. работает над повышением качества судебно-медицинской экспертизы изъятых наркотиков и реагирует на потребности судебно-медицинского сообщества путем поддержки

международных стандартов и предоставления ресурсов для оказания помощи лабораториям в соблюдении этих стандартов.

Отбор проб. Отбор проб КС-СК осуществляется по стандартным процедурам, позволяющим получить представительную пробу [64, 65]. При отборе проб изъятые продукты группируют по указанным торговым названиям и внешнему виду упаковок. Использование априорной информации о характерных признаках продуктов (байесовский подход) позволяет сократить число отбираемых проб на 5-10 % при сохранении точности оценивания.

Предварительные испытания. Исследование методом микроскопии, как правило, проводится для выявления признаков, диагностически значимых и достаточных для определения таксономической принадлежности частиц растительного происхождения, которые содержатся в составе исследуемого вещества, к конкретным видам растений. Кроме того, оценивается гомогенность и наличие механических примесей, а также растворимость в различных растворителях. Методология сравнительного исследования методом микроскопии КС-СК в настоящее время не разработана. Испытания методами цветных или микрокристаллических реакций нецелесообразны вследствие низкой концентрации аналитов.

Пробоподготовка. Стадия пробоподготовки КС-СК может включать прямую экстракцию органическими растворителями с последующим центрифугированием или фильтрованием осадка для разделения фаз [10]. Используют среднеполярные или неполярные растворители: метанол, этанол, ацетонитрил, этилацетат, ацетон или изооктан. В некоторых случаях применяется препаративная ТСХ. В настоящее время отсутствует информация о влиянии условий хранения на состав КС-СК, а также методах их консервации. Известные способы пробоподготовки оптимальны для решения задач идентификации основного физиологически активного вещества, но недостаточно эффективны для выявления примесей, несущих важное криминалистическое значение.

Методы анализа. Согласно [63], методы, включенные в аналитический цикл, условно разделяются на три категории в зависимости от уровня

селективности (Таблица 2). При этом реализация схемы движения от категории С к категории А обеспечивает скрининг проб и позволяет получить научно обоснованное заключение, относящееся к юрисдикции и лабораторным протоколам.

Обработка результатов. Значительную проблему представляет анализ больших массивов данных, так как количество объектов, между которыми необходимо установить связь, может составлять несколько десятков. Информации о применении методов математической обработки результатов химического анализа КС-СК в литературе не обнаружено. С нормативно юридической точки зрения на территории Российской Федерации вопрос применения методов математической обработки в анализе НС также недостаточно проработан.

Таблица 2 – Категории аналитических методов по уровням селективности [63]

<p>Категория А (селективность через структурную информацию)</p>	<p>ЯМР-, ИК- спектроскопия Масс-спектрометрия Спектроскопия комбинационного рассеяния Рентгеновская дифрактометрия</p>
<p>Категория В (селективность через химические и физические характеристики)</p>	<p>Капиллярный электрофорез Хроматографические (ГХ, ВЭЖХ, ТСХ, сверхкритическая жидкостная) УФ-, видимая абсорбционная спектроскопия Микроскопические исследования</p>
<p>Категория С (селективность через общие признаки)</p>	<p>Цветовые тесты Флуоресцентная спектроскопия Иммуноферментный анализ Фармацевтические идентификаторы, температура плавления</p>

Таким образом, имеется необходимость разработки универсального алгоритма анализа КС-СК на основе сочетания имеющихся экспертных наработок применения различных методов и новых процедур.

1.3.2 Идентификация физиологически активного вещества

Наиболее значимой с точки зрения правоприменительной практики и, соответственно, наиболее проработанной задачей является идентификация физиологически активного вещества в составе КС-СК. С этой целью используют разнообразные отдельные (ТСХ, ИК-, УФ-, ЯМР- спектроскопия), гибридные (ВЭЖХ, ГХ с различными детекторами) и комбинированные методы [10]. Выбор метода или комбинации методов во многом определяется степенью сложности решаемой задачи, а также наличием адекватного инструментария и подготовленного персонала. Вместе с тем, в качестве основных методов рассматриваются гибридные. Привходящими факторами в данном случае являются высокая информативность методов, которая поддерживается рядом хроматографических, масс-спектрометрических параметров, компьютерной обработкой результатов измерений, банками данных, стандартными образцами. Современный инструментарий гибридных методов с разнообразными неподвижными и подвижными фазами, детекторами позволяет анализировать многокомпонентные смеси с высокой скоростью, воспроизводимостью и селективностью.

Применение ТСХ в ряде случаев весьма полезно на этапе предварительных испытаний, а ЯМР-спектроскопии – для установления структуры ранее неизвестных СК. Другие методы (Таблица 2) при необходимости выступают как источники дополнительной информации.

Тонкослойная хроматография. Метод ТСХ привлекателен своей экономичностью, экспрессностью, вариативностью в выборе как стационарной, так и подвижной фаз для достижения необходимой разделяющей способности, возможностью визуализации хроматографических зон путем обработки пластин

разнообразными проявляющими реагентами. Пробоподготовка КС-СК для ТСХ включает экстрагирование навески курительной смеси этиловым или метиловым спиртом при нагревании. Хроматографирование экстрактов осуществляется на пластинах типа «Sorbfil» в различных системах растворителей (гексан-ацетон, гексан-диэтиловый эфир, толуол-ацетон-этанол и др.) [66 – 68]. Выявление хроматографических зон на пластинах проводится в УФ-лучах и путем обработки хроматограмм парами йода, раствором йодплатината калия, реактивами Марки, Манделина. Применение двух-трех систем растворителей и двух проявляющих реагентов, как правило, бывает достаточно для принятия идентификационного решения. Так, в [67] для синтетических эндоканнабиноидов CP, 47, 497-C8, JWH-073, JWH-018 на пластинах «Sorbfil –ПТСХ-АФ-В-УФ» в подобранных системах растворителей величины хроматографической подвижности (R_f) составили соответственно 0,10; 0,63; 0,66 (гексан-диэтиловый эфир, 2:1) и 0,08; 0,54; 0,24 (гексан-хлороформ-четырёххлористый углерод, 15:15:15). Для сравнения использовался метанольный экстракт марихуаны.

Применение метода ТСХ в ряде случаев сдерживается необходимостью применения стандартов определяемых соединений, так как числовые значения R_f не могут служить основанием для однозначной идентификации соединения.

ИК- спектроскопия. Метод неплохо зарекомендовал себя в комбинации с ТСХ. Компонент извлекается метанолом с поверхности ТСХ-пластины в соответствующей хроматографической зоне и препарируется в таблетку с бромидом калия для исследований на ИК-Фурье спектрометре. Так, в ИК-спектре JWH-018 обнаружены характерные для структуры молекулы СК полосы C-H_3 - и C-H_2 - групп, α -замещенного нафталинового и индольного циклов, а также C=O -группы [67].

Газовая хроматография. Методы ГХ подробно рассматриваются в разделе 1.3.4. «Золотым стандартом» считается комбинация ГХ-МС [69]. Ограничения ГХ-методов, связаны в основном с двумя обстоятельствами. Во-первых, возникают проблемы с ГХ-МС анализом региоизомеров (различное положение одинаковых функциональных групп или кратных связей при одинаковом

углеродном скелете молекул). В качестве дополнительного метода в данном случае может быть использован ИК-спектроскопический или комбинация ГХ-ИКД. Второе обстоятельство связано с недостаточной летучестью и термической стабильностью определяемых компонентов. В этих случаях с целью перевода определяемых соединений в стабильную или летучую форму требуется проведения процедур дериватизации соответствующих компонентов пробы.

Высокоэффективная жидкостная хроматография. Метод ВЭЖХ лишен вышеуказанных ограничений. Разделение компонентов НС проводят в большинстве случаев на обращенно-фазных сорбентах на основе силикагеля, модифицированного октадецильными группами (С18) [10]. В качестве подвижной фазы служат смеси с различным соотношением воды – ацетонитрила или метанола с модифицирующими добавками чаще органических кислот. Перед хроматографированием готовят метанольные экстракты растительных смесей КС-СК, которые предварительно центрифугируют и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,5 мкм. Для идентификации аналитов применяются детекторы заряженных аэрозолей [70], УФ - детекторы на диодной матрице [71] и масс-спектрометрические детекторы различных типов [72 – 74].

Однако широкому внедрению ВЭЖХ в экспертную практику мешает относительно высокая стоимость анализов, которая складывается, в частности, из жестких требований к качеству расходных материалов (растворителей).

Другие методы. Привлечение других методов оправдано необходимостью преодоления (решения) проблем, возникающих при идентификации СК вышеописанными методами. Как правило, это высокочувствительные системы в части эксплуатации инструментария, поддержки квалифицированного персонала и представляются избыточными в нашем случае. Обычно КС-СК содержат один или два физиологически активных компонента и жесткие требования, предъявляемые к методам анализа многокомпонентных смесей, не столь категоричны. Поэтому ниже ограничимся краткими комментариями о применимости методов [69].

Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография. Системы УФЭЖХ позволяют добиться повышения эффективности разделения по сравнению с ВЭЖХ за счет более высокого давления и сорбентов с частицами размером менее 2 мкм.

Жидкостная хроматография – тандемная масс-спектрометрия. ЖХ-МС/МС сочетает в себе селективность обычной ВЭЖХ или УВЭЖХ с чувствительностью тандемного масс-спектрометрического детектора.

Спектрометрия ионной подвижности используется для быстрого скрининга НС.

Ионизационная масс-спектрометрия в различных вариантах позволяет проводить отбор проб непосредственно с поверхности без необходимости экстрагирования.

Масс-спектрометрия высокого разрешения дает дополнительную информацию об элементном составе новых синтетических молекул.

Матрично-активированная лазернодесорбционная ионизация – времяпролетная масс-спектрометрия – прямой качественный анализ смесей без пробоподготовки.

Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия - ^1H ЯМР- и ^{13}C ЯМР-идентификация неизвестных новых СК и выявление их структуры.

1.3.3 Профилирование примесей

Профилирование примесей – выявление и последующая идентификация отдельных компонентов с низкой концентрацией, обычно менее 1 %. Данный процесс имеет большое значение на разных этапах исследований (Рисунок 8). Так, при проведении сравнительных экспертиз «о схожести» образцов НС положительное решение может выноситься на основании наличия одинаковых морфологических, анатомических признаков, окраски, консистенции и т.д. При этом положительный вывод не означает, что сравниваемые объекты принадлежат к одной партии или имели общий источник происхождения. При «полноценном»

исследовании необходимо также владеть информацией о наличии и природе микропримесей.

Исходя из состава КС-СК (Рисунок 1), речь может идти о примесях в составе СК (раздел 1.2) и компонентах наполнителя. Последние выполняют три основные функции: увеличение массы образца; создание привлекательных органолептических ощущений; придание конечному продукту формы более удобной к употреблению. Вследствие кустарных условий работы подпольных лабораторий химический состав КС-СК может проявлять существенную изменчивость. Кроме того, дополнительные компоненты наполнителя могут быть добавлены в любой точке распределительной цепи после производства основного вещества. Таким образом, основные и примесные компоненты формируют индивидуальный «химический профиль» образца, а последние – «неповторимую подпись» отдельной партии.

Профилирование примесей используется правоохранительными органами для следующих целей:

- подтвердить или опровергнуть сходство между двумя или более образцами (партиями);
- оценить рецептуры, методы и тенденции производства НС;
- владеть информацией в отношении распределительной сети (на местном, национальном или международном уровне).

В США и различных странах Европы государственными органами и группами ученых был осуществлен ряд проектов по профилированию примесей в НС [75 - 78]. В экспертной практике системы МВД Российской Федерации результаты подобных исследований также являются криминалистически значимой информацией [79 - 83]. Однако, в целом, примесям в криминалистических исследованиях уделяется недостаточно внимания, так как они не влияют на квалификацию правонарушения или преступления. В литературе имеются обзоры, посвященные примесям в «классических», широко распространенных наркотических средствах, таких как героин, кокаин и стимуляторы амфетаминовой группы [84 - 91].

Несмотря на то, что СК обнаружены в незаконном обороте более 10 лет назад, на момент проведения настоящего исследования не было обнаружено информации, посвященной определению состава наполнителей КС-СК.

Имеются немного исследований, посвященных обнаружению примесей в отдельных видах СК с использованием жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометром или масс-спектрометрии высокого разрешения [92 - 93]. Предложенные решения в настоящее время являются проблемными для внедрения в экспертную практику в связи со сложностью пробоподготовки и высокой стоимостью оборудования.

1.3.4 Газовая хроматография в анализе КС-СК

Газовая хроматография – один из наиболее распространенных методов, используемых в классической аналитической практике, криминалистических исследованиях, судебно-медицинских экспертизах для идентификации и анализа образцов НС. Доступность и относительная простота эксплуатации основных блоков ГХ-систем, широкий выбор неподвижных фаз и детекторов, банки данных обеспечивают успешное решение разнообразных задач с заданными требованиями чувствительности, селективности и метрологии. Причем, «гибкость» ГХ-систем позволяет подобрать оптимальный формат инструментария для решения конкретной задачи. Наиболее популярной является комбинации ГХ-МС и ГХ-ПИД [63, 94, 95].

Перечень СК-содержащих объектов, для анализа которых были задействованы ГХ-методы, весьма разнообразен: растительные смеси [96 – 103, 108, 110], порошкообразные вещества [104, 105], жидкости для электронных сигарет [106, 107], кровь [108, 109], моча [110], слюна [112], волосы [111, 113], сточные воды [114]. В каждом случае необходимым этапом является пробоподготовка, особенности которой определяются природой объекта исследования.

Так, пробоподготовка изъятых из незаконного оборота КС-СК для ГХ-МС исследований, как правило, включает экстракцию среднеполярными или неполярными растворителями, такими как: этанол, метанол, хлороформ, дихлорметан, гексан, этилацетат. Экстракт далее подвергается фильтрованию, центрифугированию и вводится в ГХ-МС систему для анализа. Для ГХ-МС определений СК в качестве газа носителя в основном используется гелий. Ионизация электронным ударом при напряжении 70 эВ позволяет получать масс-спектры, сравнимые с библиотечными. Варьируемые условия определения некоторых классов СК приведены в Таблице 3.

Таблица 3 – Условия ГХ-МС определения некоторых классов СК

Определяемые классы СК	Условия ГХ-МС анализа	Ссылка
1	2	3
Адамантанкарбонилы, ндолы, бензоиндолы	Капиллярная колонка Zebtron ZB-5, Phenomenex, L=30 м, Ø=0,25 мм. Деление потока 1:10. Температура инжектора 310 °С. Температура термостата колонки линейно увеличивается от 120 до 250°С со скоростью 10 °С/мин и поддерживается при 250 °С в течение 27 мин.	[115]
Циклогексилфенолы, нафтоиндолы	Капиллярная колонка HP-5MS, Agilent, L=30 м, Ø=0,25 мм. Температура инжектора 270 °С. Температура термостата колонки линейно увеличивается от 80 °С до 200 °С со скоростью 20 °С/мин, затем от 200°С до 260°С со скоростью 5 °С/мин и финальный нагрев до 310°С со скоростью 20 °С/мин. Диапазон сканирования m/z: 50–550.	[116]

Продолжение Таблицы 3

1	2	3
Бензоиндолы, нафтоиндолы	Капиллярная колонка HP-5MS, Agilent, L=30 м, Ø=0,25 мм. Деление потока 1:10. Температура инжектора не указана. Температура термостата колонки линейно увеличивается от 50 до 315°C со скоростью 10 °C/мин (выдержка 5 мин). Диапазон сканирования m/z: 20–600.	[117]
Все виды СК	Капиллярная колонка TG-SQC, TG-5MS, DB-5MS, L=30 м, Ø=0,25 мм. Температура инжектора 250°C. Температура термостата колонки 240°C выдерживается в течение 1 мин, затем линейно увеличивается до 330 °C со скоростью 6 °C / мин. Диапазон сканирования m/z: 30–600	[69]
Фенилацетилинды	Капиллярная колонка HP-5MS, Agilent, L=30 м, Ø=0,25 мм. Температура инжектора не указана. Температура термостата колонки линейно увеличивается от 50 до 315°C со скоростью 10 °C/мин Диапазон сканирования: m/z 20–400.	[103]

Как видно из Таблицы 3, определения СК проводятся при весьма жестких температурных условиях (температура инжектора 250 - 310 °C; скорость подъема температуры термостата колонки 10 – 20 °C/мин). Последнее оправдано достаточно высокой термостойкостью соединений.

На Рисунке 9, в качестве примера, приведен типичный масс-спектр СК – АСВМ-2201 с основными направлениями фрагментации молекулы.

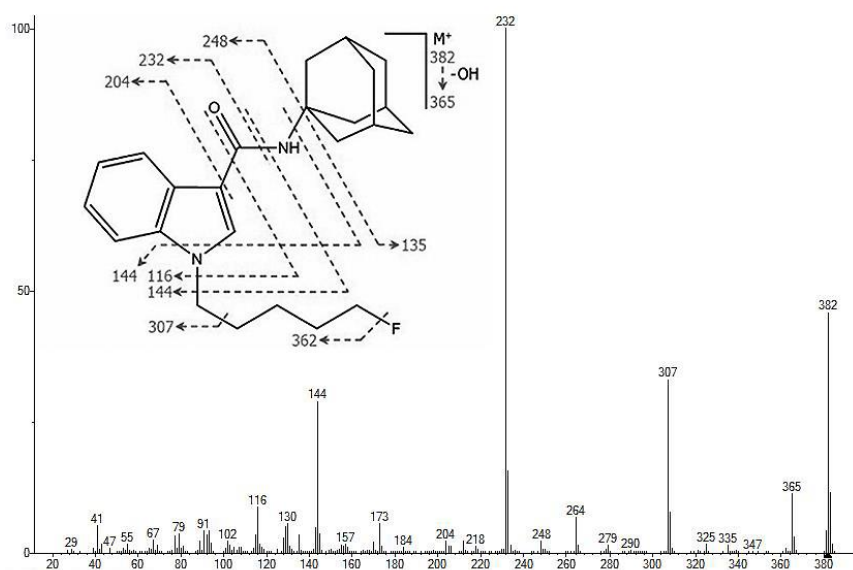


Рисунок 9 – Масс-спектр АСВМ-2201 с основными направлениями фрагментации молекулы

ГХ-ПИД также используется для определения СК. Однако примеров определения СК гораздо меньше по сравнению с более информативной комбинацией ГХ-МС. В [67] приведены данные по определению JWH-073, JWH-018, JWH-073 (4-метилнафтил), JWH-122 и соответствующие времена удерживания, мин (18,3; 19,4; 20,1; 22,8). ГХ-измерения проводились при следующих условиях: колонка «Factor Four VF-5ms», содержащая 5-процентный фенилметилполисилоксан; газ-носитель гелий, 1,2 мл/мин; газ-детектор водород, 35 мл/мин; воздух, 350 мл/мин; температура ввода 250 °С; температура детектора 280 °С; исходная температура колонок 70 °С и повышается до 300 °С со скоростью 10 – 40 °С/мин; деление потока 30:1.

Вместе с тем, имеются ряд наработок по пробоподготовке образцов для ГХ-исследований, содержащих различные по природе примеси, в том числе, в малых содержаниях с мешающим матричным эффектом. Очевидно, что выбор подходящего способа и техники пробоподготовки играет ключевую роль в точном и достоверном установлении полного состава данных соединений. Так, для

повышения селективности и чувствительности хроматографических измерений используют парофазное выделение компонентов и их микроэкстракцию [119]. При парофазном дозировании проб анализу подвергается не сам объект, а контактирующая с ним газовая фаза, что исключает влияние матричных эффектов, а использование микроэкстракции позволяет существенно сократить объем анализируемой пробы и повысить концентрацию компонента.

В 2009 г. был опубликован прекрасный обзор «Modern Methods of Sample Preparation for GC Analysis» существующих на тот момент различных способов пробоподготовки для ГХ [120]. С того времени добавились новые (модернизированные) решения, которые частично вытеснили их «классические» аналоги. «Визитными карточками» этих решений являются: экспрессность, небольшие количества пробы, органических растворителей, сорбентов, экологическая чистота процесса [121 - 124].

Ниже приведены краткие комментарии современных способов пробоподготовки.

Парофазный анализ («Headspace»). Headspace (HS) применяется в тех случаях, когда необходим анализ летучих или полунлетучих соединений, содержащихся в нелетучих матрицах, таких как фармакологические препараты и НС [125, 126]. Исследуемый образец помещается в соответствующую емкость, к нему добавляется определенный растворитель и модификатор. Через указанное процедурой время из газовой фазы над раствором отбирается аликвота, содержащая пары анализируемых соединений, которая далее вводится в газовый хроматограф.

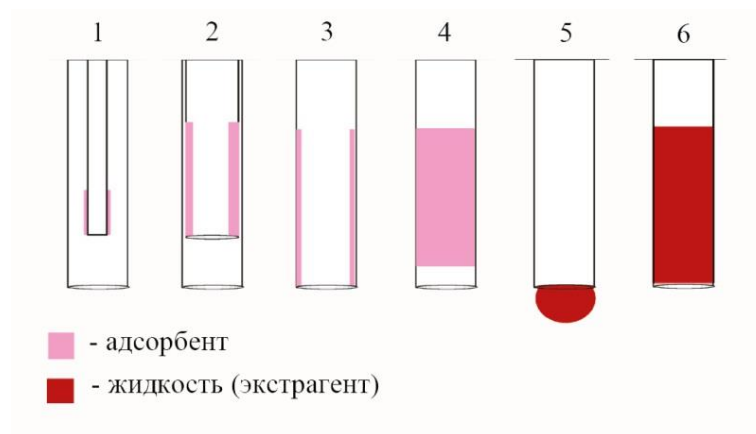
Метод полного испарения. Суть метода заключается в полном испарении определенного объема образца в термостойком флаконе и последующим ГХ-анализом образующейся газовой фазы [127 – 129].

Микроэкстракционные методы. От классической экстракции методы в варианте «HS» отличаются малыми объемами используемых фаз. В зависимости от агрегатного состояния фазы условно делятся на две большие группы:

1 - с использованием твердой стационарной фазы (сорбента) – твердофазная микроэкстракция (SPME) [130, 131], твердофазная динамическая экстракция (SPDE) [132], твердофазная микроэкстракция в трубке (ITSPME) [133], устройства типа «игла-ловушка» с заполнением сорбентом (PNME) [134].

2 - с использованием жидкого экстрагента – микроэкстракции в одной капле (SDME) [135], жидкофазная микроэкстракция в полой волокне (HF-LPME) [136].

На Рисунке 10 приведены ячейки, поясняющие взаимодействия фаз в HS-способах пробоподготовки.



1 – SPME, 2 – ITSPME, 3 - SPDE, 4 - PNME, 5 – SDME, 6 - HF-LPME.

Рисунок 10 – Ячейки, поясняющие взаимодействия фаз в HS- способах пробоподготовки

SPME (Рисунок 10-1) – поглощение соединений из газовой фазы над раствором образца с помощью иглы, внутри которой находится выдвигающаяся кварцевая нить с нанесенным сорбентом. По завершению процесса игла извлекается из флакона и вставляется в разогретый инжектор ГХ для термодесорбции сорбатов. Описаны разновидности SPME (HS-SPME), отличающиеся материалом нити носителя и адсорбирующих элементов в игле устройства [137].

ITSPME (Рисунок 10-2) – реализация фрагмента капиллярной кварцевой газохроматографической колонки внутри иглы шприца.

SPDE (Рисунок 10-3) – сорбент нанесен на внутреннюю поверхность иглы шприца.

PNME (Рисунок 10-4) – игла, заполненная сорбирующим материалом.

SDME (Рисунок 10-5) – капля растворителя, удерживаемая на конце иглы микрошприца, помещается на определённое время в пространство над раствором, находящимся в герметичной вials. По завершению процесса капля втягивается обратно в шприц и используется для дальнейшего анализа.

HF-LPME (рисунок 10-6) – игла из пористого полимерного материала с находящимся внутри жидким экстрагентом.

Каждый из упомянутых выше способов пробоподготовки имеет свои достоинства и недостатки. Так, способы пробоподготовки SPME, SDME имеют сходные показатели по точности и скорости процесса. Однако, в варианте SDME количество растворителей, которые могут быть потенциально использованы для парофазной экстракции существенно больше, чем количество сорбентов, применяемых на нитях SPME. Кроме того, стоимость растворителей пренебрежимо мала по сравнению со стоимостью модифицированных нитей SPME. Наконец, использование SDME не требует каких-либо модификаций газохроматографической системы.

В Таблице 4 сведена информация по ограничениям и недостаткам микроэкстракционных методов пробоподготовки [138, 139].

Таблица 4 - Ограничения и недостатки HS- способов пробоподготовки

Метод	Ограничения и недостатки
1	2
SPME	Хрупкость кварцевых нитей, разложение полимерного покрытия при использовании металлических носителей, достаточно высокая стоимость расходных материалов, которые не производятся на территории России.

Продолжение Таблицы 4

1	2
ITSPME SPDE PNME	Малые емкости и ограниченный набор экстракционных фаз, разложение полимерного покрытия при десорбции, отсутствие коммерчески доступных образцов.
SDME	Нестабильность капли растворителя и возможность ее отрыва от иглы, испарение растворителя при высоких температурах.

Проводятся исследования по улучшению характеристик HS-способов пробоподготовки. Например, для варианта SPME предложена процедура, основанная на взаимодействии анализируемых веществ с более стойким покрытием из полидиметилсилоксана (ПДМС) [140, 141]. В качестве материала для нанесения ПДМС использованы стеклянные стержни (1 - 4 см) с встроенным магнитом.

Вместе с тем, разработка новых или модернизация имеющихся устройств и способов пробоподготовки, «привязанных», в том числе, к конкретным объектам остается актуальным направлением исследований. Примером тому является практическое отсутствие в доступной нам литературе информации о процедурах пробоподготовки КС-СК, являющихся предметом ГХ- анализа в данной работе.

ГЛАВА 2. Аппаратурное оформление, реактивы, исследуемые образцы

2.1 Приборы, оборудование, реактивы

В работе использовались следующие основные аналитические приборы и оборудование:

- газовый хроматограф Agilent 6890 с квадрупольным масс-спектрометром 5973, программный пакет Agilent ChemStation, версия E.01.XX (Agilent, США);
- газовый хроматограф Кристалл 5000.2 (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором «ISQ» (программный пакет Xcalibur, версия 4.3, Thermo Fisher Scientific, США) и ПИД (программный пакет Хроматэк Аналитик, версия 3.1);
- газовый хроматограф «GC-2010» с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором «GCMS-QP2010» (Shimadzu, Япония);
- кварцевые капиллярные колонки типа TR-5MS, HP-5MS (L= 30 м, Ø = 0,25 мм, фаза – (5% фенил)-диметилполисилоксан, Thermo Fisher Scientific, США);
- кварцевая капиллярная колонка HP-FFAP (L = 50 м, Ø = 0,32 мм, фаза на основе модифицированного нитротерефталевой кислотой полиэтиленгликоля, Agilent, США);
- бинокулярный микроскоп «LEICA M80» (Leica Microsystems, Германия) с цветной цифровой камерой высокого разрешения «Leica DMC 2900»;
- бинокулярный микроскоп «OLYMPUS CX 21» (Olympus corporation, Япония).
- ультразвуковая ванна «JP-008» (Skymen, КНР);
- термостат «EB-18» (Joan, Франция).

В работе использовались следующие реактивы и материалы:

Метанол (Merck, х.ч.), дихлорметан, тетрагидрофуран, диоксан (все ч.д.а., ООО «Компонент-Реактив»), трихлорметан, гидроксилamina гидрохлорид, гексан

(все ч.д.а., ЗАО «Вектон»), тетрахлорметан (ч.д.а., ЗАО «ЭКОС-1»), диэтиламин, триэтиламин (оба ч.д.а., ЗАО «Мосреактив»), толуол (ч.д.а., ЗАО «База № 1 Химреативов»), пиридин (ч.д.а, ОАО «Коксохимическое производство»), BSTFA (НО-бис(триметилсилил)-трифторацетамид) (х.ч., ООО «Хэвел Технолоджи, Россия»), силикагель АСКГ фракция 0,2-0,5 мм (ООО «СОРБИС ГРУПП»), силохром С-120 (фракция 0.1-0.2 мм, удельная поверхность 120 м²/г, размер пор 45 нм, Ставропольский завод люминофоров), силохром С-120, модифицированный хлоридом полигексаметиленгуанидина (ПДДГ), силохром С-120, модифицированный хлоридом поли-(4,9-диоксадодекан-1,12-гуанидина) (ПГМГ), парафин П-2 (ООО «ПК Химпром», ГОСТ 23683-89), дизельное топливо марки «З», гелий марки «А» (ОАО «Газпром»), лактоза, мальтоза, сахароза (х.ч., «EUROSERUM»).

2.2 Исследуемые образцы и процедуры их предварительных испытаний

В период с января 2009 г. по настоящее время при проведении экспертиз наркотических средств и психотропных веществ ЭКЦ УТ МВД Р по СФО и Федеральной службой РФ по контролю за оборотом наркотиков по Красноярскому краю накоплен значительный материал в виде отчетов, баз данных, хроматограмм и масс-спектров. В связи с тем, что идентификационные параметры вносились в базы данных порой спустя значительное время после появления новых СК в незаконном обороте, накопилось определённое количество материала, в котором, на тот момент времени, провести идентификацию соединений не представлялось возможным. Представляло интерес с учетом полученных нами результатов систематизировать имеющиеся данные, а также провести ретроспективный анализ накопленного материала в связи с расширением списков опасных СК, обновлением баз данных, в том числе библиотек масс-спектров с целью определения видов СК и тенденций их распространения на региональном уровне. Также проводился поиск и

установление состава примесей исследованных ранее образцов для определения их связи с типом СК.

Анализируемые образцы, как правило, представляли собой твердые, пластичные или порошкообразные вещества, а также высушенные фрагменты растений различной дисперсности. Перед измерениями проводили ряд процедур (раздел 1.3.1) в соответствии с ведомственными методическими рекомендациями [142, 143].

Первый этап включал трасологическое исследование образцов для решения идентификационных задач:

- установления тождества и групповой принадлежности различных образцов;
- установления тождества единичной пробы по составляющим ее фрагментам.

Вопрос «о схожести» представленных объектов априорно решался сравнением ряда внешних (цвет, запах, консистенция, характерные включения), а также морфологических и анатомических признаков. В последнем случае использовали метод оптической микроскопии.

С этой целью фрагменты представительных проб выделенных групп образцов рассматривали в поле зрения микроскопа в отраженном искусственном свете на белом и черном фоне при увеличении от 10 до 40^x. На этой стадии проявляются внешние морфологические признаки растительной матрицы образца, а также определяется число компонентов, входящих в ее состав. На Рисунках 11, 12 приведены типичные сравнительные снимки образцов гашиша и КС-СК с MDMB(N)-2201.

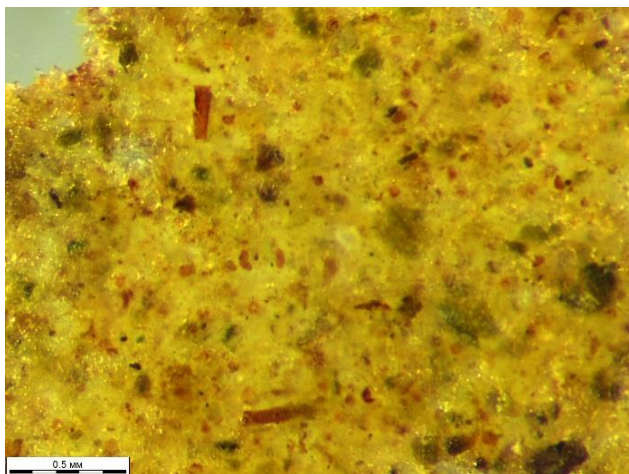


Рисунок 11 – Образец гашиша при увеличении 40^x

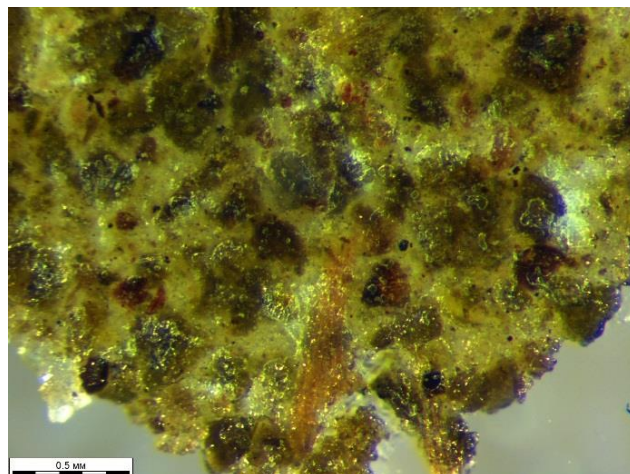


Рисунок 12 – Образец КС-СК с МДМВ(Н)-2201 при увеличении 40^x

Для выявления анатомических признаков пробы массой 0,05 г обрабатывали 1 см³ 5%-ного раствора NaOH при кипячении до осветления препарата. После охлаждения образцы переносили на предметное стекло и рассматривали в поле зрения микроскопа в проходящем искусственном свете при увеличении от 100 до 400^x. На Рисунках 13, 14 показаны образцы пластичных КС-СК, имеющих одинаковый состав активного вещества и сходных по внешнему виду, но содержащих в составе наполнителя частицы различной природы.

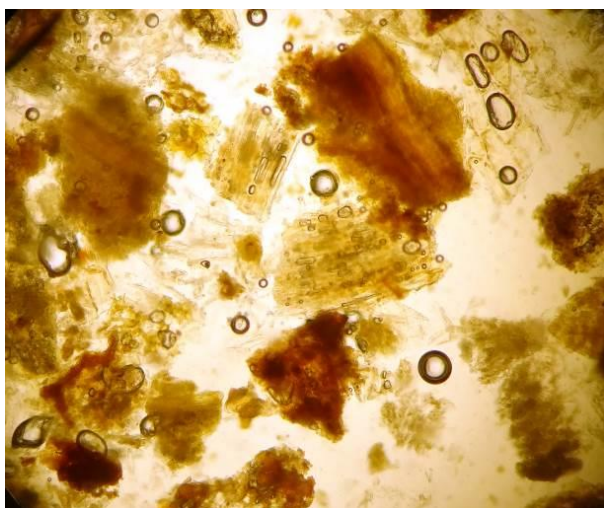


Рисунок 13 – Образец КС-СК, содержащий частицы табака, при увеличении 100^x

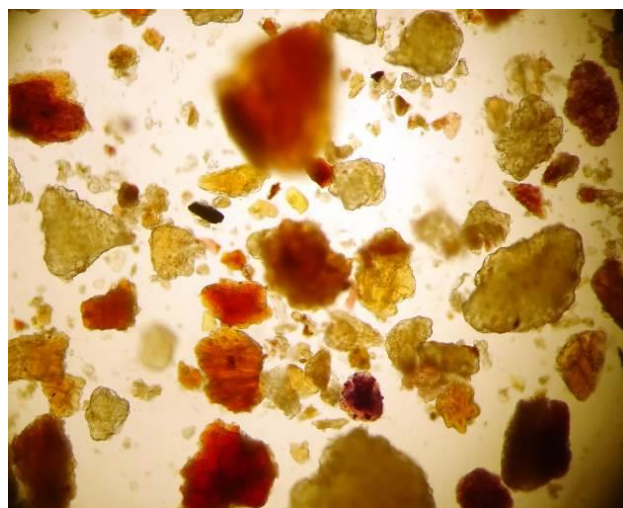


Рисунок 14 – Образец КС-СК, содержащий частицы плодов черемухи, при увеличении 100^x

Как видно из Рисунков 13, 14, на представленных образцах имеются заметные различия. Для КС-СК с однотипной растительной матрицей при установлении групповой принадлежности в ряде случаев использовали байесовский подход [144, 145]. В качестве характерных признаков использовали цвет, размер, форму и число растительных включений на единицу площади образца.

Следует отметить, что в большинстве случаев применимость морфологических и анатомических признаков для порошкообразных или пластичных КС-СК на предмет однозначной схожести образцов в пределах определенной партии затруднена, вследствие высокой гомогенности и дисперсности компонентов или отсутствия растительных частиц. В этом случае использовали численные методы после получения и обработки соответствующих хроматограмм (Глава 5).

ГЛАВА 3. ГХ – МС идентификация синтетических каннабиноидов

3.1 Техника эксперимента

Пробоподготовка и условия измерений. Для определения СК мы располагали наработанными ГХ-МС методиками [10, 142, 143, 157]. Навески проб измельчали в фарфоровых ступках до гомогенного состояния. Затем субпробы 2-5 мг в случае порошкообразных веществ и 10-15 мг в случае растительных смесей или пластических веществ экстрагировали 1 мл метанола. Полученные растворы инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем центрифугировали для отделения остатка и исследовали методом ГХ-МС при следующих условиях: ионизация электронным ударом (энергия 70 эВ); колонки типа HP-5MS, TR-5MS; температуры испарителя и интерфейса детектора – 280°C; начальная и конечная температуры колонки – 100°C, 300°C; скорость подъёма температура колонки – 15°C/мин; время выдержки при конечной температуре 10 мин; газ-носитель – гелий; скорость потока газа-носителя – 1,0 мл/мин; режим ввода пробы – с делением потока (Split 40:1).

Алгоритм ГХ-МС идентификации СК. Поиск и идентификацию соединений на хроматограммах проводили с использованием программ AMDIS версия 2.66. и NIST MS Search версия 2.0, открытых библиотек SWGDRUG, Cayman Spectral Library и ведомственных – EKBDRUGS. Оценивались показатели сходства масс-спектров со значениями выше 850 единиц. Среди предложенных программным обеспечением идентификационных гипотез изначально выбирался вариант с наибольшим значением показателя сходства. На следующем этапе для отобранного варианта самостоятельно оценивалась степень совпадения исследуемого масс-спектра с библиотечным спектром с целью исключения ложных положительных результатов. При этом оценивалось наличие в масс-спектре соединения пиков всех характерных ионов и их интенсивности в сравнении с библиотечным спектром. Особое внимание обращалось на пик молекулярного нона и на пики ионов с интенсивностями более 5% от

интенсивности пика максимального нона. Масс-спектры считались совпавшими в случае присутствия в исследуемом масс-спектре пиков всех характерных ионов из библиотечного масс-спектра, включая молекулярный ион при отсутствии пиков посторонних ионов, особенно с интенсивностями более 3%. Итоговый вывод по идентификации соединения делался на основе комплексной оценки рассчитанных программным обеспечением показателей сходства и общего вида масс-спектра. В соответствии с ГОСТ Р 8.795-2012 [157] достоверность идентификации подтверждалась следующими параметрами: хроматографическое разрешение R_s не менее 1,2; значения показателя асимметрии пиков $T < 1,1$; отношение сигнал/шум $S/N > 1000$; расхождения в экспериментально наблюдаемых и стандартных относительных отношениях интенсивностей пиков соединений при прямом и обратном поиске не превышали 10 %, а отношения интенсивностей пиков изотопов молекулярных ионов соответствовали их природному количественному распределению.

3.2 Идентифицированные СК

Впервые на территории СФО JWH-018 был обнаружен в трех образцах, изъятых из незаконного оборота в сентябре 2009 года. В последующие 9 лет были идентифицированы еще 61 вид СК различного химического строения (Таблица 5). Для удобства представления в Таблице 5 даны краткие названия СК. Химические названия и структурные формулы идентифицированных СК приведены в Приложении А диссертации.

Таблица 5 – Результаты ГХ-МС идентификации СК в экспертных образцах, изъятых из незаконного оборота на территории СФО с января 2010 г. по декабрь 2018 г.

Название СК	Год									Всего
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A-836,339	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
AB-FUBINACA*	0	0	0	4	3	21	26	27	2	83
AB-PINACA	0	0	0	32	14	15	12	0	0	73
AB-PINACA-CHM	0	0	0	9	23	344	125	2	3	506
AB-PINACA-F*	0	0	0	9	1	29	7	0	0	46
ACBM(N)-018	0	0	22	10	3	4	0	0	0	39
ACBM(N)-2201*	0	0	32	49	2	0	0	0	0	83
ACBM(N)-BZ-F*	0	0	0	0	0	7	0	0	0	7
ACBM-018	0	0	3	2	0	0	0	0	0	5
ACBM-022	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
ACBM-2201*	0	0	18	8	0	0	0	0	0	26
ADB-CHMINACA	0	0	0	0	3	74	19	0	0	96
ADB-FUBINACA*	0	0	0	0	0	4	28	20	0	52
ADB-PINACA	0	0	0	0	2	0	2	0	0	4
AM(N)-2201*	0	0	0	1	41	10	1	0	0	53
AM-2201*	0	2	49	6	0	0	0	0	0	57
AM-694*	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6
AMB-FUBINACA*	0	0	0	0	0	0	37	60	0	97
BIM-018	0	0	0	0	0	6	6	0	0	6

Продолжение Таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
BzCBM-018	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
CB-13	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
CBL(N)-2201*	0	0	0	0	0	9	8	0	0	17
CBL-2201*	0	0	0	29	60	67	69	0	3	228
CBL-BZ-F*	0	0	0	1	9	5	12	0	2	29
CBM-018	0	0	3	2	0	0	0	0	0	5
CP 47,497-C8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	8
EAM-2201*	0	0	0	8	0	1	0	0	0	9
EDMB(N)-2201*	0	0	0	0	0	3	13	0	4	20
JWH-018	105	7	6	33	1	0	0	0	0	152
JWH-018-Br	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
JWH-018-Cl	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
JWH-019	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
JWH-073	39	2	0	0	0	0	0	0	0	41
JWH-203	41	35	23	2	2	0	1	0	0	104
JWH-210	0	3	38	5	0	4	0	0	0	50
JWH-250	41	13	1	1	0	0	0	0	0	56
JWH-251	1	0	1	2	0	0	0	0	0	4
JWH-307	0	0	0	0	0	6	2	0	0	8
JWH-022	0	4	0	0		0	0	0	0	4
MAM-2201*	0	0	2	32	0	0	0	0	0	34
MBA-CHM	0	0	0	0	0	6	2	0	0	8
MBA-2201	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
MDMB(N)-2201*	0	0	0	0	0	67	96	101	204	468

Продолжение Таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
MDMB(N)-BZ-F*	0	0	0	0	0	12	4	0	0	16
MDMB-2201*	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
MDMB-BZ-F*	0	0	0	0	1	20	0	0	0	21
MDMB(N)-073-F*	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
MDMB-CHM	0	0	0	0	10	11	9	0	0	30
MMB(N)-2201*	0	0	0	0	7	73	45	0	2	127
MMB-2201*	0	0	0	0	9	0	22	0	0	31
PPA(N)-2201*	0	0	0	0	0	5	3	0	0	8
PPA-2201*	0	0	0	0	1	7	9	0	0	17
QCBL(N)-2201*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
QCBL-018	0	0	14	37	4	0	0	0	0	55
QCBL-2201*	0	0	1	26	19	17	2	0	0	65
QCBL-BZ-F*	0	0	0	1	12	0	5	0	0	18
QCBL-CHM	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4
RCS-4	0	3	7	1	0	0	0	0	0	11
TMCP-018	0	1	12	11	4	46	12	0	0	86
TMCP-2201*	0	0	31	2	70	29	6	19	63	220
TMCP-CHM	0	0	0	0	0	0	0	0	19	19

* - фторсодержащие СК

Из Таблицы 5 видно, что большинство образцов, изъятых за весь период, содержали следующие СК: АВ-PINACA-SHM, MDMA(N)-2201, SBL-2201 и TMSR-2201 (10-24% случаев). В единичных случаях были идентифицированы JWH-018-Br, JWH-018-CI, JWH-019, MVA-2201 и QSBL(N)-2201. Доля остальных выявленных индивидуальных СК не превышала 10%.

Общее количество идентифицированных СК в 2142 исследуемых образцах составило 3231. Последнее объясняется тем фактом, что некоторые образцы содержали СК более одного вида (Рисунок 15). Как видно из Рисунка 15, около 70 % исследуемых образцов содержали один вид активного вещества, а 20% - 2 вида. Доля образцов, содержащих более двух видов СК, составила около 10 %.

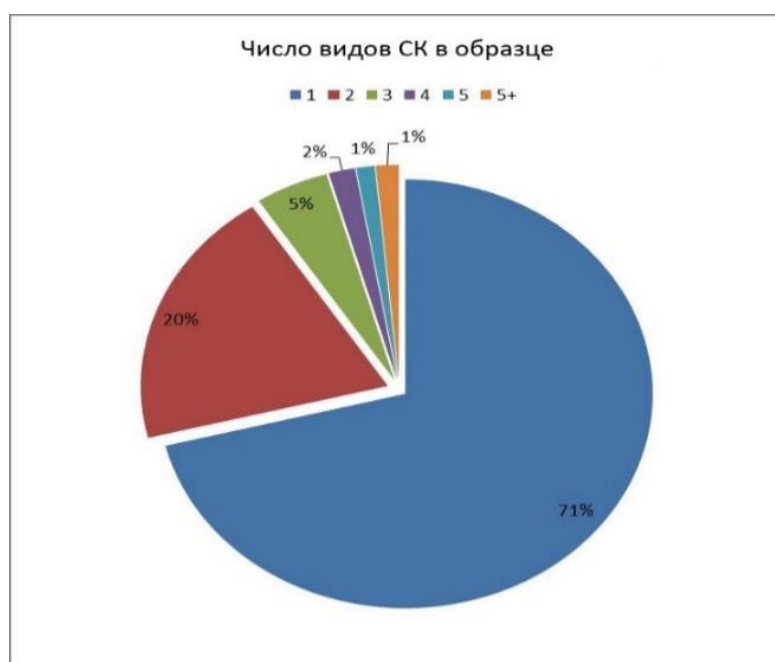


Рисунок 15 – Процентное содержание экспертных образцов с различным количеством видов СК

Для описания динамики появления отдельных видов СК использовали схему EMCDDA: Linked Group — Tail — Core — Linker (Рисунок 16) [15].

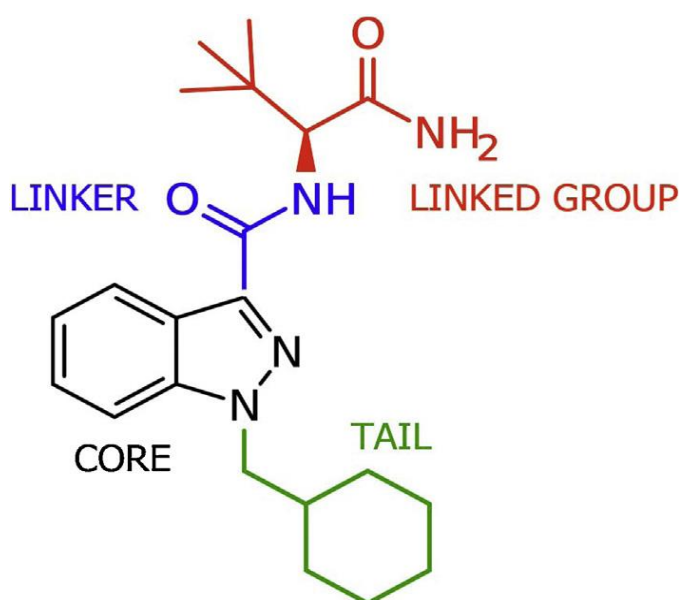


Рисунок 16 - Структурные фрагменты СК по схеме EMCDDA [15]

В период 2009-2011 годов в исследуемых образцах в основном встречались СК первого поколения из класса нафтоиндолов, фенилацетилиндолов и бензоиндолов: JWH-018, JWH-073, JWH-203, JWH-210, JWH-250. Причем, на долю нафтоиндолов приходилось большинство изъятых образцов.

2012-2013 годы характеризуются появлением в заметных количествах СК с новыми хвостовыми, присоединёнными, соединительными группами, а также компонентами ядра. Так, в качестве новых хвостовых групп отмечены 4-фторбензильная (AB-FUBINACA), циклогексилметильная (AB-PINACA-SHM), 5-фторпентильная (AM-2201, MAM-2201). Среди присоединенных групп встречались адамантильная (ACBM(N)-018, ACBM(N)-2201, ACBM-018), тетраметилциклопропильная (TMCP-018, TMCP-2201). Соединительные группы представлены карбоксамидной (ACBM-018) и карбоксилатной (QCVL-2201) фрагментами. Новые компоненты ядра в основном представлены индазол содержащими СК: (ACBM(N)-2201, ACBM(N)-018, QCVL-018, QCVL-2201).

С 2014 года наблюдалось практически полное исчезновение из незаконного оборота СК со структурой JWH и появление нового структурного элемента – прикрепленного MDMB(N)-2201. Одновременно

наблюдалось снижение доли СК из классов индол-3-карбоксилатов (QCBL-2201), индазол-3-карбоксамидов (ACBM(N)-2201) и циклопропилиндролов (TMCP-2201).

В 2015-2016 годах практически все появившиеся в обороте СК имели в своей структуре присоединенную 1-метоксикарбонилалкильную группу (AMB-FUBINACA, MDMB(N)-2201).

Период 2017-2018 годов характеризовался снижением разнообразия видов СК, а новых структурных элементов выявлено не было.

В целом, за указанный период можно отметить снижение доли СК со структурой типа JWH и увеличение доли карбоксамидов (Рисунок 17).

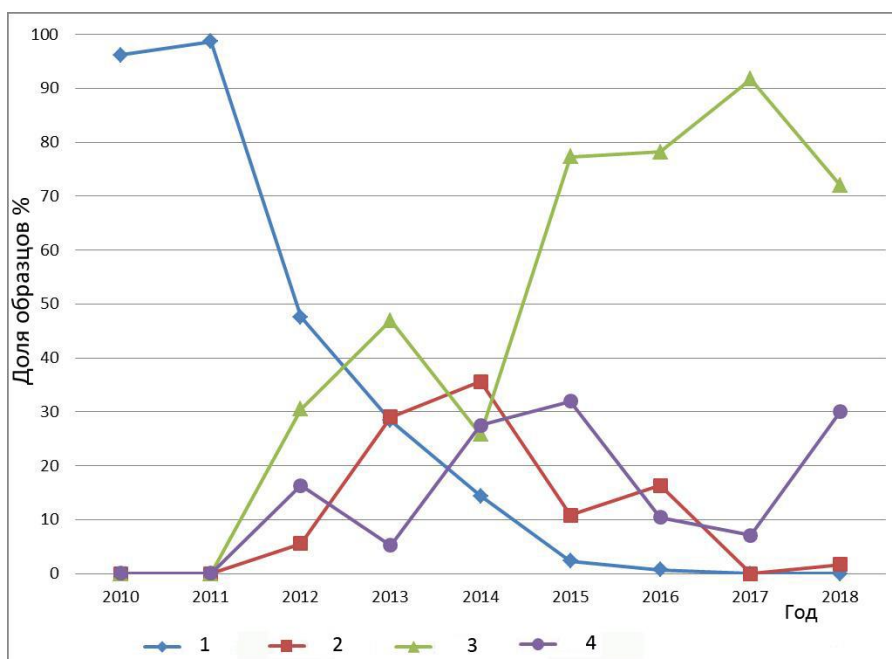


Рисунок 17 - Доля СК-содержащих образцов различных видов, изъятых из незаконного оборота на территории СФО в 2010-2018 гг. (1 – тип JWH, 2 – карбоксилаты, 3 – карбоксамиды, 4 – иные)

Карбоксилаты, получившие распространение в 2013-2015 годах, практически исчезли из незаконного оборота к настоящему времени. А появившиеся в 2012 г. соединения с тетраметилциклопропильной группой (TMCP-2201) постоянно занимают весьма заметную долю оборота.

Фторсодержащие СК, обладающие более высокой биологической активностью по сравнению с их незамещенными аналогами, также увеличили свою долю в образцах, изъятых на территории СФО в последние годы (Рисунок 18).

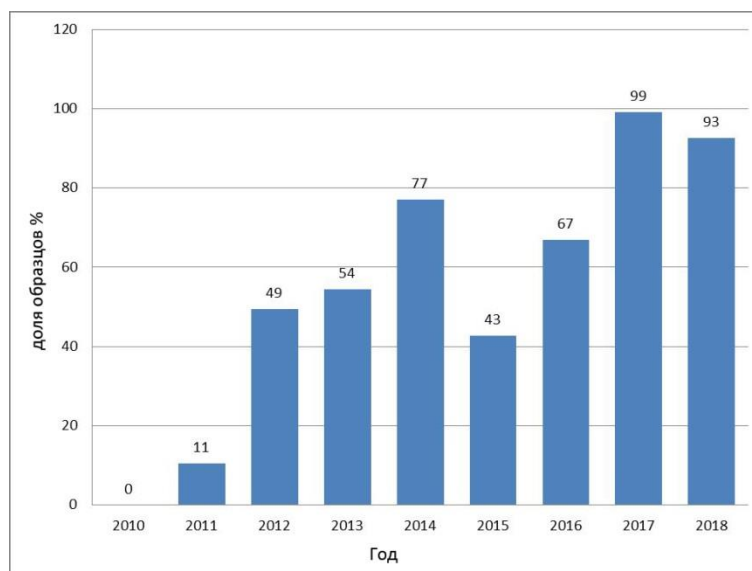


Рисунок 18 - Доля фторированных СК в образцах, изъятых из незаконного оборота на территории СФО в 2010-2018 гг

Некоторое снижение их доли в 2015 и 2016 годах можно объяснить широким распространением АВРІNАСА-СНМ. Интересно отметить, что СК содержащие другие галогены, например, JWH-018-Br, JWH-018-Cl не получили распространения.

Сравнительный анализ видовой распространенности СК в РФ и других странах во многом затруднен из-за недостаточной репрезентативности имеющихся данных. В научных публикациях, как правило, отсутствуют первичные сведения по числу исследуемых объектов, а приводится лишь перечень идентифицированных соединений [146, 147]. Данные по СК зачастую размещены в графическом виде [147, 148] и представляют суммарный результат за несколько лет [149, 150] или объединены в группы, включающие соединения различного типа [151]. В ряде статей упоминаются

единичные случаи обнаружения СК, которые не могут рассматриваться как репрезентативные.

В Таблице 6 приведены сравнительные данные по СК, которые наиболее часто встречались в образцах, изымаемых из незаконного оборота, на территории СФО (Россия), Европейского союза [152 - 154], Турции [149, 150] и Японии [148] с 2010 по 2018 гг.

Из данных Таблицы 6, следует, что на территории СФО РФ наибольшее распространение в теневом обороте получили АВ-PINACA-SHM, MDMB(N)-2201, CBL-2201. В период с 2009 по 2018 год 119 стран и территорий сообщили о появлении 892 различных НПС (часть из них представлена в Таблице 6). К концу 2018 года EMCDDA контролировала более 730 НПС, таких как синтетические каннабиноиды, стимуляторы, опиоиды и бензодиазепины [2, 15]. В настоящее время ежегодно сообщается о 50 новых веществах. В большинстве случаев новые психоактивные вещества производятся в больших количествах химическими и фармацевтическими компаниями Китая.

Таблица 6 – Каннабиноиды, наиболее часто изымаемые из незаконного оборота на территории СФО (Россия), Европейского союза, Турции и Японии с 2010 по 2018 гг.

Год	Названия СК	Территория (Страна)
2010	CP 47,497-C8 JWH-073 JWH-203 JWH-250 JWH-018	СФО (Россия)
2011	JWH-203 JWH-250 JWH-018 AM-694 JWH-022	СФО (Россия)
2012	AM-2201 JWH-210 ACBM(N)-2201 TMCP-2201 JWH-203 MAM-2201 AM-1220 QCBL-018 ACBM(N)-018 TMCP-2201	СФО (Россия) Япония
2013	ACBM(N)-2201 QCBL-018 JWH-018 AB-PINACA CBL-2201 QCBL-2201 TMCP-2201 TMCP-018 QCBL-CHM EAM-2201	СФО (Россия) Япония
2014	TMCP-2201 CBL-22 AM-2201 MDMB-CHM AB-FUBINACA MAM-2201 TMCP-220101 AM(N)-2201 AB-PINACA-CHM QCBL-2201	СФО (Россия) Европейский союз
2015	AB-PINACA-CH ADB-FUBINACA ADB-CHMINACA AB-PINACA-CHM TMCP-018 ACBM(N)-2201 M ADB-CHMINACA MMB(N)-2201 CBL-2201 MDMB(N)-2201 ADB-FUBINACA ADB-CHMINACA AB-FUBINACA AM-2201	СФО (Россия) Европейский союз Турция
2016	AB-PINACA-CHM MDMB(N)-2201 CBL-2201 MMB(N)-2201 AMB-FUBINAC CBM(N)-2201 CUMYL-4CN-BINACA AMB-FUBINACA MDMB(N)-2201 AB-FUBINACA MDMB(N)-2201 ADB-FUBINACA CUMYL-4CN-BINACA ACBM(N)-2201 ADB-CHMINACA	СФО (Россия) Европейский союз Турция
2017	MDMB(N)-2201 AMB-FUBINACA AB-FUBINACA ADB-FUBINACA TMCP-2201	СФО (Россия)
2018	MDMB(N)-2201 TMCP-2201 TMCP-CHM EMDMB(N)-2201 AB-PINACA-CHM	СФО (Россия)

3.3 Примеси в составе СК

Незаконно изготавливаемые в подпольных лабораториях СК в большинстве случаев содержат значительные количества примесей (Раздел 1.3.3). Их природа и относительные концентрации зависят от ряда факторов: рецептуры и условий проведения синтеза, чистоты исходных и вспомогательных реагентов, протекания побочных процессов, степени очистки конечных продуктов и др. Ниже приведены типичные хроматограммы и масс-спектры примесных соединений для отдельных классов СК.

В СК из класса индол-3-карбоксамидов (Таблица 1) в качестве прекурсоров идентифицированы N-пентилиндол и N-(5-фторпентил)индол, 1-изоцианатоадамantan и амантадин. Кроме того, идентифицирована 1,3-Дициклогексилмочевина, вероятно, являющаяся продуктом гидролиза 1,3-Дициклогексилкарбодиимида – вспомогательного реагента в синтезе амидов, эфиров и ангидридов. На Рисунке 19 приведена хроматограмма N-(Адамantan-1-ил)-1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксамид (АСВМ-2201) с идентифицированными примесями 1-изоцианатоадамantана и амантадина, а на Рисунках 20 – 24 – масс-спектры примесей.

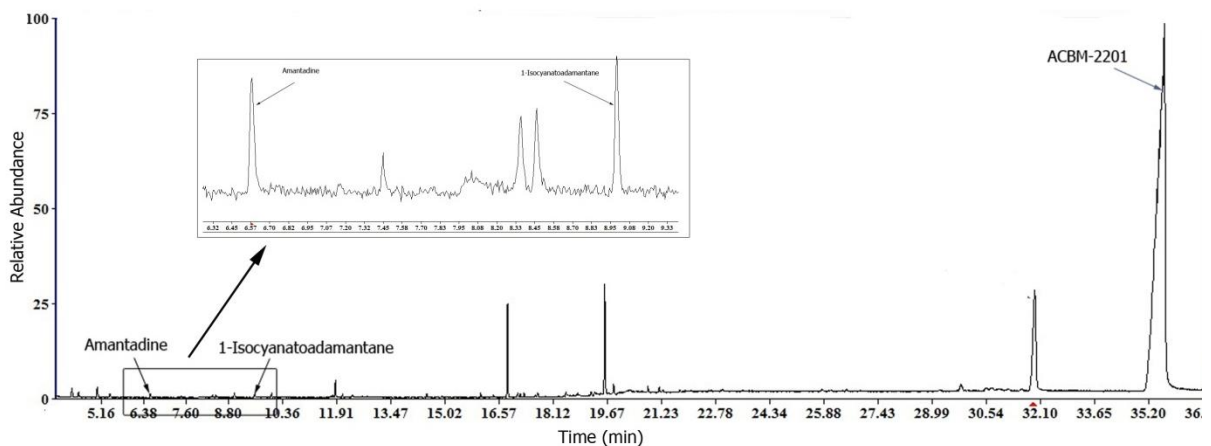


Рисунок 19 – Хроматограмма образца СК - АСВМ-2201

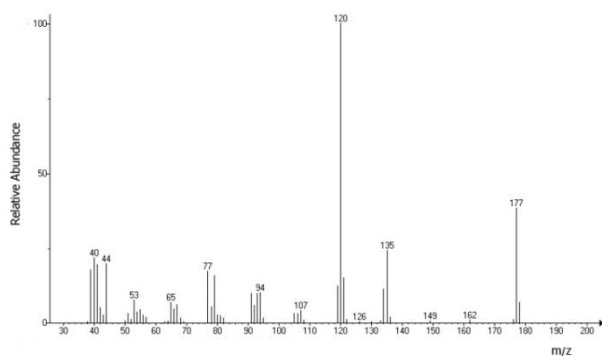


Рисунок 20 – Масс-спектр N-пентилиндола

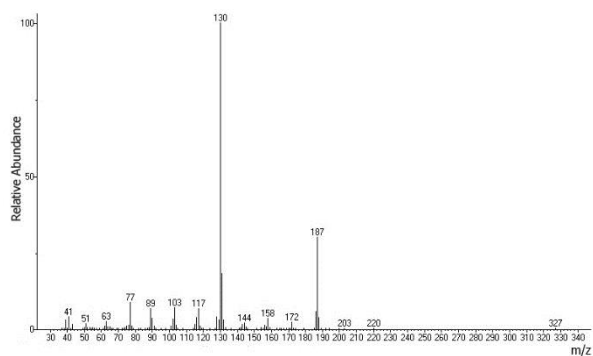


Рисунок 21 – Масс-спектр N-(5-фторпентил)индола

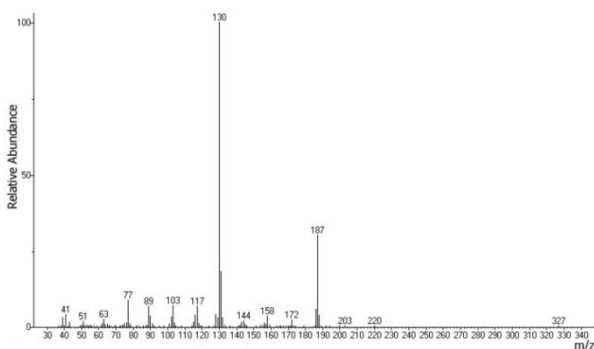


Рисунок 22 – Масс-спектр 1-изоцианатоадамантина

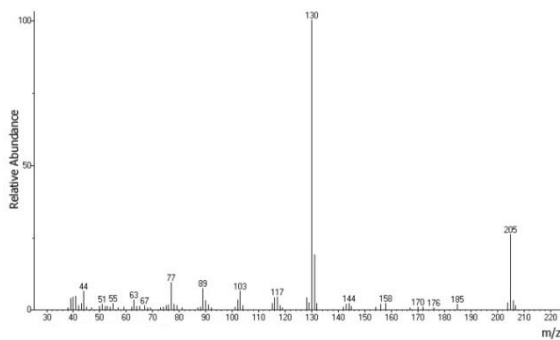


Рисунок 23 – Масс-спектр амантадина

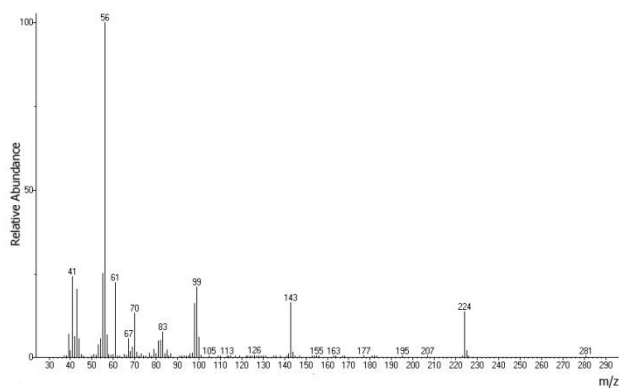


Рисунок 24 – Масс-спектр 1,3-Дициклогексилмочевины

Данные примеси были типичными для образцов, изъятых в 2012-2013 годах. В соответствии с изменением доминирующего типа СК, начиная с 2014 года (Таблица 5), в образцах в качестве дополнительных реагентов синтеза идентифицированы (бромометил)циклогексан и

циклогексилметанол. На Рисунках 25 – 28 приведены хроматограмма АВ-PINACA-CHM и масс-спектры примесей.

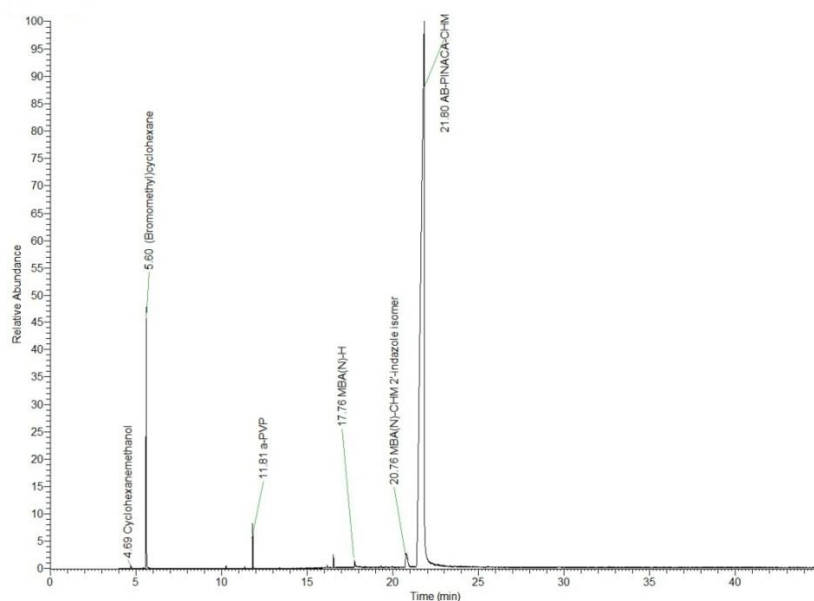


Рисунок 25 – Хроматограмма образца СК АВ-PINACA-CHM

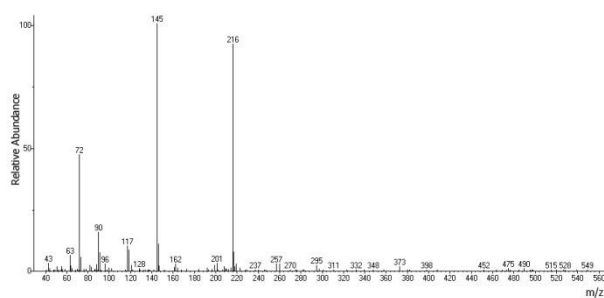


Рисунок 26 — Масс-спектр N-(1-карбамоил-2-метилпроп-1-ил)-1H-индазол-3-карбоамида (MBA(N)H)

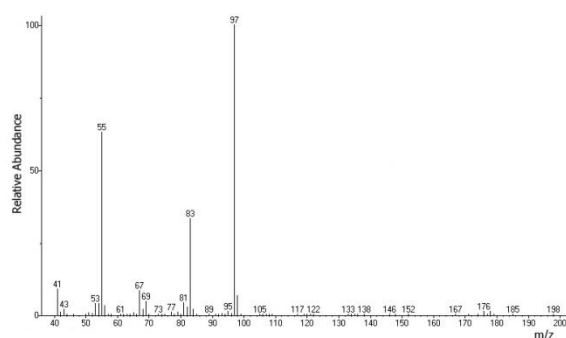


Рисунок 27 – Масс-спектр (бромометил)циклогексана

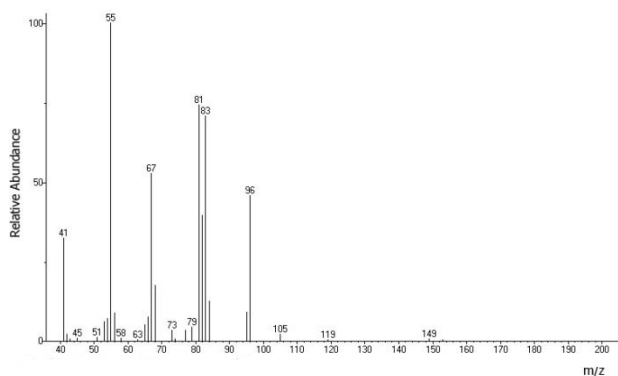


Рисунок 28 – Масс-спектр циклогексилметанола

Для СК из класса индол-3-карбоксилатов идентифицированными примесями основных реагентов синтеза являются N-пентилиндол и N-(5-фторпентил)индол, а в качестве дополнительных - 1-нафтол и 8-гидроксихинолин. Причем, 8-гидроксихинолин идентифицирован практически во всех образцах, а 1-нафтол - в 25 % образцов.

На Рисунке 29 - 31 приведены хроматограммы СК QCBL-2201 и масс-спектры соответствующих примесей.

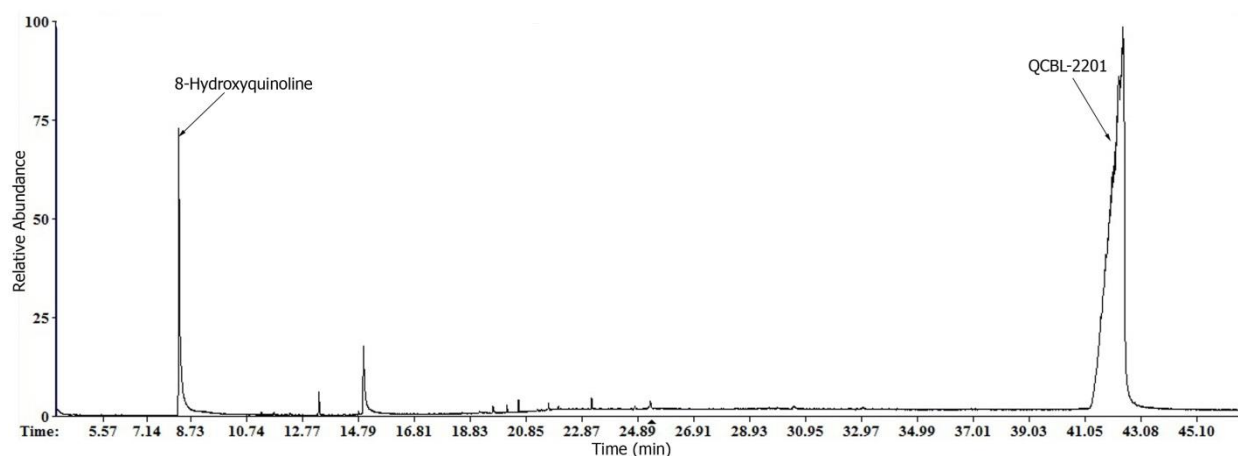


Рисунок 29 – Хроматограмма образца СК QCBL-2201

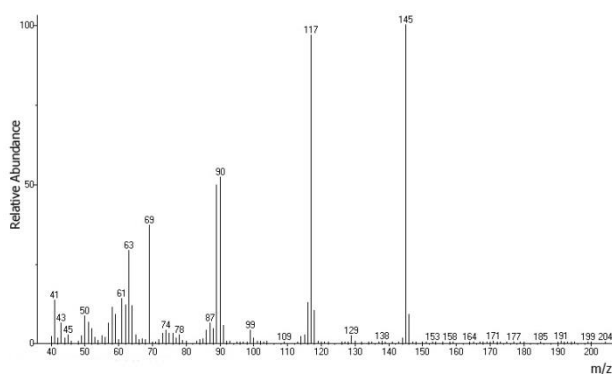


Рисунок 30 – Масс-спектр 8-гидроксихинолина

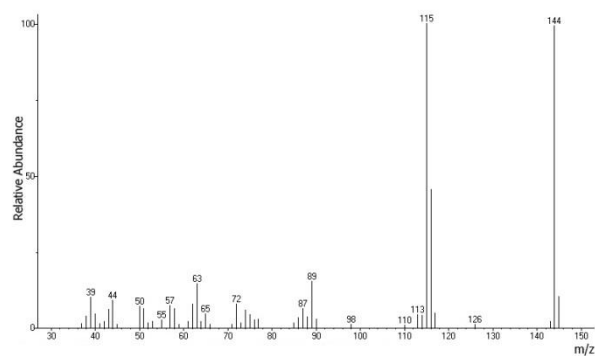


Рисунок 31 – Масс-спектр 1-нафтола

Для СК из класса циклоалканоиндолов идентифицированной примесью основного реагента синтеза является 3-(2,2,3,3-тетрамethylциклопропанкарбонил)индол. В качестве примесей дополнительных реагентов идентифицированы 1-бром-5-фторпентан и (бромометил)циклогексана, а также соответствующие продукты гидролиза:

5-фтор-1-пентанол и циклогексилметанол. В качестве вспомогательного реагента синтеза идентифицирован трибутиламин (Рисунок 32). На Рисунках 33 - 36 приведены отдельные примеры масс-спектров примесей.

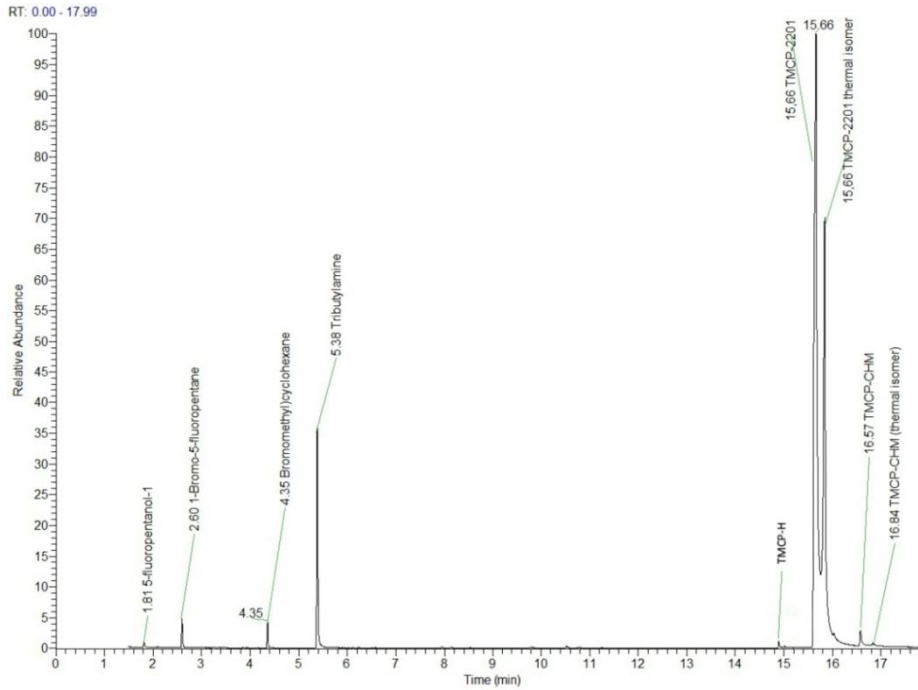


Рисунок 32 – Хроматограмма образца СК ТМСП-2201

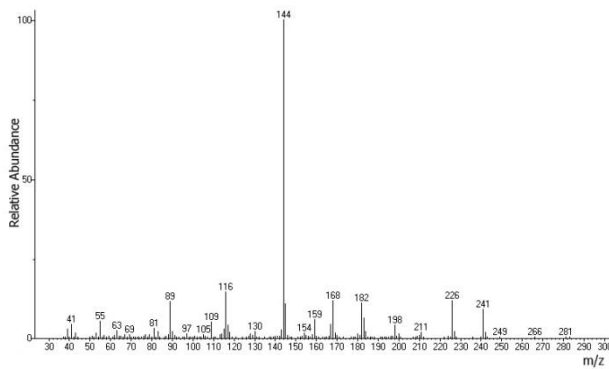


Рисунок 33 – Масс-спектр 3-(2,2,3,3-тетрамethylциклопропанкарбонил)индола (ТМСП-Н)

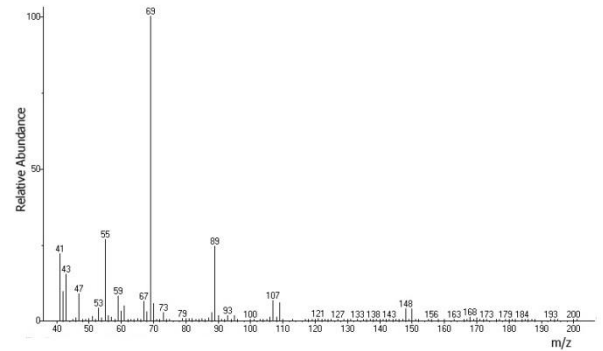


Рисунок 34 – Масс-спектр 1-бром-5-фторпентана

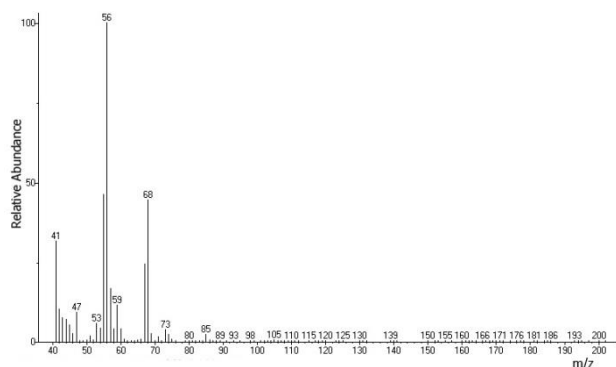


Рисунок 35 – Масс-спектр 5-фтор-1-пентанола

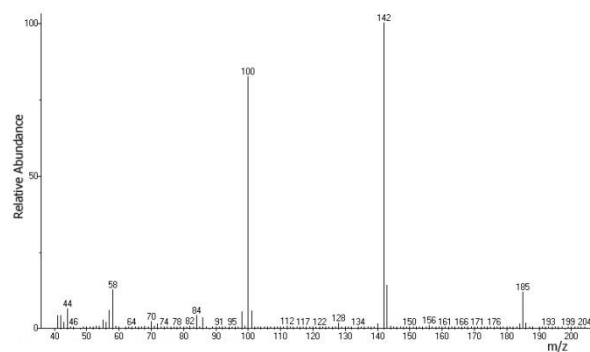
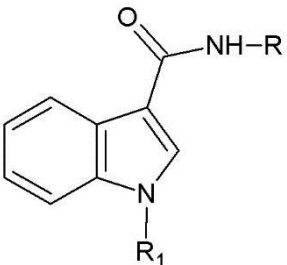
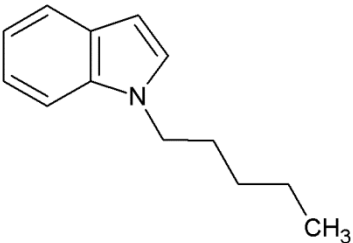
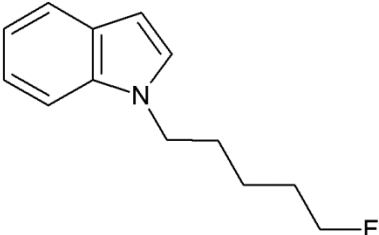
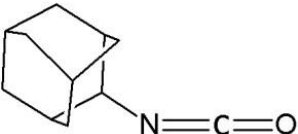
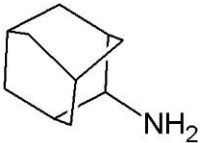
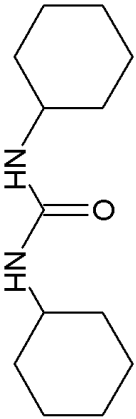
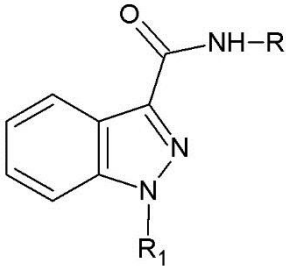
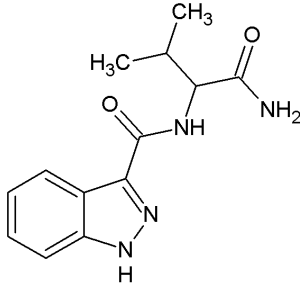
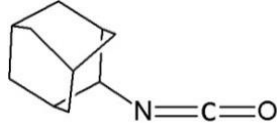
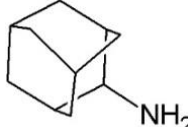
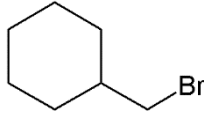
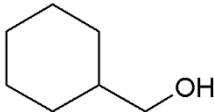
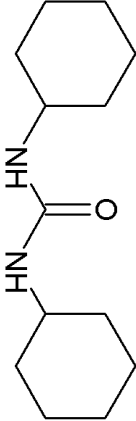


Рисунок 36 – Масс-спектр трибутиламина

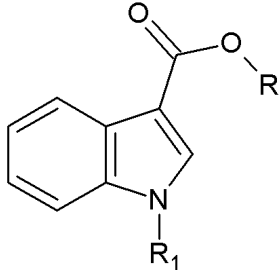
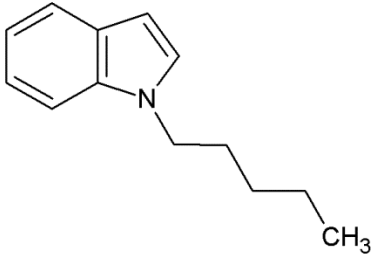
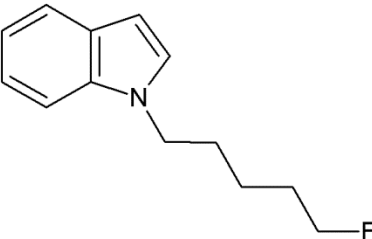
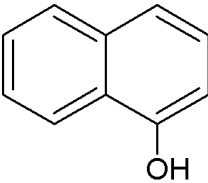
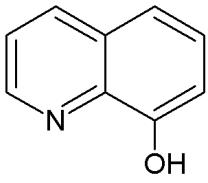
Следует отметить, что для данной группы СК примеси проявляются не более чем в 5 % образцов. Также необходимо отметить, что содержание легколетучих компонентов варьируется в широком диапазоне: от нескольких процентов от площади основного компонента до следовых количеств, выявляемых только в режиме поиска по выведенным ионам (SIM). Например, 1-бром-5-фторпентан обнаруживается в большинстве проб ТМСР-2201, но так как время выхода 1-бром-5-фторпентан, как правило, попадает в диапазон «мертвого времени» детектора при рутинных исследованиях, отсутствует статистика по обнаружению данного вещества в изъятых образцах синтетических каннабиноидов. В Таблице 7 – приведены основные сведения о характерных профильных примесях основных классов СК. Следует отметить, что состав идентифицированных примесей коррелирует с теоретическими схемами синтеза [55 - 61].

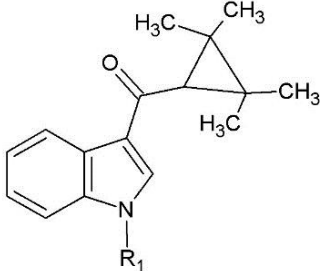
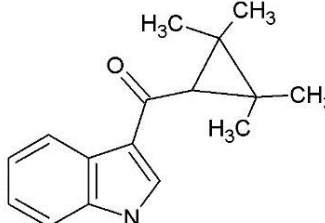
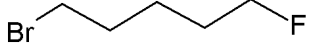
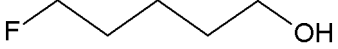
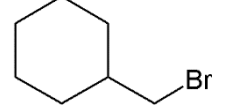
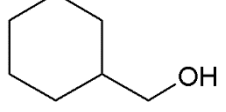
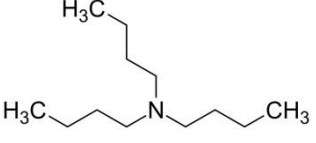
Таблица 7 – Идентифицированные синтетических каннабиноиды и их профильные примеси

Основное активное вещество: класс и названия соединений	Структура активного вещества	Профильные примеси реагентов синтеза: название, структура и среднее время удерживания (RT, min)		
		Основные	Дополнительные	Вспомогательные
1	2	3	4	5
<p>Индол-3-карбоксамиды</p> <p>N-(Адамантан-1-ил)-1-пентил-1H-индол-3-карбоксамид (ACBM-018; 2NE1; APICA)</p> <p>N-(Адамантан-1-ил)-1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксамид (ACBM-2201; STS-135; 5F-APICA)</p>	 <p>где R = адамантил, нафтил R₁ = 5-фторпентил, пентил</p>	 <p>N-пентилиндол (RT = 11.92)</p>  <p>N-(5-фторпентил)индол (RT = 13.10)</p>	 <p>1-Изоцианатоадамантан (RT = 8.88)</p>  <p>Амантадин (RT = 6.47)</p>	 <p>1,3-Дициклогексилкарбодимид (RT = 11.35)</p>

1	2	3	4	5
<p>Индазол-3-карбоксамиды: N-(Адамантан-1-ил)-1-пентил-1H-индазол-3-карбоксамид (АКВ48, APINACA, ACBM(N)-018)</p> <p>N-(Адамантан-1-ил)-1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамид (ACBM(N)-2201, АКВ48-F, 5F-APINACA)</p> <p>N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-карбоксамид (AB-PINACA-CHM AB-CHMINACA,)</p>	 <p>где R = адамантил, нафтил, 1-карбамоил-2-метилпропил R₁ = 5-фторпентил, пентил, циклогексилметил</p>	 <p>N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид (RT = 17.76)</p>	 <p>1-Изоцианатоадамантан (RT = 8.88)</p>  <p>Амантадин (RT = 6.47)</p>  <p>(Бромометил)циклогексан (RT = 5.60)</p>  <p>Циклогексилметанол (RT=4,69)</p>	 <p>1,3-Дициклогексилкарбодиимид (RT = 11.35)</p>

Продолжение Таблицы 7

1	2	3	4	5
<p>Индол-3-карбоксилаты: Нафталин-1-ил-1-(5-фторпентил)-1Н-индол-3-карбоксилат (CBL-2201)</p> <p>Хинолин-8-ил-1-(5-фторпентил)-1Н-индол-3-карбоксилат (PB-22-F, 5F-PB-22, FUB-PB22, QCVL-2201)</p> <p>Хинолин-8-ил-1-(4-фторбензил)-1Н-индол-3-карбоксилат (FUB-PB-22, QCVL-BZ-F)</p> <p>Хинолин-8-ил-1-пентил-1Н-индол-3-карбоксилат (PB-22, QCVL-018)</p>	 <p>где R = нафтил, 8-хинолинил R₁ = 5-фторпентил, пентил, 4-фторбензил</p>	 <p>N-пентилиндол (RT = 11.92)</p>  <p>N-(5-фторпентил)индол (RT = 12.85)</p>	 <p>1-Нафтол (RT = 10.32)</p>  <p>8-Гидроксихинолин (RT = 8.31)</p>	

1	2	3	4	5
<p>Циклоалканоиндолы (циклопропанкарбониллиндолы):</p> <p>1-(5-фторпентил)-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонил) индол (TMCP-2201, XLR-11)</p> <p>1-Пентил-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонил) индол (UR-144, TMCP-018)</p> <p>1-(циклогексилметил)-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонил) индол (TMCP-CHM)</p>	 <p>$R_1 = 5\text{-фторпентил, пентил, циклогексилметил}$</p>	 <p>3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонил) индол (RT = 14.04)</p>	 <p>1-Бром-5-фторпентан (RT = 2.60)</p>  <p>5-Фтор-1-пентанол (RT = 1.81)</p>  <p>(Бромометил)циклогексан (RT = 4.35)</p>  <p>Циклогексилметанол (RT = 3.46)</p>	 <p>Трибутиламин (RT = 5.38)</p>

Примеси, связанные с наполнителем (разбавителем). Начиная с 2015 года на теневом рынке Красноярского края, наряду с КС-СК на сухой растительной основе, стали распространяться смеси на основе пластичной или мазеобразной матрицы темно-коричневого цвета со специфическим, как правило, «сладким» (ваниль, шоколад) запахом (уличное название «шоколад», «твердый»). На Рисунке 37 приведена хроматограмма метанольного экстракта образца пластичной курительной смеси.

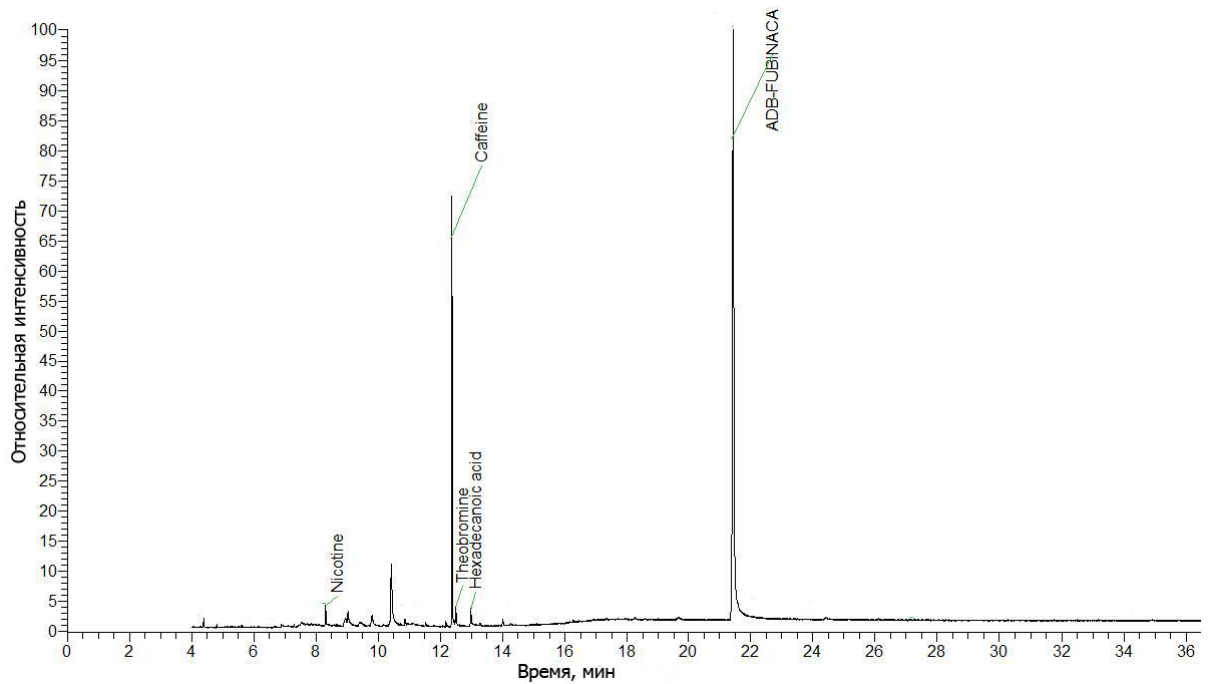


Рисунок 37 - Хроматограмма по полному ионному току образца пластичной курительной смеси

Характерным набором примесей, определяемых методами хромато-масс-спектрометрии для данного типа наполнителя, выступают: глицерин, а также неидентифицируемые компоненты, характер масс-спектров которых позволяет предположить, что они являются продуктами термического разложения полярных соединений (сахаров и органических кислот). В связи с тем, что в условиях измерений (раздел 3.1) не обеспечивается необходимое хроматографическое разрешение, в следующем разделе поиску оптимальных условий идентификации компонентов наполнителей КС-СК было уделено особое внимание.

ГЛАВА 4. ГХ- профилирование компонентов наполнителей КС-СК

Важность профилирования компонентов, входящих в состав наполнителей КС-СК, обсуждалась в разделе 1.3.3. На момент проведения настоящего исследования в доступной нам литературе практически отсутствуют данные о компонентном составе наполнителей КС-СК, равно как и о соответствующих процедурах их профилирования. Последнее представляет интерес для классической аналитической химии в рамках создания методического обеспечения для новых объектов анализа. Кроме того, полученная информация может быть полезна врачам при терапевтическом мониторинге и токсикологической оценке случаев отравления курительными смесями, а также экспертам при расследовании инцидентов, связанных с незаконным оборотом наркотических веществ.

4.1 Пробоподготовка образцов

В качестве исследуемых образцов использовали СК-содержащие пластичные курительные смеси, изъятые из незаконного оборота сотрудниками Управления на транспорте МВД России по СФО (всего 15 образцов предположительно различных партий). Пробоподготовку образцов проводили, как описано в Разделе 1.3, с учетом рекомендаций [142, 143, 155].

Тестовые хроматограммы (Рисунок 38) подтвердили присутствие в наполнителях КС-СК компонентов как полярной, так и неполярной природы.

Причем, на неполярной колонке TR-5MS не достигается удовлетворительного разделения хроматографических пиков компонентов смеси (хроматограмма 1). Напротив, при использовании полярной HP-FFAP колонки наблюдается весьма эффективное разделение, предположительно, соединений полярной природы (хроматограмма 2). Есть основания предполагать, что последние могут являться продуктами термического разложения полярных соединений. Поэтому в дальнейшем, полярным

компонентам наполнителей уделялось больше внимания, в т.ч. и нелетучим соединениям, которые не проявляются в данных условиях.

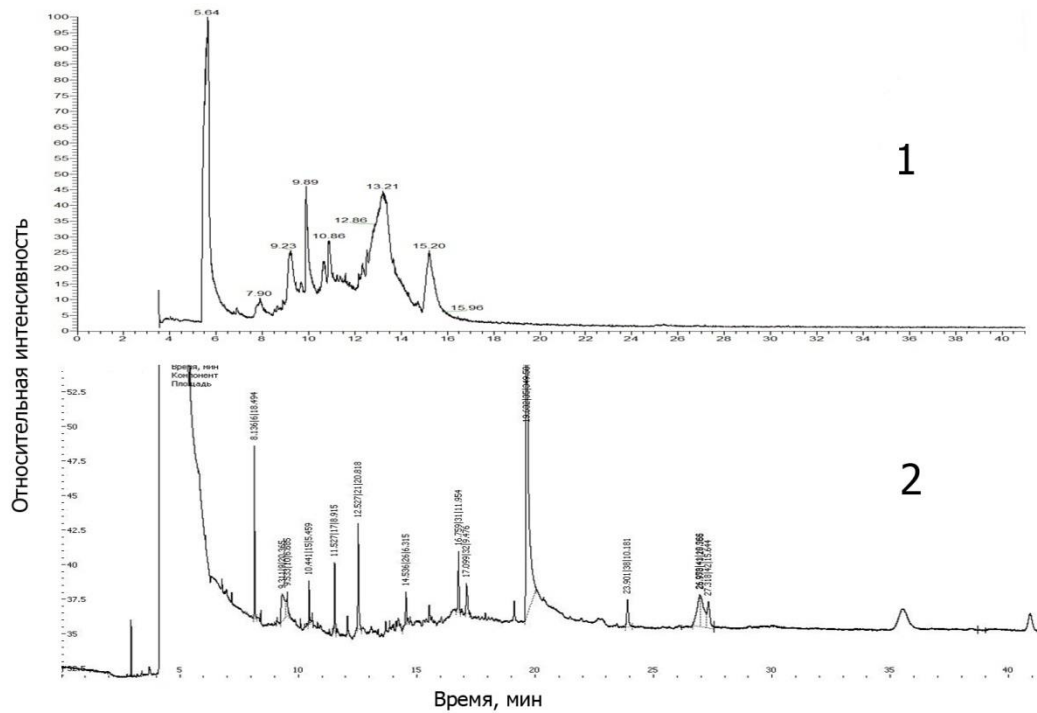


Рисунок 38 – Тестовые хроматограммы метанольного экстракта образца КС-СК, полученные на колонке с неполярной TR-5MS (1) и полярной HP-FFAP (2) фазами

Извлечение полярных компонентов. Для извлечения полярных компонентов наполнителей образцов КС-СК использовали водно-метанольные растворы с разным содержанием воды. Эффективность извлечения компонентов оценивали по отношению суммы площадей хроматографических пиков компонентов для водно-метанольных растворов по отношению к указанному параметру для исходного метанольного раствора. Задача состояла в определении минимального содержания воды для возможно полного извлечения полярных компонентов без существенного ухудшения параметров хроматографической колонки. В виалы с растворами (10 мг курительной смеси в 1 мл метанола) добавляли от 50 до 200 мкл дистиллированной воды. Смеси выдерживали в течение получаса, помещали

в ванну и подвергали обработке ультразвуком в течение 3 мин. Полученные взвеси центрифугировали для отделения твёрдой фазы. На Рисунке 39 приведена зависимость отношений суммарных площадей хроматографических пиков полярных компонентов от содержания воды. Видно, что зависимость выходит на плато при содержании воды в смеси от 10 %.

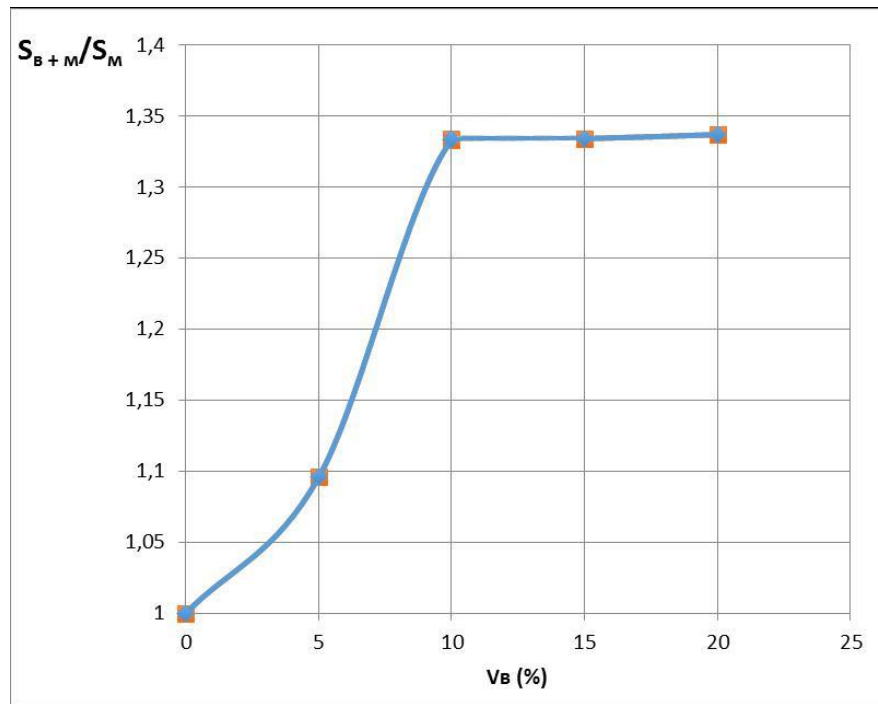


Рисунок 39 – Зависимость отношений суммарных площадей хроматографических пиков (S_{B+M}/S_M) от содержания воды (V_B) в водно-метанольной смеси для извлечения полярных компонентов наполнителей КС-СК

Дериватизация нелетучих компонентов. Для определения нелетучих полярных компонентов использовали направленные реакции получения их летучих дериватов путем обработки образцов солянокислым гидроксиламином и N, O-бис(триметилсилил)-трифторацетамидом (BSTFA) [156]. Метанольные растворы образцов (10 мг/мл) помещали в виалы и высушивали досуха в термостате при 70 °С. К сухим остаткам добавляли по 1,0 мл дистиллированной воды, встряхивали и выдерживали в течение 30 мин. Растворы в виалах центрифугировали, отбирали по 0,2 мл жидкой фазы

и повторяли операцию высушивания. К полученным сухим остаткам добавляли по 0,2 мл раствора гидроксиламина солянокислого в пиридине (25 мг/мл) и нагревали при 70 °С до их полного растворения. Затем к растворам добавляли по 20 мкл NO-бис(триметилсилил)-трифтораце-тамида (BSTFA) и полученные смеси выдерживали при температуре 70 °С в течение 30 мин.

При этом предполагалось, что в соответствии со схемами реакций (Рисунок 40) образуются триметилсилилильные эфиры (ТМСЭ) при наличии в исходных соединениях гидроксильных, карбоксильных групп (1) и ТМСЭ-оксимы (2) - при наличии карбонильных групп.

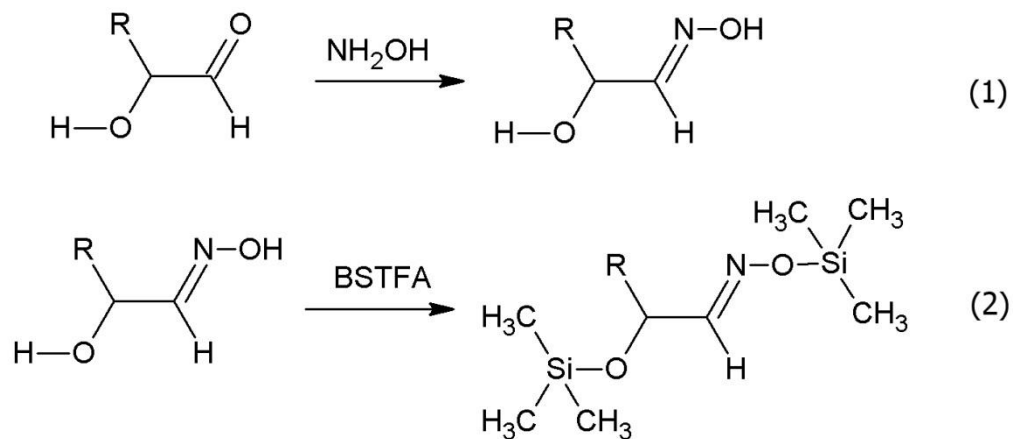


Рисунок 40 – Схемы реакций образования ТМСЭ (1) и ТМСЭ-оксимов (2) нелетучих компонентов наполнителей КС-СК

Дериватизация с использованием оксимной схемы применяется для сложных смесей, в связи с более простой по сравнению с остальными подходами хроматографической картиной: каждый восстанавливающий сахарид будет генерировать по два хроматографических пика, соответствующих анти (E) - и син (Z) – изомерам. Напротив, невосстанавливающие сахариды и полиолы – по одному хроматографическому пику.

Для определения веществ данных классов мы располагали соответствующими ГХ-ПИД/МС- методиками. Поэтому далее исследовали условия ГХ-ПИД/МС- измерений летучих полярных компонентов.

4.2 Оптимизация условий ГХ- измерений

Проводили варьирование основных параметров ГХ- измерений: стартовой температуры колонки, деления потока, скорости подъёма температуры. Температура инжектора (190 °С) выбрана для обеспечения полного испарения анализируемых компонентов.

Варьирование деления потока (split): в диапазоне от 1:20 до 1:50, не оказывало существенного влияния на хроматографическое разделение.

На первом этапе оптимизировали стартовую температуру колонки в диапазоне 40 °С – 70 °С. На Рисунке 41, в качестве примера, приведены типичные хроматограммы. Максимальное число разрешенных пиков (71) наблюдалось при 60 °С.

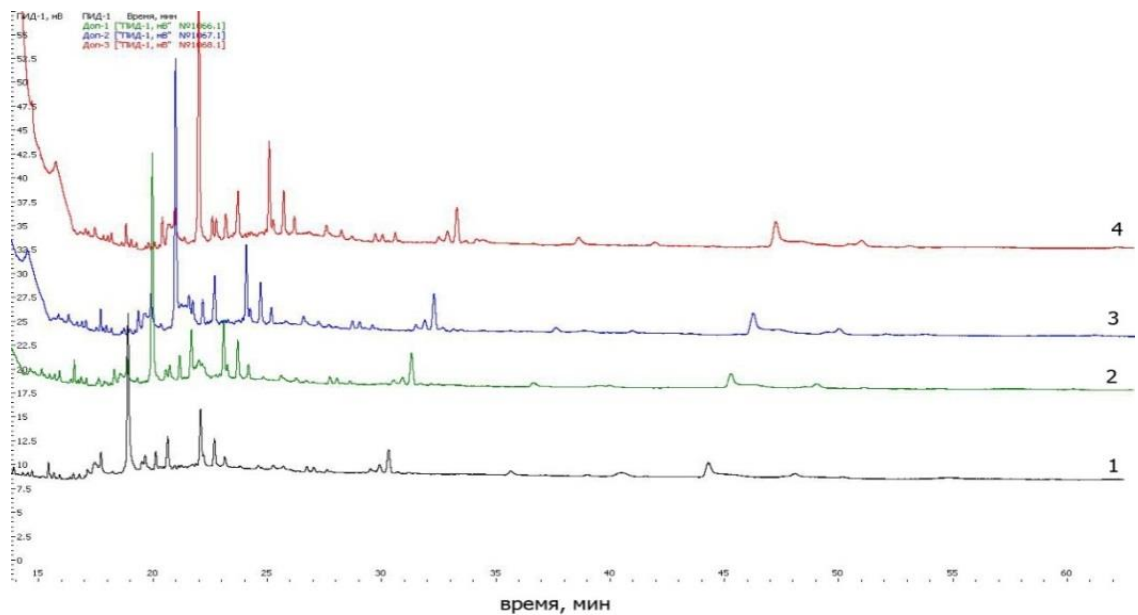


Рисунок 41 – Фрагменты хроматограмм при различной стартовой температуре колонки: 70 °С (1), 60 °С (2), 50 °С (3), 40 °С (4)

Варьирование скорости подъёма температуры проводилось в диапазоне от 5 до 20 °С/мин (Рисунок 42). Как видно из Рисунка 41, наилучший баланс чувствительности и разрешения пиков обеспечивает градиент 10 – 15 °С/мин.

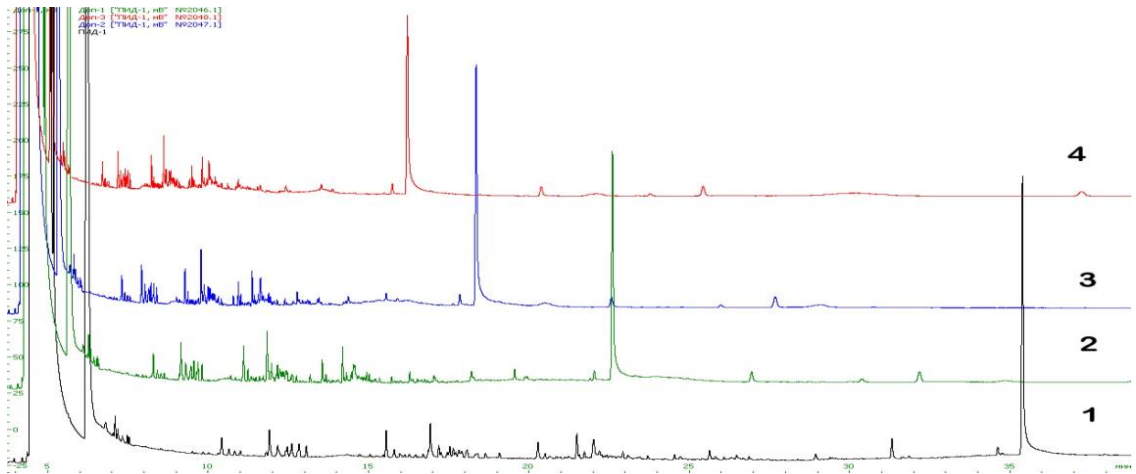


Рисунок 42 – Фрагменты хроматограмм при различной скорости увеличения температуры колонки: 5 °С/мин (1), 10 °С/мин (2), 15 °С/мин (3), 20 °С

На основании полученных данных, были определены следующие оптимальные условия ГХ-ПИД/МС- определения компонентов наполнителей КС-СК (ионизация электронным ударом – энергия 70 эВ, диапазон сканирования 40 – 550 а.е.м., газ-носитель – гелий; скорость потока газа носителя - 1,0 см³/мин; режим ввода пробы - с делением потока 40:1; объем вводимой пробы 1 мкл):

- летучие компоненты - колонка HP-FFAP; температура инжектора – 190 °С, детектора – 220 °С; программирование температуры термостата колонки от 60 °С (начальная) до 200 °С (конечная); скорость подъема температуры – 13 °С/мин; время выдержки при начальной температуре - 2 мин, при конечной - 25 мин;

- дериваты нелетучих компонентов - колонка TR-5MS; температура инжектора и интерфейса детектора – 280 °С, программирование температуры термостата колонки от 100 °С (начальная) до 300 °С (конечная); скорость подъема температуры – 15 °С/мин; время выдержки при начальной температуре - 2 мин, при конечной – 45 мин.

Обработка хроматограмм осуществлялась с использованием программы Хроматэк Аналитик 2.5. Идентификация пиков в соответствии с

заранее выбранным набором проводилось в соответствии со следующим подходом:

1) наиболее интенсивные пики были указаны как «опорные» в таблице компонентов и для них задавалось увеличенное окно поиска ($\pm 2\%$ от времени выхода).

2) далее при интегрировании пиков программно рассчитывалась разница между реальными и табличными временами удерживания опорных пиков и строилась линейная функция сдвига времен удерживания.

3) для обычных (не опорных) пиков рассчитывалось время удерживания, на основе заданного в таблице компонентов и применения функции сдвига времени удерживания.

4.3 Идентификация профильных компонентов

Для идентификации профильных компонентов наполнителей КС-СК в найденных оптимальных условиях использовали систему ГХ-ПВД/МС. Идентифицированы следующие летучие полярные вещества, относящиеся преимущественно к органическим кислотам, лактонам и производным фурана: гликольальдегид, уксусная, щавелевая, пропановая, леволиновая, н-гексадекановая кислоты, пропиленгликоль, фурфурол, 4-гидрокси-2-бутанон, лактон 4-гидроксивалериновой кислоты, 3-гидоксибутиролактон, фурфуроловый спирт, 5-этил-5-метилоксолан-2-он, 2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси-1, дигидро-3-метил-5-метил-2-фуранон, мальтол, дигидроксиацетон, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-Пиран-4-он, оксиметилфурфурол.

На Рисунке 43 представлена типичная хроматограмма по полному ионному току КС-СК с летучими полярными компонентами. Метилловых эфиров органических кислот и глицерина обнаружено не было, что свидетельствует о том, что в условиях хроматографирования не происходит этерификации имеющихся органических кислот и глицерина.

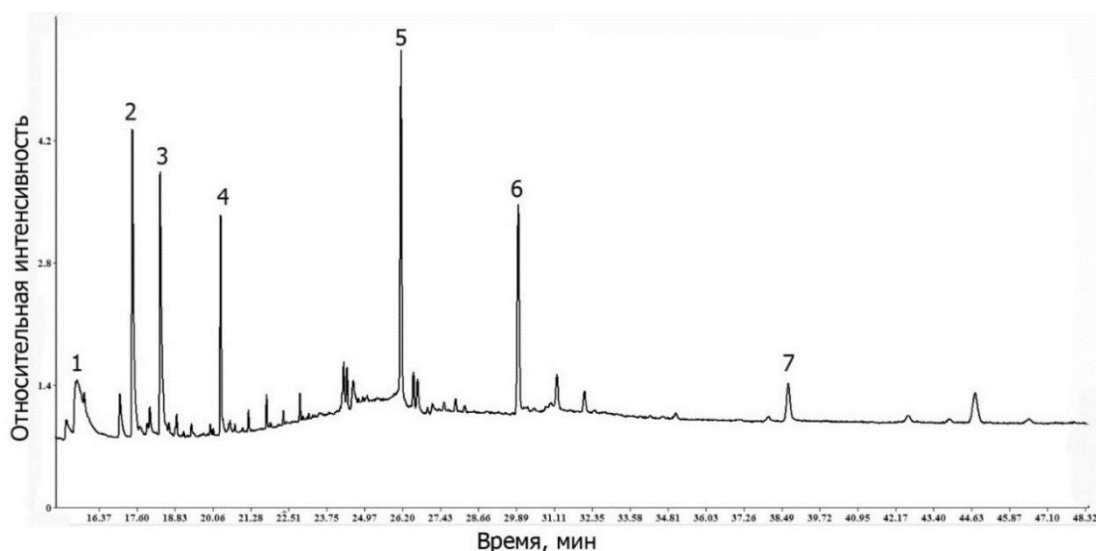


Рисунок 43 – Типичная хроматограмма по полному ионному току КС-СК с летучими полярными компонентами: 1 – гликольальдегид, 2 – уксусная кислота, 3 – щавелевая кислота, 4 – фурфуроловый спирт, 5 – дигидроксиацетон, 6 – 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-Пиран-4-он, 7 – левулиновая кислота

Однако, наличие лактонов и производных фурана может указывать на разложение термолабильных компонентов, в частности, оксикислот и сахаридов в инжекторе. На Рисунке 44 представлена хроматограмма ТМС-производных нелетучих веществ.

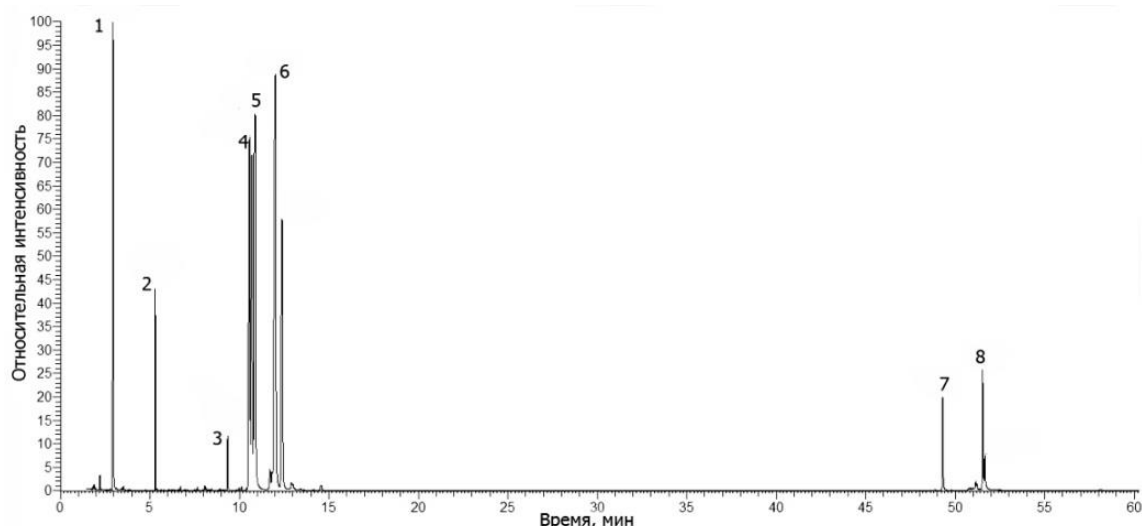


Рисунок 44 - Хроматограмма по полному ионному току ТМС-производных нелетучих веществ КС-СК: эфиры: 1 – глицерина, 2 –

малеиновой кислоты, 3 – хинной кислоты, 4 – сорбитола, 5 – оксима фруктозы, 6 – оксима глюкозы, 7 – сахарозы, 8 – мальтозы

Для расчета линейных индексов удерживания (формула 1) в качестве опорных n-алканов использовали ряд соединений от тетрадекана до гентриаконтана с экспериментально установленными значениями t_r (Таблица 8). Предварительно троекратно проводилось хроматографирование гексанового раствора, содержащего 0,5 % масс. дизельного топлива и 0,5 % масс. парафина.

$$I = 100 \left[n + (N - n) \frac{(t_i - t_n)}{(t_N - t_n)} \right], \quad (1)$$

где: I – индекс удерживания, t_i – время удерживания определяемого соединения, $t_{n,N}$ – времена удерживания n-алкана с меньшим (n) и с большим (N) числом атомов углерода.

Таблица 8 – Времена удерживания (t_r) и коэффициенты вариации (W_t) n-алканов (n = 3; P = 0,95)

Название n-алкана	t_r , мин	W_t , %	Название n-алкана	t_r , мин	W_t , %
Тетрадекан, C ₁₄ H ₃₀	2,31	0,098	Трикозан, C ₂₃ H ₄₈	28,58	0,047
Пентадекан, C ₁₅ H ₃₂	3,15	0,098	Тетракозан, C ₂₄ H ₅₀	39,71	0,044
Гексадекан, C ₁₆ H ₃₄	5,37	0,116	Пентакозан, C ₂₅ H ₅₂	47,14	0,042
Гептадекан, C ₁₇ H ₃₆	7,75	0,094	Гексакозан, C ₂₆ H ₅₄	49,19	0,042
Октадекан, C ₁₈ H ₃₈	8,93	0,079	Гептакозан, C ₂₇ H ₅₆	50,54	0,038
Нонадекан, C ₁₉ H ₄₀	10,49	0,069	Октакозан, C ₂₈ H ₅₈	51,60	0,024
Эйкозан, C ₂₀ H ₄₂	12,79	0,061	Нонакозан, C ₂₉ H ₆₀	52,50	0,035
Генейкозан, C ₂₁ H ₄₄	16,14	0,055	Триакоктан, C ₃₀ H ₆₂	53,30	0,033
Докозан, C ₂₂ H ₄₆	21,14	0,051	Гентриаконтан, C ₃₁ H ₆₄	54,18	0,034

Моносахариды идентифицированы в виде ТМСЭ их оксимов, а органические кислоты, полиолы и дисахариды в виде ТМСЭ. В Таблице 9 приведены идентифицированные ТМС- производные нелетучих веществ, их хроматографические параметры и показатели сходимости.

Таблица 9 – Идентифицированные дериваты (ТМСЭ*, ТМСЭ-оксим**) нелетучих полярных компонентов наполнителей КС-СК, хроматографические параметры и их показатели сходимости; N – количество (доля, %) образцов, содержащих указанный компонент (n = 3, P = 0,95)

Название вещества	t _r , мин	W _t , %	I	W _I , %	N
1	2	3	4	5	6
Ацетина бис-*	2,35	0,004	1404	0,037	3 (20%)
Глицерина трис-*	3,02	0,008	1484	0,066	15 (100%)
Фосфорной кислоты трис-*	3,05	0,006	1488	0,046	1 (7%)
Глицериновой кислоты трис-*	3,60	0,010	1521	0,031	1 (7%)
Метилсукциновой кислоты бис-*	3,64	0,010	1523	0,078	1 (7%)
2-метилглутаровой кислоты бис-*	4,60	0,006	1568	0,017	1 (7%)
3,4-оксибутановой кислоты трис-*	4,68	0,007	1572	0,021	3 (20 %)
Малеиновой кислоты трис-*	5,32	0,022	1602	0,058	9 (60)
Треоновой кислоты трис-*	5,83	0,007	1623	0,017	5 (33)
Арабинозы тетраакис- [*] / ^{**} (изомеры)	8,08/8,14	0,009	1733/1738	0,042	4/4 (27)
Рибоновой кислоты пентакис-*	8,35	0,009	1719	0,014	5 (33)
Лимонной кислоты тетраакис-*	8,94	0,008	1745	0,016	2 (13)
Хинной кислоты пентакис-*	9,36	0,008	1827	0,028	8 (53)
Сорбитола гексаакис-*	10,57	0,023	1903	0,052	11 (73)
Фруктозы пентакис- [*] / ^{**} (изомеры)	10,71/10,88	0,019	1910/1917	0,044	13/13 (87)
Глюкозы пентакис- [*] / ^{**} (изомеры)	12,02/12,40	0,011	1967/1983	0,023	14/14 (93)
Пальмитиновой кислоты [*]	14,17	0,016	2024	0,014	3 (20)
Мио-инозитола гексаакис-*	14,61	0,016	2032	0,014	2 (13)
Сахарозы октаакис-*	49,29	0,023	2505	0,002	10(67)
Мальтозы октаакис- [*] / ^{**} (изомеры)	50,85/50,94	0,014	2509/2510	0,002	12/12 (80)
Лактозы октаакис- [*] / ^{**} (изомеры)	51,54/51,67	0,025	2511/2512	0,003	3/3 (20)

Как видно из Таблицы 9, идентифицированные соединения представлены моносахаридами (фруктоза, глюкоза), дисахаридами (лактоза), органическими кислотами и полиолами. Наличие во всех образцах КС-СК глицерина, вероятно, объясняется его качествами как стабилизатора для создания определённой степени вязкости и пластичности, а также эмульгатора для приготовления трудно смешиваемых смесей.

После анализа объектов проводился анализ модельных растворов, содержащих представителей типичных полярных компонентов, обнаруженных в составе СК (глицерин, сорбитол, глюкоза, фруктоза, сахароза) на двух уровнях концентраций: 20 мг/л и 200 мг/л. Пробоподготовка растворов проводилась аналогично пробоподготовке экспертных образцов. При этом установлено, что для данного диапазона концентраций возможна идентификация компонентов с необходимой достоверностью.

В соответствии с ГОСТ Р 8.795-2012 [157] достоверность идентификации подтверждена такими характеристика результатов:

- времена удерживания идентифицированных компонентов совпадают с временами удерживания компонентов модельного раствора,
- индексы удерживания (при наличии данных) в пределах доверительного интервала совпадают с данными по индексам удерживания библиотеки NIST 14;
- ширина пиков соединений достаточная для параметров разрешения не менее 1,2;
- значение показателя асимметрии пиков не превышало 1,1
- пики характеристичных ионов для каждого соединения, имеют максимальные значения в каждом выбранном масс-спектре;
- максимальное расхождение между относительными интенсивностями ионов в регистрируемом диапазоне масс для анализируемых масс-спектров и стандартных масс-спектров, определяемое параметрами совпадения при прямом и обратном поиске по библиотеке NIST 14 не превышало 10 %,

- при наличии в масс-спектре молекулярных ионов изотопное соотношение соответствовало природному;
- значение соотношения сигнал/шум для масс-спектров компонентов было не ниже 1000:1, что значительно превышает минимальное значение для заданного детектора (25:1).

В найденных оптимальных условиях измерений сходимость удерживания компонентов наполнителей КС-СК была весьма высокой. Коэффициенты вариации для времен удерживания индивидуальных соединений не превышали 0,03 %, а для индексов Ковача - 0,08 %.

Корреляции компонентного состава наполнителей СК-содержащих пластичных курительных смесей с видом СК в их составе не обнаружено.

ГЛАВА 5. ГХ-ПИД сравнительный анализ больших массивов КС-СК с хемометрической обработкой данных

В разделе 4.3 было установлено, что в СК-содержащих пластичных курительных смесях в качестве профильных примесей с идентификационной значимостью (интегрального показателя) можно рассматривать летучие полярные компоненты. Поэтому представляло интерес использовать для решения вышеуказанной проблемы комбинацию ГХ-ПИД в типичной для экспертных лабораторий комплектации. Такие системы по сравнению с ГХ-МС отличаются относительной простотой, при достаточно необходимых показателях линейности отклика, селективности и чувствительности детектора.

В разделе 1.3.1 уже отмечались особенности экспертного подхода к анализу КС-СК. В ГХ основным инструментом для сравнительной оценки образцов являются хроматограммы, так называемый способ «отпечатков пальцев» [81 - 83, 157, 158]. Последний предполагает практическое совпадение таких параметров, как число, время выхода, а также соотношение площадей хроматографических пиков выбранных компонентов.

При значительном количестве образцов визуальное сравнение хроматограмм сопряжено с большими временными затратами. В этом случае весьма эффективным может быть применение хемометрических подходов. На сегодняшний день известно значительное количество подходов и соответствующих методов математической обработки аналитических данных [159 - 163]. Выбор того или иного подхода (метода) определяется природой объекта и спецификой решаемой задачи. В нашем случае, в связи с тем, что состав образцов априорно неизвестен и весьма изменчив в силу их зачастую кустарного происхождения применение классических хемометрических методов, таких как метод проекции на латентные структуры или формального независимого моделирования аналогий классов представляется недостаточно эффективным. Метод главных компонент позволяет

формировать группы образцов (кластеров) на основе оценки расположения их проекций на плоскости факторов, однако не всегда визуализация полученных данных дает однозначную интерпретацию и приводит к необходимости дополнительных расчётов расстояний между точками (образцами). С учетом вышеизложенного, для решения поставленной задачи нам представлялось перспективным рассмотреть хемометрические подходы, позволяющие оценить «связанные расстояния» между образцами из одной и той же партии, и «несвязанные расстояния» между образцами из разных партий. Данные подходы были испытаны для сравнения образцов амфетамина [159].

При ГХ-экспертных исследованиях синтетических наркотических средств и психотропных веществ результат считается информативным при наличии на хроматограмме, как минимум, 5 хроматографических пиков [83]. На Рисунке 45 приведен фрагмент типичной хроматограммы водно-метанольного экстракта экспертного образца.

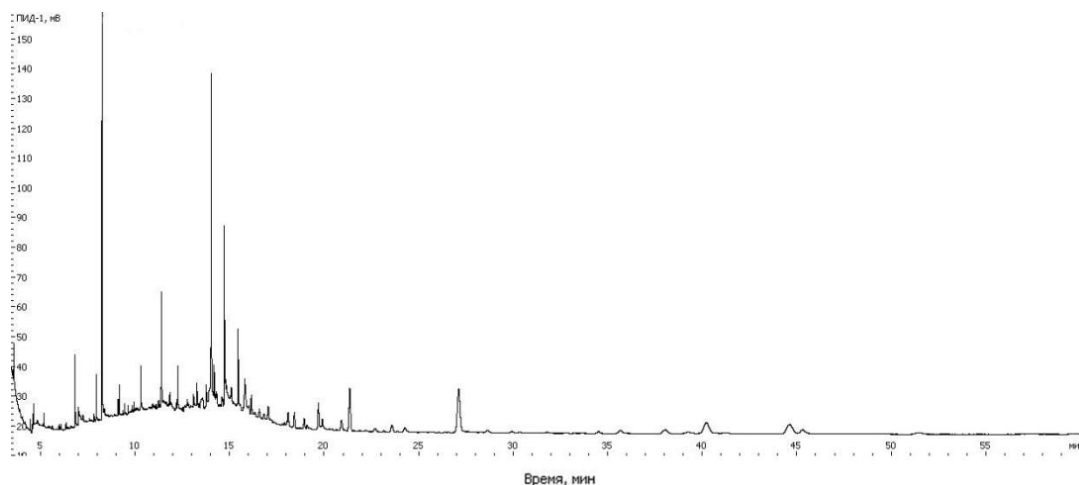


Рисунок 45 – Фрагмент типичной хроматограммы водно-метанольного экстракта экспертного образца пластичной курительной смеси

Как видно из Рисунка 45, на хроматограмме достаточно четко проявляются свыше 20 пиков летучих компонентов, что свидетельствует о ее хорошей репрезентативности.

На Рисунке 46 приведены фрагменты хроматограмм водно-метанольных экстрактов трех экспертных образцов пластичных курительных смесей, предположительно, полученных по разным рецептурам. Как видно из Рисунка 46, положение и интенсивность хроматографических пиков заметно различаются, что является весьма веским аргументом для эксперта.

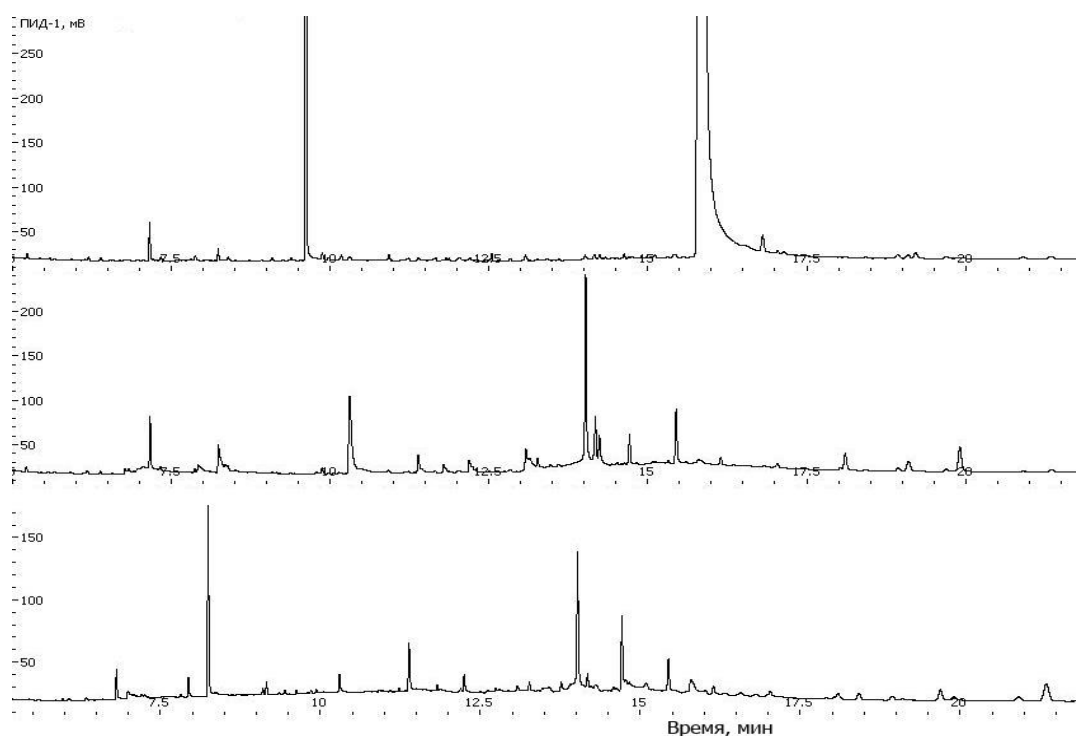


Рисунок 46 – Фрагменты хроматограмм водно-метанольных экстрактов экспертных образцов, предположительно, полученных по разным рецептурам

На Рисунке 47 приведены фрагменты хроматограмм водно-метанольных экстрактов трех изъятых в разных местах экспертных образцов пластичных курительных смесей, предположительно, относящихся к одной партии. В данном случае наблюдается достаточно хорошая сходимость в положении пиков, однако их интенсивности несколько разнятся.

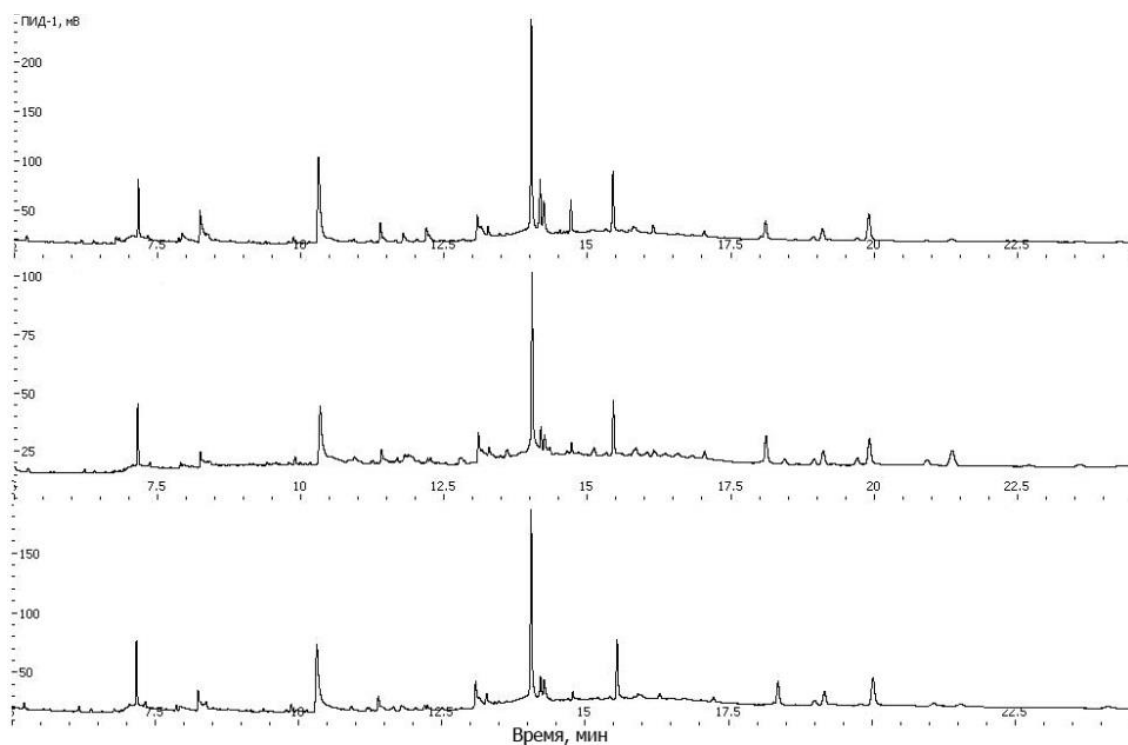


Рисунок 47 – Фрагменты хроматограмм водно-метанольных экстрактов, изъятых в разных местах экспертных образцов пластичных курительных смесей, предположительно, относящихся к одной партии

Для целей настоящего исследования было протестировано в общей сложности около 40 образцов СК-содержащих пластичных курительных смесей, в которых имелись заранее известные группы, предположительно, полученных по разным или схожим рецептурам. На первом этапе был проведен профильный ГХ-анализ образцов. Для сравнения профилей примесей были выбраны 44 целевых соединения, которые обеспечивали наилучшую воспроизводимость площадей пиков при повторных хроматографических измерениях.

На втором этапе проводили нормализацию путем деления площади пика каждого целевого соединения на хроматограмме на сумму площадей пиков всех целевых соединений в одной и той же хроматограмме. Нормализованную площадь хроматографического пика i -компонента (x_i) рассчитывали по формуле (2):

$$x_i = \frac{S_i}{\sum_{i=1}^n S_i}, \quad (2)$$

где S_i – площадь i -го пика; $\sum_{i=1}^n S_i$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме, n – количество пиков.

Для нормированных площадей апробированы такие методы обработки, как извлечения корней второй и четвертой степени, а также вычисление десятичного логарифма. Оценка эффективности математических процедур проводилась путем обработки полученных наборов данных в программе Statistica версия 10 и построения графиков проекций в факторных координатах (Приложение Б). Анализ графиков свидетельствует о незначительном влиянии вариантов математической обработки хроматограмм после нормализации на конечный результат. Поэтому был выбран наиболее простой способ - извлечения корней второй степени.

По полученным данным проводили иерархическую кластеризацию с построением дендрограмм, демонстрирующих уровни сходства объектов различных групп образцов на основе расчёта Евклидовых расстояний (ed_{kl}), коэффициентов корреляции Пирсона (r_{kl}), дистанции Чебышёва (D_{kl}) и прямоугольной метрики (L_{kl}), по формулам (3 – 6) (Приложение В):

$$ed_{kl} = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_{ik} - \bar{x}_{il})^2}, \quad (3)$$

$$r_{kl} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_{ik} - \bar{x}_k)(x_{il} - \bar{x}_l)}{\sum_{i=1}^n (x_{ik} - \bar{x}_k)^2 (x_{il} - \bar{x}_l)^2}, \quad (4)$$

$$D_{kl} = \max_{1 \leq j \leq n} |x_{kj} - x_{lj}|, \quad (5)$$

$$L_{kl} = \sum_{j=1}^n |x_{kj} - x_{lj}|, \quad (6)$$

В этих уравнениях x_{ik} и x_{il} – это отклики (нормализованные площади) примеси i в образцах k и l ; \bar{x}_k , \bar{x}_l – средние пиковые площади в образцах k и l ; n – количество площадей пиков целевых соединений, используемых в

расчетах расстояний. Так как коэффициент корреляции Пирсона может меняться от -1 до 1, использовали относительные расстояния $rd_{kl} = 1 - r_{kl}$, которые, таким образом, могут принимать значения от 0 до 2. Для облегчения восприятия относительные расстояния масштабировались по шкале 0 – 1.

Метод одиночной связи был выбран как наиболее простой, позволяющий устанавливать попарное сходство объектов - каждый последующий объект присоединяется к тому кластеру, к одному из объектов которого он ближе. На Рисунках 48 – 51 приведены соответствующие дендрограммы уровней сходства экспертных образцов. Как видно из Рисунков 48 - 51, наблюдается отчетливая разница относительных расстояний между образцами разных партий – 7 групп для 40 образцов.

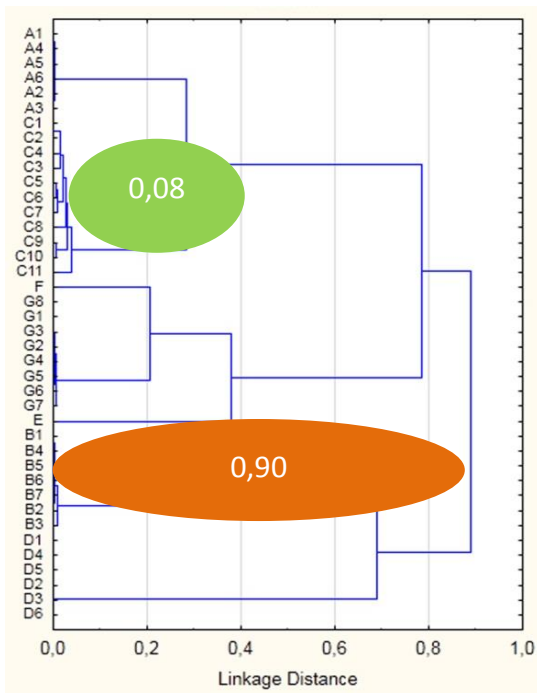


Рисунок 48 – Дендрограмма уровней сходства экспертных образцов на основе расчетов коэффициентов корреляции Пирсона

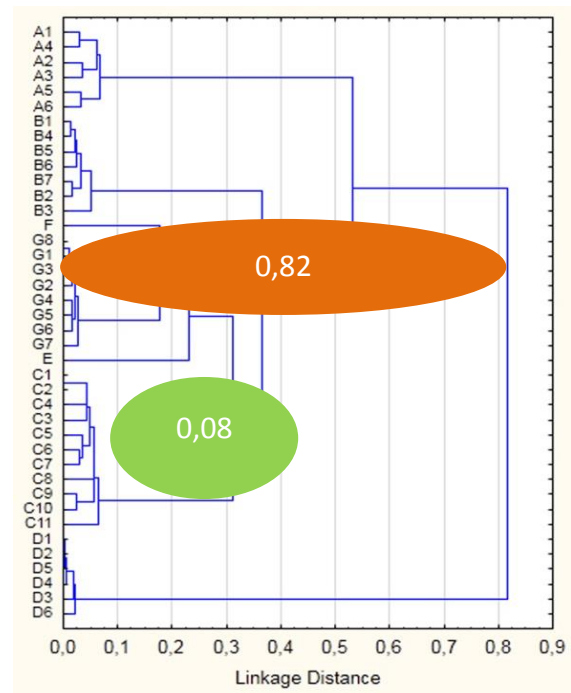


Рисунок 49 – Дендрограмма уровней сходства экспертных образцов на основе расчетов Евклидовых расстояний

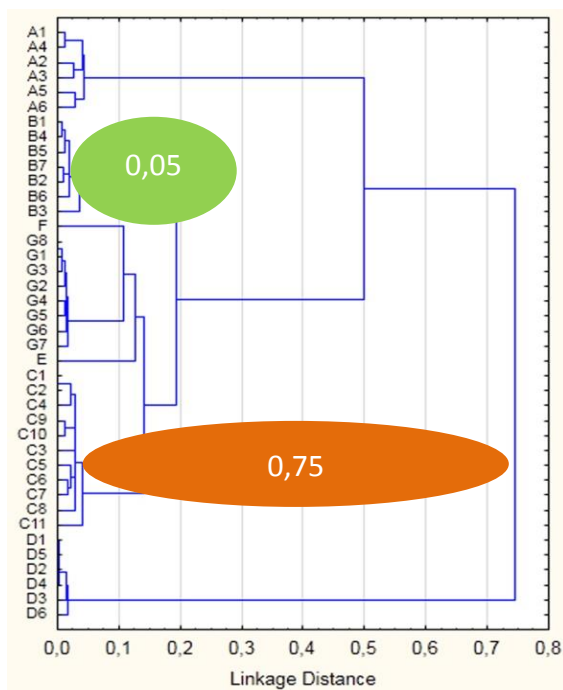


Рисунок 50 – Дендрограмма уровней сходства экспертных образцов на основе расчетов дистанций Чебышёва

Так, «связанные расстояния» для образцов, предположительно изготовленных по схожим рецептурам ($A_1 - A_6$, $B_1 - B_7$, $C_1 - C_{11}$, $D_1 - D_6$, $G_1 - G_8$, E , F), рассчитанные на основе коэффициентов корреляции Пирсона, Евклидовых расстояний, дистанций Чебышёва не превышают 0,1 отн. ед., а прямоугольной метрики – 0,40 отн. ед.

Напротив, «несвязанные расстояния» для образцов, предположительно полученных по разным рецептурам, имеют средние значения в отн. ед. 0,90 (расчёты на основе коэффициентов корреляции Пирсона), 0,82 (расчеты Евклидовых расстояний), 0,75 (расчеты дистанций Чебышёва) и 1,70 (расчеты прямоугольной метрики) отн. ед.

Для сравнительной оценки способности методов «отличать» объекты из связанных и несвязанных групп рассчитывали условный коэффициент дискриминации R (Таблица 10) по формуле 7:

$$R = \frac{(D_H - S_H)}{(D_C + S_C)}, \quad (7)$$

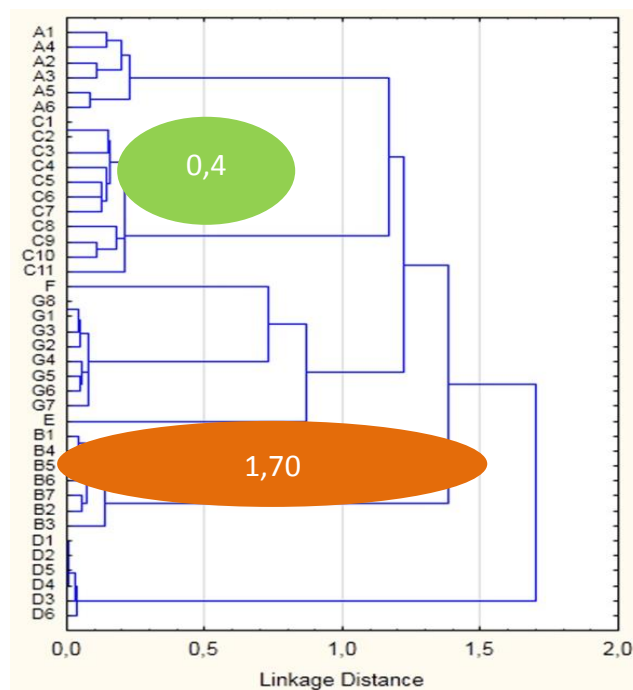


Рисунок 51 – Дендрограмма уровней сходства экспертных образцов на основе расчетов прямоугольной метрики

где D_H – это средние значения параметров ed_{kl} , r_{kl} , D_{kl} и L_{kl} , между несвязанными образцами, S_H – среднее квадратическое отклонение параметров ed_{kl} , r_{kl} , D_{kl} и L_{kl} , между несвязанными образцами, D_c – средние значения параметров ed_{kl} , r_{kl} , D_{kl} и L_{kl} , между связанными образцами, S_c – среднее квадратическое отклонение параметров ed_{kl} , r_{kl} , D_{kl} и L_{kl} , между связанными образцами. Величина R – показатель эффективности методов, чем больше ее величина, тем существеннее различия в расстояниях между несвязанными и связанными образцами.

Таблица 10 – Коэффициенты дискриминации R для различных расчетных хемометрических параметров

Вид расчетного параметра	Евклидовы расстояния	Прямоугольная метрика	Коэффициент корреляции Пирсона	Дистанция Чебышёва
Значения R	15,3	11,6	46,6	13,1

Как видно из Таблицы 10, наилучшие результаты в дискриминации связанных и несвязанных расстояний достигаются при использовании коэффициентов корреляции Пирсона и в меньшей степени других параметров.

Таким образом, разработанный в данном разделе подход может быть дополнительным инструментом в проведении сравнительных экспертиз больших массивов КС-СК образцов. Расчеты могут храниться в базе данных и при необходимости использованы для подтверждения результатов рутинных исследований.

ГЛАВА 6. Устройство и процедура парофазной сорбционной микроэкстракции летучих компонентов КС-СК

Несмотря на значительное количество обнаруженных летучих компонентов КС-СК с идентификационной значимостью, часть из них могут присутствовать в концентрациях ниже порога чувствительности разработанных методик. Для выделения этих компонентов представляло интерес разработать и апробировать простое в конструкционном отношении устройство пробоподготовки, которое бы встраивалось при необходимости в качестве модуля в стандартный хроматографический формат экспертной лаборатории без изменения конфигурации хроматографической системы.

6.1 Составные части и принцип работы устройства

Основной функцией устройства является выделение летучих соединений из сложных по своему химическому составу матриц. Конструкция устройства позволяет последовательно реализовать парофазное выделение компонентов из матрицы образца, их улавливание из газовой фазы твердым сорбентом и жидкостную микроэкстракцию сорбатов.

Устройство состоит из герметично закрытой виалы из термически устойчивого стекла с анализируемым образцом и стеклянной вставки конической формы с отверстием в верхней части, на дне которой находится сорбент (Рисунок 52).

Устройство работает следующим образом (Рисунок 53). В виалу вносится анализируемый образец в виде раствора или измельченной до порошкообразной формы твердой фазы. Далее в виалу помещается стеклянная вставка с выбранным сорбентом. Виала укупоривается обжимной герметичной крышкой и помещается в нагревательное устройство для термического выделения летучих соединений из матрицы образца в газовую фазу с их последующей сорбцией твердым сорбентом. По завершении

указанных процессов виала извлекается из нагревательного устройства и охлаждается до комнатной температуры. При помощи микрошрица сорбент обрабатывается определенным объемом растворителя и полученные экстракты подвергаются ГХ- исследованиям.

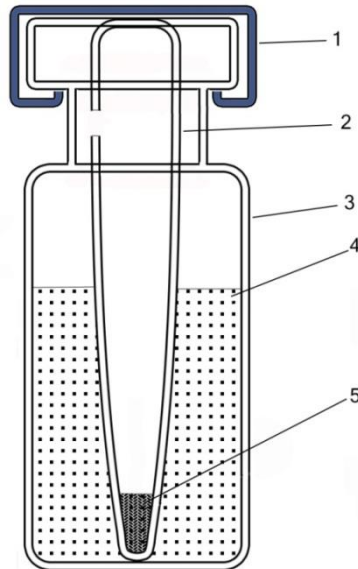


Рисунок 52 – Устройство для парофазной сорбционной микроэкстракции. Обжимная герметичная крышка – 1, стеклянная вставка – 2, виала – 3, образец – 4, сорбент – 5

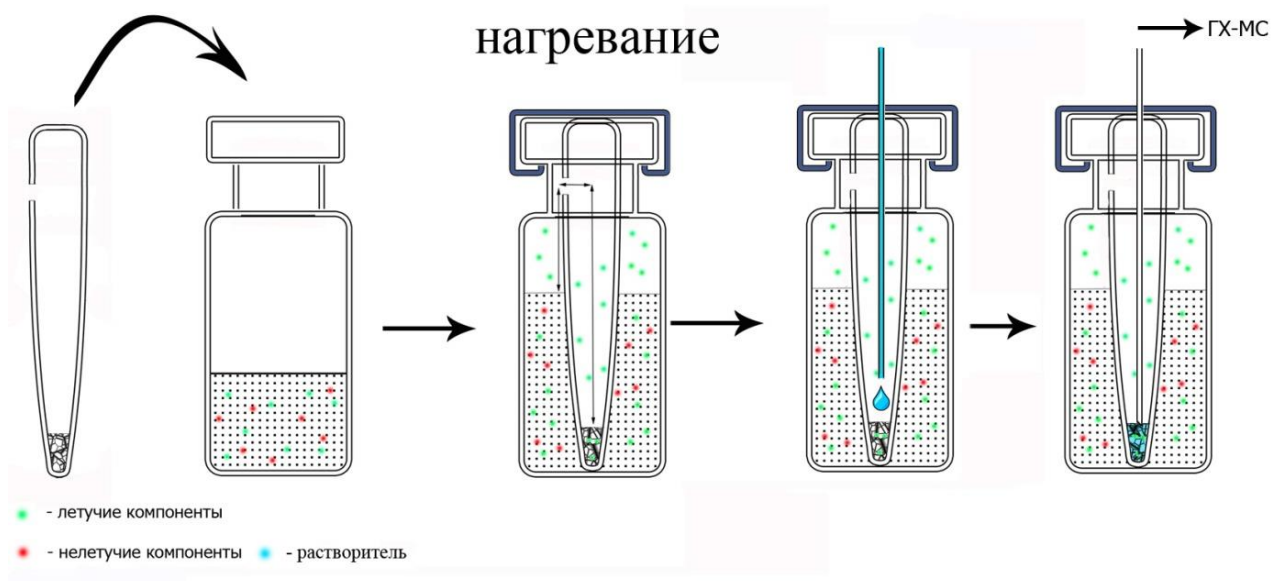


Рисунок 53 – Принцип действия устройства для проведения парофазной сорбционной микроэкстракции

6.2 Оценка эффективности процедуры выделения летучих компонентов КС-СК

Для оценки эффективности процедуры пробоподготовки готовили модельные смеси метанольных растворов органических соединений различной природы, выступающих в качестве легколетучих компонентов с добавками в качестве среднелетучего компонента метилстеарата (Таблица 11). Последний часто используется в качестве внутреннего стандарта при хроматографических измерениях.

Таблица 11 – Модельные смеси метанольных растворов органических соединений

Органическое соединение	Концентрация, г/дм ³			
	Раствор 1	Раствор 2	Раствор 3	Раствор 4
Дихлорметан	5,30	0,53	0,11	0,053
Гексан	2,60	0,260	0,05	0,026
Диэтиламин	2,80	0,280	0,06	0,028
Трихлорметан	5,90	0,50	0,10	0,059
Тетрахлорметан	6,40	0,640	0,13	0,064
Триэтиламин	2,90	0,290	0,06	0,029
1,4-диоксан	4,10	0,410	0,08	0,041
Толуол	3,50	0,350	0,07	0,035

В вials помещали по 1 мкл модельного раствора 2 с метилстеаратом (3,5 г/дм³) и выдерживали 15 мин при 115° С. Экстракцию сорбатов проводили в статических условиях 20 мкл метанола в течение 30 мин.

Выбор температуры нагревания определялся температурой кипения - толуола (110,6 °С) – наиболее высококипящего компонента. В качестве сорбента использовали силикагель АСКГ фракция 0,2-0,5 мм, масса 10 мг. Выбор сорбента определялся его широкой распространенностью и

универсальностью для различных классов соединений. Фракция 0,2-0,5 мм позволяет проводить отбор экстрактов сорбатов хроматографическим шприцем (внутренний диаметр иглы 0,1 мм) без фильтрации.

В ходе экспериментов скорректированы с учетом [164, 165] найденные ранее (Раздел 4.2) отдельные параметры работы ГХ-МС системы с колонкой TR-5MS: программирование температуры термостата колонки от 50 °С (начальная) до 200 °С (конечная); скорость подъёма температура 20 °С/мин; время выдержки при начальной температуре - 2 мин, при конечной – 5 мин.

На Рисунке 54 приведены сравнительные хроматограммы модельных растворов, полученные с использованием стандартного и предложенного способов пробоподготовки. Как видно из Рисунка 54, достигается удовлетворительное разделение компонентов разной летучести при сохранении качества хроматографирования. Концентрация метилстеарата в исходном модельном растворе была в 10 раз выше, чем концентрация наиболее высококипящего компонента - толуола. На обеих хроматограммах зафиксированы хроматографические пики летучих соединений, но метилстеарат в экстракте, полученном с использованием устройства не обнаружен. Таким образом, предполагаемая разница в летучести метилстеарата (температура кипения 215 °С, давление насыщенных паров $1,73 \cdot 10^3$ Па) и наиболее высококипящего из легколетучих модельных соединений - толуола (температура кипения 110,6 °С, давление насыщенных паров 3,8 кПа) является достаточной для полного отделения легколетучих соединений от среднелетучих (метилстеарат).

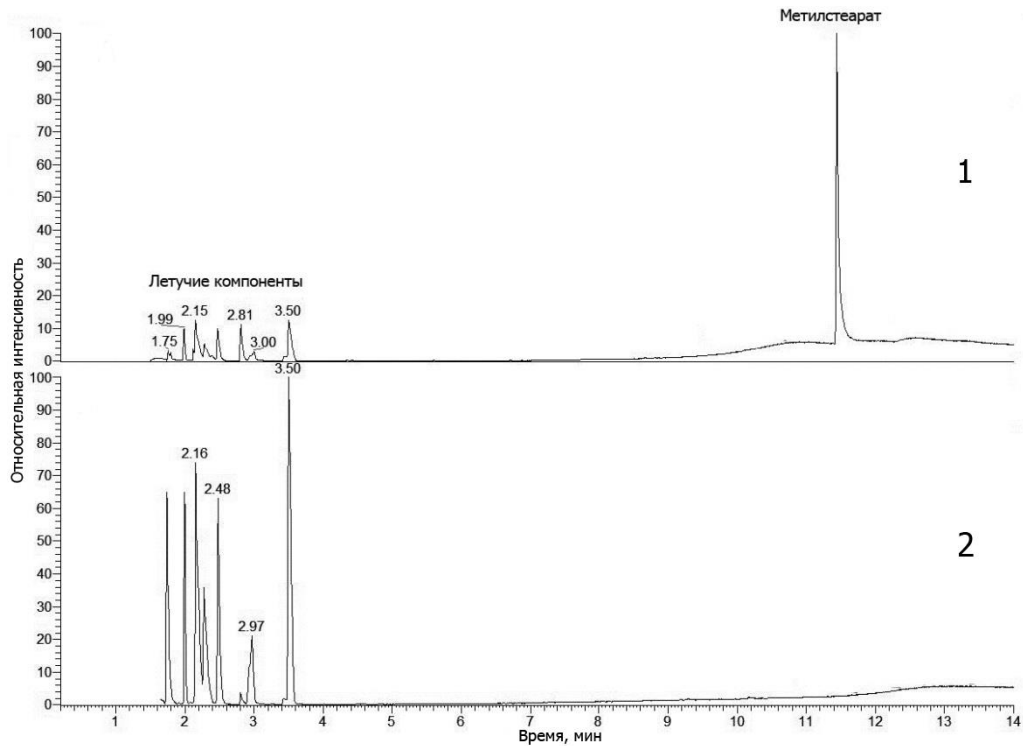


Рисунок 54 – Хроматограммы модельных растворов, полученные с использованием стандартного (А) и предложенного (В) способов пробоподготовки

С целью повышения точности измерений определены непересекающиеся наборы ионов (m/z) для режима SIM (Рисунок 55).

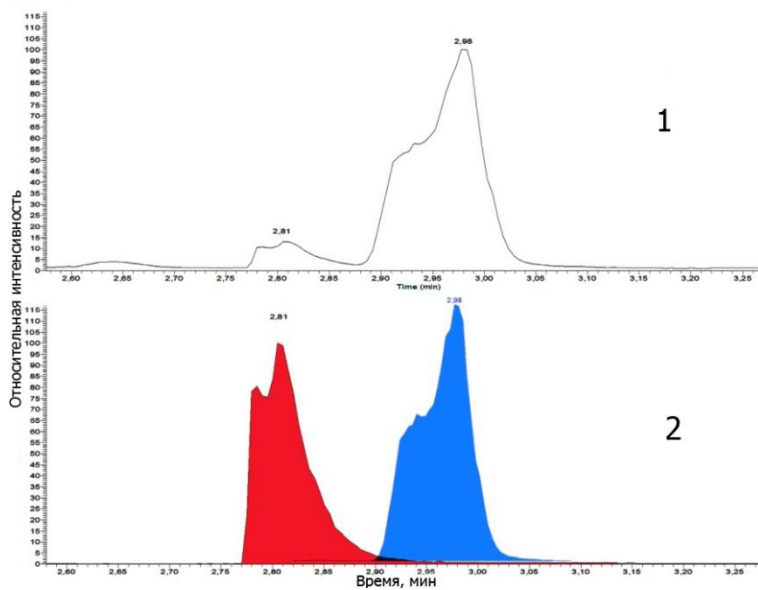


Рисунок 55 – Фрагмент хроматограммы модельного раствора 1 – по полному ионному току, 2 – по выделенным ионам

В таблице 12 приведены хроматографические параметры измерений модельных растворов с использованием устройства парофазной сорбционной микроэкстракции.

Как видно из Таблицы 12, в большинстве случаев пики компонентов характеризуются удовлетворительными значениями R_s , несмотря на малые времена удерживания. Показатели сходимости весьма высокие для времен удерживания и существенно хуже для площадей пиков.

Таблица 12 – Хроматографические параметры измерений модельных растворов с использованием устройства парофазной сорбционной микроэкстракции ($n = 3$, $P = 0,95$)

Название вещества	t_r , мин	W_t , %	W_s , %	R_s	* C_{min} , мг/дм ³	Ионы SIM, m/z
Дихлорметан	1,75	0,71	9	0,80	0,03	49, 51, 84
Гексан	1,99	0,61	5	0,60	0,05	43, 57, 86
Диэтиламин	2,11	0,40	9	0,11	1,50	44, 57, 72
Трихлорметан	2,15	0,24	10	0,11	0,03	47, 83, 118
Тетрахлорметан	2,47	0,20	7	0,76	0,01	82, 117, 121
Триэтиламин	2,81	0,30	30	0,49	0,16	58, 86, 101
1,4-диоксан	2,98	0,30	7	0,49	0,05	43, 87, 88
Толуол	3,49	0,15	10	1,28	0,02	65, 91, 92

* C_{min} рассчитаны, исходя из соотношения сигнал/шум для используемой модели детектора не менее 25:1

Применение устройства в пробоподготовке КС-СК. В качестве анализируемых объектов были выбраны образцы, содержащие ТМСР-2201 (1-(5-фторпентил)-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонил)индол), МДМВ(Н)-2201 (Метил 2-[1-(5-фторпентил)-1Н-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат), которые наиболее часто изымались из незаконного оборота (раздел 2.3.2), а также близкие по структуре ТМСР-СНМ (1-

(Циклогексилметил)-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонил)индол) и MDMB-2201 (Метил 2-[1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат).

На Рисунке 56 приведены представлены хроматограммы метанольных экстрактов образцов, полученные при стандартных условиях измерений и с использованием устройства для парофазной сорбционной микроэкстракции соответственно.

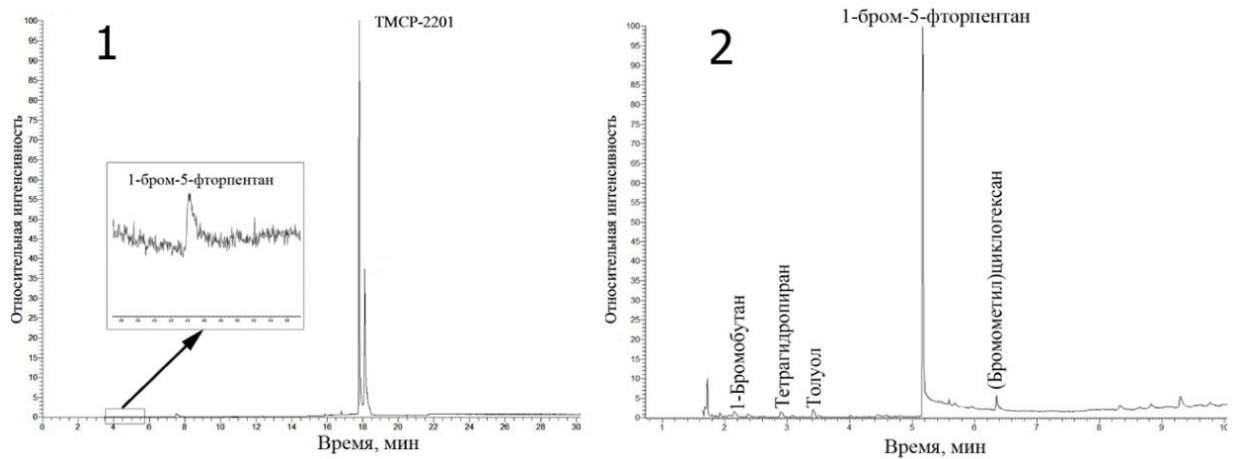


Рисунок 56 - Фрагменты хроматограмм экспертного образца с ТМCP-2201, полученные с использованием стандартного (1) и предложенного (2) способов пробоподготовки

Поскольку температура кипения СК в объекте значительно превышает заданное в устройстве значение (115 °С), становится возможным определение легколетучих примесей и растворителей, использованных для приготовления данного образца (Рисунок 11-2). Кроме того, исключаются матричные загрязнения хроматографической системы. Для образцов с MDMB(N)-2201 и MDMB-2201, несмотря на их структурное сходство, обнаружено различие в составе летучих компонентов. Так, в MDMB(N)-2201 был обнаружен этилацетат, а в MDMB-2201 - метиловый эфир L-tert-лейцина и диметилформамид, что указывает на различные способы синтеза или очистки данных соединений.

Послесловие. Нужно отдавать отчет, что исчерпывающая оценка эффективности, разработанного устройства для парофазной сорбционной

микроэкстракции, в том числе возможность его применения для количественного анализа, тема специального исследования. Ниже, коротко, остановимся лишь на двух аспектах.

Во-первых, возможность расширения круга определяемых объектов со сложной матрицей. Так, получены удовлетворительные результаты по использованию устройства в ГХ-анализе различных сортов чая и жевательных резинок.

На Рисунке 57, в качестве примера, приведены фрагменты хроматограмм образцов черного чая «Принцесса Нури» со вкусом бергамота, полученные с использованием устройства и без него. В первом случае отчетливо проявляются хроматографические пики легколетучих компонентов ($\Delta t_R = 2 - 4$ мин), формирующих аромат продукта. В то же время отсутствуют пики высокомолекулярных соединений, в частности, кофеина ($t_R = 18$ мин).

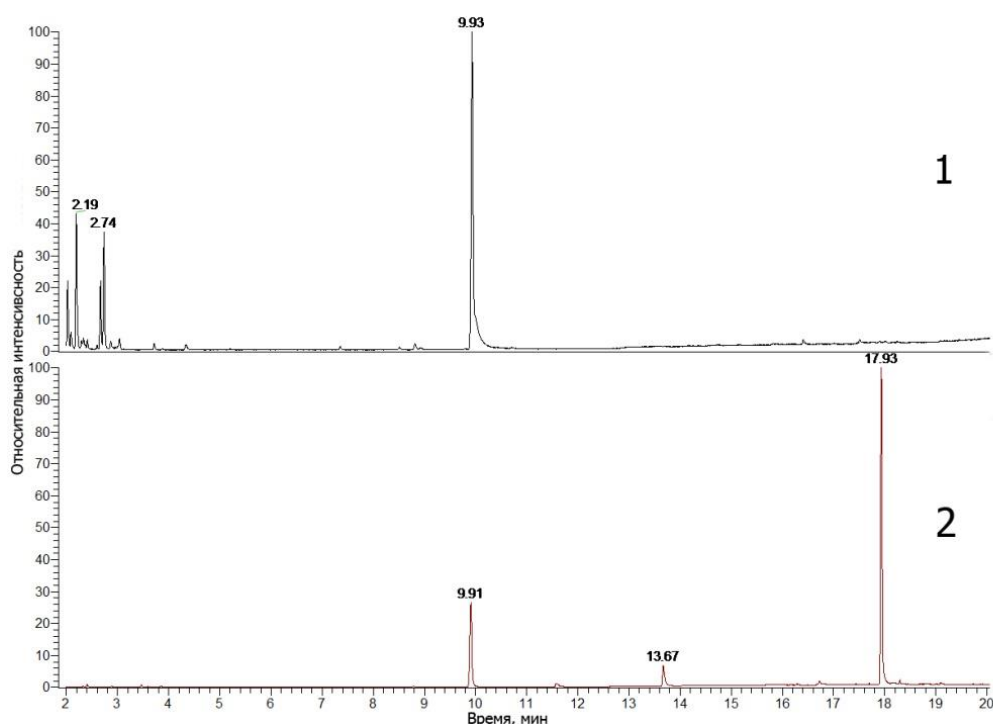


Рисунок 57 - Фрагменты хроматограмм экстрактов черного чая «Принцесса Нури» со вкусом бергамота (1 - пробоподготовка с устройством для парофазной сорбционной микроэкстракции, 2 – без него)

В составе жевательной резинки «Dirol со вкусом арбуза и дыни» идентифицировано 8 добавок: цис-3-гексенилацетат, гексилацетат, лимонен, бензиловый спирт, этиловый эфир каприловой кислоты, линалоол, ментол; октилацетат, а также два вспомогательных вещества – триацетат глицерина и ионол. Можно предположить, что при дальнейших наработках использование данного устройства для идентификации летучих компонентов в подобных объектах, наряду с научным интересом, может служить инструментом для выявления фальсифицированной продукции.

Второй аспект связан с целевым варьированием природы и состава сорбентов в устройстве с привязкой к анализируемым компонентам. Так, на Рисунке 58 приведены зависимости нормированных площадей хроматографических пиков компонентов от вида сорбента. В качестве последних выбраны силохром С-120 (фракция 0,1–0,2 мм) и его модифицированные полигексаметиленгуанидин хлоридом (ПГМГ) и поли-(4,9-диоксадодекан-1,12-гуанидин) хлоридом (ПДДГ) аналоги. Эксперименты проводили на модельных растворах (Таблица 11) в условиях, описанных выше.

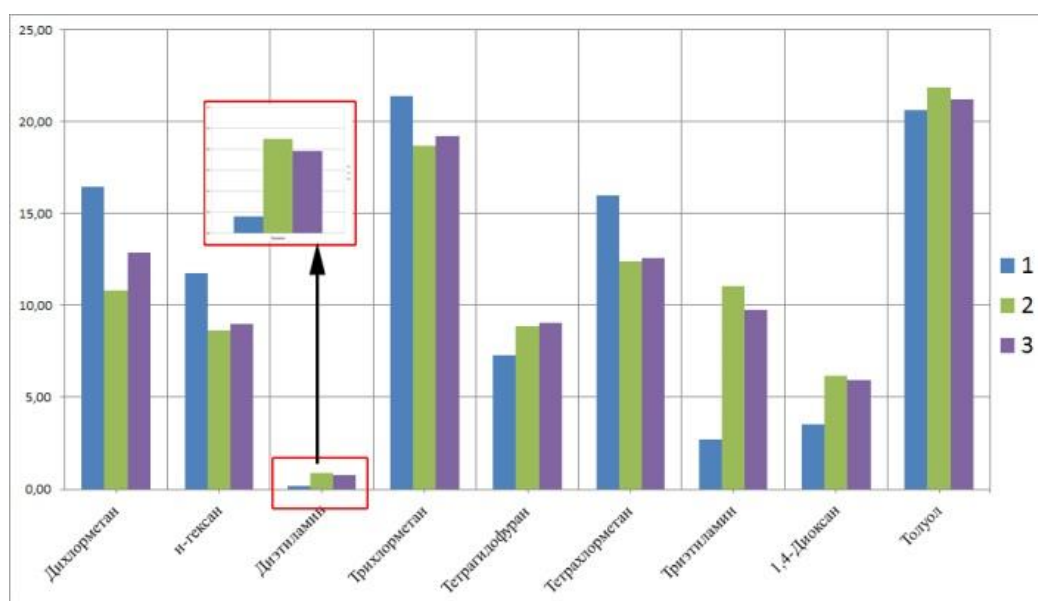


Рисунок 58 – Зависимости нормированных площадей хроматографических пиков компонентов от вида сорбента: силохром С-120 (1), С-120 - ПГМГ (2), С-120 - ПДДГ (3)

Для неполярных соединений: галогеналканов (дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан), толуола, н-гексана, тетрагидрофурана) разница в адсорбционной способности между С-120, С-120 – ПГМГ и С-120 – ПДДГ является малозначимой.

Напротив, для диэтиламина и триэтиламина упомянутая выше разница весьма существенна.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности целевого подбора сорбентов с заданными свойствами для их использования в устройстве парофазной сорбционной микроэкстракции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предметом исследований данной диссертационной работы явились КС-СК. С точки зрения классической аналитической химии – это относительно новый объект для изучения, состоящий из матрицы, физиологически активного вещества, наполнителей и примесей. На Рисунке 59 приведен состав пластичных КС-СК с идентифицированными нами наполнителями матрицы.

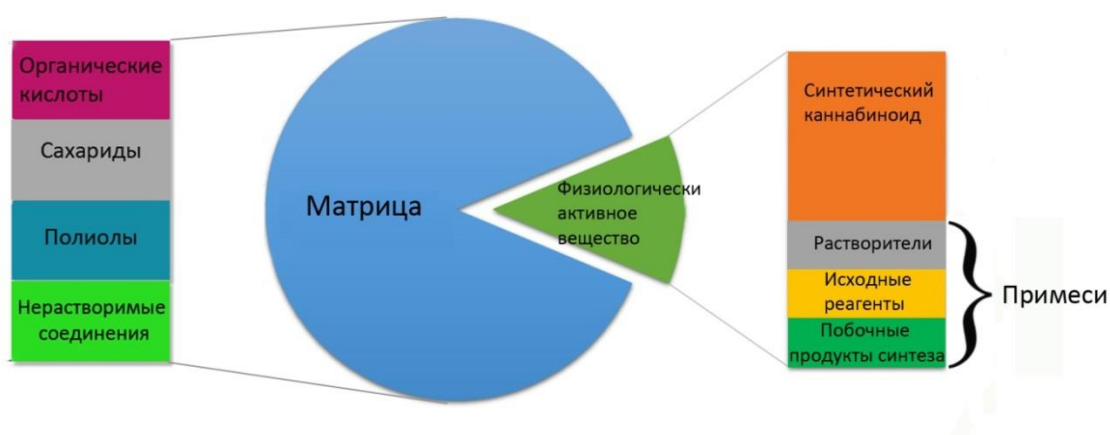


Рисунок 59 – Состав пластичных КС-СК

Как уже отмечалось в Разделе 1.3, на сегодняшний день наиболее проработанной аналитической задачей в анализе КС-СК является идентификация физиологически активного компонента. В большинстве случаев используются хроматографические методы. Наиболее популярной является комбинация ГХ-МС и ГХ-ПИД. ^1H ЯМР- и ^{13}C ЯМР- спектроскопия незаменима при идентификации неизвестных новых СК и выявлении их структуры. Привлечение других методов оправдано необходимостью преодоления (решения) проблем, возникающих при идентификации СК вышеописанными методами. На сегодняшний день известны примерно 180 СК различной химической структуры, в том числе, 62 – найдены в образцах на территории СФО РФ (Глава 3).

Наполнители (примеси) в КС-СК практически не исследовались. Важность результатов о компонентном составе последних обозначена в Главах 4, 5. Наряду с удовлетворением «аналитического любопытства», данная информация может являться весомым дополнительным аргументом для эксперта при расследовании инцидентов, связанных с «привязкой» изъятых из незаконного оборота образцов к источнику производства.

В Разделе 3.3 приведены идентифицированные примеси для отдельных видов и классов СК. В соответствии со структурой СК: Linked Group — Tail — Core — Linker (EMCDDA) обнаружены прекурсоры, формирующие отдельные фрагменты молекул СК, а также побочные продукты синтеза, вспомогательные вещества и растворители (Рисунок 61). Многие из приведенных данных получены впервые.

В качестве наполнителей пластичных матриц СК-содержащих курительных смесей обнаружены полиолы (глицерин, сорбитол), продукты их ацетилирования (триацетин), моносахариды (фруктоза, глюкоза), дисахариды (лактоза) и их производные, а также ряд органических кислот (Глава 4).

Таким образом, с учетом полученных результатов определены основные виды аналитов, входящих в состав КС-СК.

В Главе 5 описана разработанная нами ГХ-ПВД процедура с математической обработкой хроматографических данных, позволяющая весьма эффективно дифференцировать значительные массивы экспертных образцов на предмет меры сходства (различия). Расчеты могут храниться в базах данных и при необходимости использоваться для подтверждения результатов рутинных исследований.

Наконец, в Главе 6 описана процедура пробоподготовки образцов для ГХ-измерений, включающая устройство для выделения легколетучих компонентов КС-СК и других органических матриц сложного состава, с использованием процессов парофазной сорбционной микроэкстракции. На примере ряда СК-содержащих образцов и других объектов

продемонстрирована эффективность его работы. Причем, разработанное устройство удачно вписывается в типичный хроматографический формат экспертной лаборатории.

На основании полученных результатов можно представить обозначенный в задачах работы алгоритм комплексного экспертного исследования КС-СК как целостного объекта:

- визуальное (в том числе с использованием оптической микроскопии) исследование образца с целью установления природы матрицы, дисперсности, гомогенности частиц, наличия и типа механических включений;

- ГХ-МС- идентификация основного СК- физиологически активного компонента.

- ГХ-МС/ПВД- профилирование примесей (при необходимости с предварительной парофазной сорбционной микроэкстракцией летучих компонентов);

- ГХ-ПВД сравнительный анализ больших массивов КС-СК с хемометрической обработкой данных.

ВЫВОДЫ

1. В экспертных образцах КС-СК, изъятых из незаконного оборота на территории СФО РФ за период с 2009 г. по настоящее время, идентифицированы более 60 видов СК различной химической структуры и соответствующие им примеси. Установлена статистически значимая взаимосвязь между компонентным составом примесей, видом СК и схемами их синтеза.

2. Разработан и апробирован на модельных смесях и реальных объектах способ пробоподготовки образцов для ГХ-измерений, включающий устройство для выделения летучих соединений КС-СК и других органических матриц сложного состава, с использованием процессов парофазной сорбционной микроэкстракции.

3. Разработаны методики ГХ-ПИД/МС определения полярных органических компонентов наполнителей СК-содержащих пластичных курительных смесей. Обнаружены полиолы, продукты их ацетилирования, моносахариды, дисахариды и их производные, а также ряд органических кислот.

4. Выбран и реализован хемометрический подход на основе кластерного анализа с использованием численных методов обработки хроматограмм для ГХ-ПИД сравнительного анализа больших массивов КС-СК экспертных образцов.

5. На основании полученных результатов сформулирован алгоритм комплексного экспертного исследования КС-СК как целостного объекта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

EMCDDA - The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction is the central source and confirmed authority on drug-related issues in Europe

СФО – Сибирский федеральный округ

ПВ – психотропное вещество

НС – наркотическое средство

СК - синтетические каннабиноиды

КС – курительные смеси

КС-СК - курительные смеси, содержащие синтетические каннабиноиды

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ВЭЖХ-МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектором

УВЭЖХ - ультравысокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ-МС/МС - жидкостная хроматография – тандемная масс-спектрометрия

ГХ – газовая хроматография

ГХ-МС – газовая хроматография с масс-селективным детектором

ГХ-ИКД – газовая хроматография с инфракрасным детектором

ГХ-ПИД – газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектором

ТСХ – тонкослойная хроматография

МСД – масс-спектрометрический детектор

ПИД – пламенно-ионизационный детектор

SIM – режим по выделенным ионам

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World drug report 2020. Booklet 2. Drug use and health consequences [Электронный ресурс] // United Nations Office on Drugs and Crime. – 2020. – Режим доступа: <https://wdr.unodc.org/wdr2020>
2. The challenge of new psychoactive substances [Электронный ресурс] // United Nations Office on Drugs and Crime. – 2013. – Режим доступа: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_Report.pdf.
3. Макиев, К.Т. Современные угрозы национальной безопасности России (курительные смеси, содержащие аналоги каннабиноидов) и пути их преодоления / К.Т. Макиев, В.В. Гладырев, Г.В. Любецкий и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 2. - С. 667.
4. Софронов, Г.А. Синтетические каннабиноиды. Состояние проблемы / Г.А. Софронов, А.И. Головкин, В.А. Баринин и др. // Наркология. – 2012. – Т. 11. – № 10. - С. 97 – 110.
5. Порядин, Г.В. Патологические и клинические аспекты наркомании синтетическими каннабиноидами, входящими в состав курительных смесей «спайс» / Г.В. Порядин, Ю.В. Шарпань // Лечебное дело. -2015. - № 3. - С. 9-16.
6. Шахова, С.М. Зависимость от курительных смесей, имеющих в составе синтетические каннабиноиды: клиника и терапия: автореф. дис. канд. мед. наук: специальность 14.01.27 – наркология; 14.01.06 - психиатрия / С.М. Шахова; ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. - Москва, 2018. – 22 с.
7. Tait, R.J. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment / R. J. Tait, D. Caldicott, D. Mountain et al. // Clinical Toxicology. – 2016. - Vol. 54. – № 1. – P. 1 – 13.
8. Drug-related deaths and mortality in Europe. Update from the EMCDDA expert network. July 2019 [Электронный ресурс] // European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. – 2019. – Режим доступа:

https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11485/20193286_TD0319444ENN_PDF.pdf.

9. Angerer, V. Three fatalities associated with the synthetic cannabinoids 5F-ADB, 5F-PB-22, and AB-CHMINACA / V. Angerer, S. Jacobi, F. Franz et al. // *Forensic Science International* – 2017. – Vol. 281. – P. 9 – 15.

10. Шевырин, В. А. Синтетические каннабиноиды в качестве новых психоактивных соединений. Установление структур, аналитические характеристики, методы определения и идентификация в объектах анализа наркотических средств / В.А. Шевырин. - М.: Перо, 2015. – 608 с.

11. Annual Report 2009: the state of the drugs problem in Europe [Электронный ресурс] // European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction. – 2009. - Режим доступа: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2009>

12. Auwärter, V. Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? / V. Auwärter, S. Dresen, W. Weinmann et al. // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2009. – Vol. 44. – № 5. – P. 832 – 837.

13. Lindigkeit, R. Spice: A never ending story? / R. Lindigkeit, A. Boehme, I. Eiserloh et al. // *Forensic Science International*. – 2009. – Vol. 191 – № 1 – P. 58 – 63.

14. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2016 год. Глава II. Функционирование системы международного контроля над наркотиками. Часть I // *Наркология*. – 2017. – Т. 16. - № 6. – С. 3 - 18.

15. Perspectives on drugs. Synthetic cannabinoids in Europe [Электронный ресурс] // European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. - 2017. – Режим доступа: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf.

16. EU Drug Markets Report 2019 [Электронный ресурс] // European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. – 2019. – Режим доступа: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/12078/20192630_TD031

9332ENN_PDF.pdf.

17. Веницкая, А.Г. Эпидемиология распространенности «дизайнерских наркотиков» в республике Беларусь / А.Г. Веницкая, В.В. Лелевич, Ю.В. Сарана // Медицинские новости. – 2016. – № 11. – С. 52 – 55.

18. Жбанков, В.А. Транснациональная организованная наркопреступность и наркоконтрабанда как ее составляющая: современное состояние и основные тренды / В.А. Жбанков, А.В. Табаков. – М.: РИО Российской таможенной академии, 2017. – 180 с.

19. Щербаков, С.Ю. Проблемные вопросы идентификации и отнесения к подконтрольным веществам новых психоактивных соединений, изымаемых из незаконного оборота / С.Ю. Щербаков // Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т. 11. – № 3 – 4. – С. 11 – 12.

20. Karila, L. The synthetic cannabinoids phenomenon / L. Karila, A. Benyamina, L. Blecha et al. // Current pharmaceutical design. – 2016. – Vol. 22. – № 42. – P. 6420 – 6425.

21. Huffman, J.W. Cannabimimetic indoles, pyrroles and indenes / J.W. Huffman // Current medicinal chemistry. - 1999. - Vol. 6. – P. 705 – 720.

22. Шевырин, В.А. Идентификация и аналитические характеристики новых синтетических каннабиноидов: дис. канд. хим. наук: специальность - 02.00.02 - аналитическая химия; 02.00.03 - органическая химия / В.А. Шевырин; Уральский федеральный университет. - Екатеринбург, 2013. - 136 с.

23. Gaoni, Y. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish / Y. Gaoni, R. Mechoulam // Journal of the American chemical society. – 1964. – Vol. 86. – № 8. – P. 1646 – 1647.

24. Mechoulam, R. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish / R. Mechoulam, Y. Gaoni // Journal of the American Chemical Society. – 1965. – Vol. 87. – № 14. – P. 3273–3275.

25. Sledzinski, P. Cannabinoids in Medicine: Cancer, Immunity, and Microbial Diseases / P. Sledzinski, A. Nowak-Terpiłowska, J. Zeyland et al. //

International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – №. 263. – P. 1 – 22.

26. Amar, M. Ben Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential / M. Ben Amar // Journal of ethnopharmacology. – 2006. – Vol. 105. – № 1 – 2. – P. 1 – 25.

27. Pertwee, R.G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years / R.G. Pertwee // British journal of pharmacology. – 2006. – Vol. 147. – № S1. – P. 163–171.

28. Каратеев, А.Е. Запретный плод: каннабиноиды в ревматологической практике / А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2010. Т. 48. – № 6. – С. 72 – 79.

29. Robson, P.J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines / P.J. Robson // Drug testing and analysis. – 2014. – Vol. 6. – № 1 – 2. – P. 24 – 30.

30. Ashton, C.H. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. / C.H. Ashton // British Journal of anaesthesia. – 1999. – Vol. 83. – № 4. – P. 637 – 649.

31. Holdcroft, A. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. / A. Holdcroft // British journal of anaesthesia. – 2000. – Vol. 84. – № 3. – P. 419 – 420.

32. Hall, W. The adverse health effects of chronic cannabis use / W. Hall, L. Degenhardt // Drug testing and analysis. – 2014. – Vol. 6. – № 1. – 2 – P. 39 – 45.

33. Kalant, H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996 / H. Kalant // Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. – 2004. – Vol. 28. – №. 5. – P. 849 – 863.

34. Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 года о поправках к Единой конвенции о наркотических средствах 1961 года. – ООН, 1972. – 62 с.

35. [Hydroxy-4-(substituierte)-phenyl]-cycloalkanon- und -cycloalkanolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende

Arzneimittel: пат. DE2839836 ФРГ; заявл. 13.09.78; опубл. 15.03.1979.

36. Mechoulam, R. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity / R. Mechoulam, J.J. Feigenbaum, N. Lander et al. // *Experientia*. – 1988. – Vol. 44. – № 9 – P. 762 – 764.

37. Haubrich, D.R. Pharmacology of pravadoline: a new analgesic agent / D.R. Haubrich, S.J. Ward, E. Baizman et al. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1990. – Vol. 255. – № 2. – P. 511 – 522.

38. Huffman, J.W. Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles / J.W. Huffman, D. Dai, B.R. Martin et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1994. – Vol. 4. – № 4. – P. 563 – 566.

39. Cannabimimetic indole derivatives пат. WO0128557A1 WIPO; заявл. 18.10.2000; опубл. 24.06.2001.

40. 3-cycloalkylcarbonyl indoles as cannabinoid receptor ligands пат. WO2006069196A1 WIPO; заявл. 21.12.2005; опубл. 29.06.2006.

41. Wang, T. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review / T. Wang, J.P. Collet, S. Shapiro et al. // *Сmaj*. – 2008. – Vol. 178 – № 13. – P. 1669 – 1678.

42. Gurney, S.M.R. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs / S.M.R. Gurney, K.S. Scott, S.L. Kacinko et al. // *Forensic Science Reviews*. – 2014. – Vol. 26. – № 1 – P. 53 – 78.

43. Chung, E.Y. Pharmacology and adverse effects of new psychoactive substances: synthetic cannabinoid receptor agonists / E.Y. Chung, H.J. Cha, H.K. Min et al. // *Archives of Pharmacal Research*. – 2021. – Vol. 44. - P. 1 – 12.

44. Cohen, K. Synthetic and non-synthetic cannabinoid drugs and their adverse effects-a review from public health prospective / K. Cohen, A.M. Weinstein // *Frontiers in public health*. – 2018. – Vol. 6. – P. 162.

45. Cooper, Z.D. Adverse effects of synthetic cannabinoids: management of acute toxicity and withdrawal / Z.D. Cooper // *Current psychiatry reports*. – 2016. – Vol. 18 – № 5 – P. 52.

46. White, C.M. The pharmacologic and clinical effects of illicit synthetic

cannabinoids / C.M. White // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 57. – № 3 – P. 297 – 304.

47. Zaurova, M. Clinical effects of synthetic cannabinoid receptor agonists compared with marijuana in emergency department patients with acute drug overdose / M. Zaurova, R.S. Hoffman, D. Vlahov et al. // *Journal of medical toxicology*. – 2016. – Vol. 12. – № 4. – P. 335 – 340.

48. Zimmermann, U.S. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «Spice Gold» / U.S. Zimmermann, P.R. Winkelmann, M. Pilhatsch et al. // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2009. – Vol. 106. – № 27. – P. 464 – 467.

49. Nacca, N. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome / N. Nacca, D. Vatti, R. Sullivan et al. // *Journal of addiction medicine*. – 2013. – Vol. 7. – № 4. – P. 296 – 298.

50. Hout, M.C. Van User experiences of development of dependence on the synthetic cannabinoids, 5f-AKB48 and 5F-PB-22, and subsequent withdrawal syndromes / M.C. Hout Van, E. Hearne // *International Journal of Mental Health and Addiction*. – 2017. – Vol. 15. – № 3. – P. 565 – 579.

51. Carlier, J. Monitoring perinatal exposure to cannabis and synthetic cannabinoids / J. Carlier, M.A. Huestis, S. Zaami et al. // *Therapeutic drug monitoring*. – 2020. – Vol. 42 – № 2. – P. 194 – 204.

52. Bonnet, U. The cannabis withdrawal syndrome: current insights / U. Bonnet, U.W. Preuss // *Substance abuse and rehabilitation*. – 2017. – Vol. 8 – P. 9.

53. D'Ambra, T.E. C-Attached aminoalkylindoles: potent cannabinoid mimetics / T.E. D'Ambra, M.A. Eissenstat, J. Abt et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1996. – Vol. 6. – № 1. – P. 17 – 22.

54. Lin, S. Novel Analogues of Arachidonylethanolamide (Anandamide): Affinities for the CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors and Metabolic Stability / S. Lin, A.D. Khanolkar, P. Fan et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1998. – Vol. 41. – № 27. – P. 5353 – 5361.

55. Lan, R. Design and synthesis of the CB1 selective cannabinoid

antagonist AM281: A potential human SPECT ligand / R. Lan, Q. Lu, P. Fan et al. // AAPS PharmSciTech. – 1999. – Vol. 1 – № 2 – P. 39 – 45.

56. Ooms, F. Exploration of the Pharmacophore of 3-Alkyl-5-Arylimidazolidinediones as New CB1 Cannabinoid Receptor Ligands and Potential Antagonists: Synthesis, Lipophilicity, Affinity, and Molecular Modeling / F. Ooms, J. Wouters, O. Oscari et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 45. – № 9. – P. 1748 – 1756.

57. Huffman, J.W. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles / J.W. Huffman, P.V. Szklennik, A. Almond et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – Vol. 15. – № 18. – P. 4110 – 4113.

58. Cannabinoid receptor modulators, their processes of preparation, and use of cannabinoid receptor modulators for treating respiratory and non-respiratory diseases пат. US6653304B2 США; заявл. 08.02.2001; опубл. 09.08.2002.

59. Indoles are cannabinoid receptor ligands пат. US7750039B2 США; заявл. 13.02.2009; опубл. 06.07.2010.

60. Novel indoles are cannabinoid receptor ligands пат. US20110065685A1 США; заявл. 14.06.2010; опубл. 17.03.2011.

61. Cannabinoid compounds пат. WO 2014/167530A1 WIPO; заявл. 11.00.2014; опубл. 16.10.2014.

62. Отто, М. Современные методы аналитической химии. – М.: Техносфера, 2008. – 544 с.

63. Scientific Working Group for the analysis of seized drugs (SWGDRUG) recommendations. Version 8.0, 2019-June-13 [Электронный ресурс] // SWGDRUG. – 2019. – Режим доступа: http://www.swgdrug.org/Documents/SWGDRUG%20Recommendations%20Version%208_FINAL_ForPosting_092919.pdf.

64. Guidelines on sampling of illicit drugs for quantitative analysis – European Network of Forensic Science Institutes (ENFSI). – 2014. – Режим доступа: <http://enfsi.eu/wp->

content/uploads/2016/09/guidelines_quant_sampling_dwg_printing_vf4.pdf

65. Guidelines on Representative Drug Sampling [Электронный ресурс] // European Network of Forensic Science Institutes (ENFSI). – 2009. – Режим доступа: https://enfsi.eu/wp-content/uploads/2016/09/drugs_sampling_guideline_unodc-enfsi.pdf.

66. Logan, B.K. Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends in the United States / B.K. Logan, L.E. Reinhold, A. Xu et al. // Journal of forensic sciences. - Wiley Online Library, 2012. – Vol. 57. – № 5. – P. 1168 – 1180.

67. Фицев, И.М. Эндоканнабиноиды в растительных ароматических смесях / И.М. Фицев, А.Р. Сайтгараева, Г.К. Будников // Ученые записки Казанского государственного университета. – 2010. – Т. 152. – Кн. 1. – С. 99 – 109.

68. Sherma, J. Thin layer chromatography in the analysis of cannabis and its components and synthetic cannabinoids / J. Sherma, F. Rabel // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2019. – Vol. 42. – № 19 – 20. – P. 1 – 16.

69. United Nation Office on Drugs and Crime (UNODC). Recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonists in seized materials – United Nations Office on Drugs and Crime, 2013. – 66 p.

70. Popławska, M. Application of high-performance liquid chromatography with charged aerosol detection (LC-CAD) for unified quantification of synthetic cannabinoids in herbal blends and comparison with quantitative NMR results / M. Popławska, A. Błażewicz, K. Kamiński et al. // Forensic Toxicology. – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 122 – 140.

71. Ciolino, L.A. Quantitation of Synthetic Cannabinoids in Plant Materials Using High Performance Liquid Chromatography with UV Detection (Validated Method) / L.A. Ciolino // Journal of Forensic Sciences. – 2015. – Vol. 60. – № 5. – P. 1171 – 1181.

72. Borg, D. A fast and comprehensive analysis of 32 synthetic cannabinoids using agilent triple quadrupole LC–MS–MS / D. Borg, A. Tverdovsky, R. Stripp // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2017. – Vol. 41. – № 1. – P. 6 – 16.

73. Guale, F. Validation of LC–TOF–MS screening for drugs, metabolites, and collateral compounds in forensic toxicology specimens / F. Guale, S. Shahreza, J.P. Walterscheid et al. // *Journal of analytical toxicology*. – 2013. – Vol. 37. – № 1. – P. 17 – 24.

74. Huppertz, L.M. A comprehensive library-based, automated screening procedure for 46 synthetic cannabinoids in serum employing liquid chromatography-quadrupole ion trap mass spectrometry with high-temperature electrospray ionization / L.M. Huppertz, S. Kneisel, V. Auwärter et al. // *Journal of Mass Spectrometry*. - Wiley Online Library, 2014. – Vol. 49. – № 2. – P. 117–127.

75. Drug Characterization/impurity Profiling: Background and Concepts; Manual for Use by National Laboratories and Drug Testing Laboratories / United Nations Office on Drugs and Crime, 2001. – 14 p.

76. Scientific and technical cooperation in the control of drug abuse and illicit trafficking: development of drug profiling/signature analysis in support of a scientific approach to law enforcement / United Nations Office on Drugs and Crime, 1996. – 62 p.

77. Strömberg, L. Heroin impurity profiling: A harmonization study for retrospective comparisons / L. Strömberg, L. Lundberg, H. Neumann et al. // *Forensic science international*. – 2000. – Vol. 114. – № 2. – P. 67 – 88.

78. Ballany, J. Development of a harmonised pan-European method for the profiling of amphetamines. / J. Ballany, B. Caddy, M. Cole et al. // *Science & justice: journal of the Forensic Science Society*. – 2001. – Vol. 41. – № 3. – P. 193.

79. Космина, Н.Н. Сравнительное исследование в экспертизе наркотических средств и психотропных веществ / Н.Н. Космина // *Теорія та практика судової експертизи і криміналістики*. – 2014. – № 14. – С. 246 – 253.

80. Кайргалиев, Д.В. Назначение многообъектных экспертиз по

фактам незаконного сбыта, изготовления и хищений наркотических средств / Д.В. Кайргалиев, Д.В. Васильев, Н.А. Анчабадзе и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 699.

81. Сравнительное исследование наркотических средств, входящих в группу амфетамина, на предмет установления источника происхождения. Методические рекомендации. – М.: ЭКС ФСКН России, 2006. – 19 с.

82. Сорокин, В.И. Установление общности источника происхождения героина: Методические рекомендации / В.И. Сорокин, О.С. Орлова, Г.В. Любецкий и др. – М.: ЭКЦ МВД России, 2002. – 80 с.

83. Завьялова, А.А. Методические основы установление общего источника происхождения синтетических наркотических средств и психотропных веществ: Методические рекомендации / А.А. Завьялова, В.В. Завьялов, В.В. Гладырев. – М.: ЭКЦ МВД России, 2013. – 75 с.

84. Broséus, J. The cutting of cocaine and heroin: a critical review / J. Broséus, N. Gentile, P. Esseiva // Forensic science international. – 2016. – Vol. 262. – P. 73 – 83.

85. Morelato, M. When does the cutting of cocaine and heroin occur? The first large-scale study based on the chemical analysis of cocaine and heroin seizures in Switzerland / M. Morelato, D. Franscella, P. Esseiva et al. // International Journal of Drug Policy. – 2019. – Vol. 73. – P. 7 – 15.

86. Fiorentin, T.R. Detection of Cutting Agents in Drug-Positive Seized Exhibits within the United States / T.R. Fiorentin, A.J. Krotulski, D.M. Martin et al. // Journal of forensic sciences. – 2019. – Vol. 64. – № 3. – P. 888 – 896.

87. Solimini, R. Adulteration practices of psychoactive illicit drugs: an updated review / R. Solimini, M.C. Rotolo, M. Pellegrini et al. // Current pharmaceutical biotechnology. – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. 524 – 530.

88. Каа, Е. Impurities, adulterants and diluents of illicit heroin. Changes during a 12-year period / Е. Каа // Forensic Science International. – 1994. – Vol. 64. – № 2 – 3. – P. 171 – 179.

89. Cole, C. Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence /

C. Cole, L. Jones, J. McVeigh et al. // *Drug testing and analysis*. – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 89-96.

90. Broséus, J. Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine and heroin over 9 years / J. Broséus, N. Gentile, F.B. Pont et al. // *Forensic science international*. – 2015. – Vol. 257. – P. 307 – 313.

91. Fiorentin, T.R. Determination of cutting agents in seized cocaine samples using GC–MS, GC–TMS and LC–MS/MS / T.R. Fiorentin, M. Fogarty, R.P. Limberger et al. // *Forensic science international*. – 2019. – Vol. 295. – P. 199 – 206.

92. Münster-Müller, S. Chemical profiling of the synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA: Identification, assessment, and stability study of synthesis-related impurities in seized and synthesized samples / S. Münster-Müller, S. Hansen, T. Opatz et al. // *Drug testing and analysis*. – 2019. – Vol. 11. – № 8. – P. 1192 – 1206.

93. Münster-Müller, S. Profiling of synthesis-related impurities of the synthetic cannabinoid Cumyl-5F-PINACA in seized samples of e-liquids via multivariate analysis of UHPLC– MSn data / S. Münster-Müller, S. Hansen, T. Opatz et al. // *Drug testing and analysis*. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 119 – 126.

94. Somerville, R.F. The identification and quantification of synthetic cannabinoids seized in New Zealand in 2017 / R.F. Somerville, V.R. Hassan, E. Kolbe et al. // *Forensic science international*. – 2019. – Vol. 300. – P. 19 – 27.

95. Ernst, L. Synthetic cannabinoids in “spice-like” herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market / L. Ernst, K. Krüger, R. Lindigkeit et al. // *Forensic science international*. – 2012. – Vol. 222. – № 1 – 3. – P. 216 – 222.

96. Simolka, K. Analysis of synthetic cannabinoids in «spice-like» herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011 / K. Simolka, R. Lindigkeit, H.-M. Schiebel et al. // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2012. – Vol. 404. – № 1. – P. 157 – 171.

97. Grigoryev, A. Gas and liquid chromatography–mass spectrometry

studies on the metabolism of the synthetic phenylacetylindole cannabimimetic JWH-250, the psychoactive component of smoking mixtures / A. Grigoryev, A. Melnik, S. Savchuk et al. // *Journal of chromatography B*. – 2011. – Vol. 879. – № 25. – P. 2519 – 2526.

98. Ernst, L. Synthetic cannabinoids in “spice-like” herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market / L. Ernst, K. Krüger, R. Lindigkeit et al. // *Forensic science international*. – 2012. – Vol. 222. – № 1 – 3. – P. 216 – 222.

99. Nakajima, J. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl) methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet / J. Nakajima, M. Takahashi, T. Seto et al. // *Forensic Toxicology*. – 2011. – Vol. 29. – № 2. – P. 95 – 110.

100. Choi, H. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS / H. Choi, S. Heo, S. Choe et al. // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2013. – Vol. 405. – № 12. – P. 3937 – 3944.

101. Penn, H.J. Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products / H.J. Penn, L.J. Langman, D. Unold et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2011. – Vol. 44. – № 13. – P. 1163 – 1165.

102. Hudson, S. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids / S. Hudson, J. Ramsey // *Drug testing and analysis*. – 2011. – Vol. 3. – № 7 – 8. – P. 466 – 478.

103. Uchiyama, N. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products / N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, J. Ogata et al. // *Forensic science international*. – 2010. – Vol. 198. – № 1 – 3. – P. 31 – 38.

104. Jankovics, P. Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl) indole and 1-pentyl-3-(1-adamantoyl) indole in seized bulk powders in Hungary / P. Jankovics, A. Varadi,

L. Tolgyesi et al. // *Forensic science international*. – 2012. – Vol. 214. – № 1 – 3 – P. 27 – 32.

105. Nakajima, J. Identification and quantitation of cannabimimetic compound JWH-250 as an adulterant in products obtained via the Internet / J. Nakajima, M. Takahashi et al. // *Forensic Toxicology*. – 2011. – Vol. 29. – № 1. – P. 51 – 55.

106. Angerer, V. 5F-Cumyl-PINACA in «e-liquids» for electronic cigarettes: comprehensive characterization of a new type of synthetic cannabinoid in a trendy product including investigations on the in vitro and in vivo phase I metabolism of 5F-Cumyl-PINACA and its non-fluorinated analog Cumyl-PINACA / V. Angerer, F. Franz, B. Moosmann et al. // *Forensic toxicology*. – 2019. – Vol. 37. – № 1. – P. 186 – 196.

107. Peace, M.R. Identification of MDMB-FUBINACA in commercially available e-liquid formulations sold for use in electronic cigarettes / M.R. Peace, R.I. Krakowiak, C.E. Wolf et al. // *Forensic science international*. – 2017. – Vol. 271. – P. 92 – 97.

108. Saito, K. Confirmation of synthetic cannabinoids in herb and blood by HS-SPME-GC/MS / K. Saito, S. Kaneko, Y. Furuya et al. // *Forensic Chemistry*. – 2019. – Vol. 13. – P. 100156.

109. Xu, E.Y. Rapid Identification of Four New Synthetic Cannabinoids in Whole Blood. / E.Y. Xu, Y.F. Zhang, G. Song et al. // *Fa yi xue za zhi*. – 2019. – Vol. 35. – № 6. – P. 677 – 681.

110. Haschimi, B. Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 4F-MDMB-BINACA in «legal high» products and human urine specimens / B. Haschimi, L. Mogler, S. Halter et al. // *Drug testing and analysis*. – 2019. – Vol. 11. – № 9. – P. 1377 – 1386.

111. Franz, F. Synthetic cannabinoids in hair—pragmatic approach for method updates, compound prevalences and concentration ranges in authentic hair samples / F. Franz, H. Jechle, V. Angerer et al. // *Analytica chimica acta*. – 2018. – Vol. 1006. – P. 61 – 73.

112. Anzillotti, L. Determination of synthetic and natural cannabinoids in oral fluid by solid-phase microextraction coupled to gas chromatography/mass spectrometry: A pilot study / L. Anzillotti, F. Marezza, L. Calo et al. // *Talanta*. – 2019. – Vol. 201. – P. 335 – 341.

113. Rodrigues, A. Determination of cannabinoids in hair of CBD rich extracts consumers using gas chromatography with tandem mass spectrometry (GC/MS–MS) / A. Rodrigues, M. Yegles, N. Van Elsue et al. // *Forensic science international*. – 2018. – Vol. 292. – P. 163 – 166.

114. Reid, M.J. Analysis of new classes of recreational drugs in sewage: Synthetic cannabinoids and amphetamine-like substances / M.J. Reid, L. Derry, K.V. Thomas // *Drug testing and analysis*. – 2014. – Vol. 6. – № 1 – 2. – P. 72 – 79.

115. Dresen, S. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds / S. Dresen, N. Ferreirós, M. Pütz et al. // *Journal of mass spectrometry*. – 2010. – Vol. 45. – № 10. – P. 1186 – 1194.

116. Nakajima, J. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl) methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet / J. Nakajima, M. Takahashi, T. Seto et al. // *Forensic Toxicology*. – 2011. – Vol. 29. – № 2. – P. 95 – 110.

117. Penn, H.J. Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products / H.J. Penn, L.J. Langman, D. Unold et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2011. – Vol. 44. – № 13. – P. 1163 – 1165.

118. Shevyrin, V. Identification and analytical characteristics of synthetic cannabinoids with an indazole-3-carboxamide structure bearing a N-1-methoxycarbonylalkyl group / V. Shevyrin, V. Melkozerov, A. Nevero et al. // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2015. – Vol. 407. – № 21. – P. 6301 – 6315.

119. Psillakis, E. Vacuum-assisted headspace solid-phase microextraction: a tutorial review / E. Psillakis // *Analytica chimica acta*. – 2017. – Vol. 986. – P. 12 – 24.
120. de Koning, S. Modern Methods of Sample Preparation for GC Analysis / S. de Koning, H.-G. Janssen, U.A.T. Brinkman // *Chromatographia*. – 2009. – Vol. 69. – № 1 – P. 33 -78.
121. Moldoveanu, S.C. Modern sample preparation for chromatography. 2nd Edition / S. C. Moldoveanu, V. David. – Amsterdam: Elsevier, 2021. – 696 p.
122. Fumes, B.H. Recent advances and future trends in new materials for sample preparation / B.H. Fumes, M.R. Silva, F.N. Andrade et al. // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2015. – Vol. 71. – P. 9 – 25.
123. Souza-Silva, É.A. A critical review of the state of the art of solid-phase microextraction of complex matrices I. Environmental analysis / É.A. Souza-Silva, R. Jiang, A. Rodríguez-Lafuente et al. // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2015. – Vol. 71. – P. 224 – 235.
124. Woolfenden, E. Thermal desorption for gas chromatography / E. Woolfenden // in: *Gas Chromatography*, ed. C.F. Poole, Elsevier, 2012, chapter 10, P. 235–289.
125. HU, M. Simultaneous Determination of Twelve Kinds of Residual Solvents in A New Drug CBT108 By Headspace Gas Chromatography / M. HU, J. Huang, L. Huang et al. // *Chinese Journal of Analytical Chemistry*. – 2018. – Vol. 46. – № 5. – P. 710 – 715.
126. Fujii, H. Direct-heating headspace solid-phase microextraction for the screening of illicit drugs / H. Fujii, B. Waters, K. Hara et al. // *Forensic Toxicology*. – 2015. – Vol. 33. – № 1. – P. 61 – 68.
127. Schuberth, J. A Full Evaporation Headspace Technique with Capillary GC and ITD: A Means for Quantitating Volatile Organic Compounds in Biological Samples / J. Schuberth // *Journal of Chromatographic Science*. – 1996. – Vol. 34. – № 7. – P. 314 – 319.
128. Kialengila, D.M. Full evaporation headspace gas chromatography for

sensitive determination of high boiling point volatile organic compounds in low boiling matrices / D.M. Kialengila, K. Wolfs, J. Bugalama et al. // *Journal of Chromatography A*. – 2013. – Vol. 1315. – P. 167 – 175.

129. Brault, A. The full evaporation technique: A promising alternative for residual solvents analysis in solid samples / A. Brault, V. Agasse, P. Cardinael et al. // *Journal of Separation Science*. – 2005. – Vol. 28. – № 4. – P. 380 – 386.

130. Arthur, C.L. Solid phase microextraction with thermal desorption using fused silica optical fibers / C.L. Arthur, J. Pawliszyn // *Analytical chemistry*. – 1990. – Vol. 62. – № 19. – P. 2145 – 2148.

131. Zhang, Z. Solid-phase microextraction. A solvent-free alternative for sample preparation / Z. Zhang, M.J. Yang, J. Pawliszyn // *Analytical chemistry*. – 1994. – Vol. 66. – № 17. – P. 844A – 853A.

132. Lipinski, J. Automated solid phase dynamic extraction – Extraction of organics using a wall coated syringe needle / J. Lipinski // *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*. – 2001. – Vol. 369. – № 1 – P. 57 – 62.

133. Tan, B.D. In-tube solid phase micro-extraction–gas chromatography of volatile compounds in aqueous solution / B.D. Tan, P. Marriott, P. Morrison et al. // *Analyst*. – 1999. – Vol. 124. – № 5. – P. 651 – 655.

134. Eom, I.-Y. Development and application of needle trap devices / I.-Y. Eom, A.-M. Tugulea, J. Pawliszyn // *Journal of Chromatography A*. – 2008. – Vol. 1196. – P. 3 – 9.

135. Jeannot, M.A. Solvent microextraction into a single drop / M.A. Jeannot, F.F. Cantwell // *Analytical chemistry*. – 1996. – Vol. 68. – № 13. – P. 2236 – 2240.

136. Zhao, L. Liquid-phase microextraction combined with hollow fiber as a sample preparation technique prior to gas chromatography/mass spectrometry / L. Zhao, H.K. Lee // *Analytical chemistry*. – 2002. – Vol. 74. – № 11. – P. 2486 – 2492.

137. Azenha, M.A. Unbreakable Solid-Phase Microextraction Fibers Obtained by Sol–Gel Deposition on Titanium Wire / M.A. Azenha, P.J. Nogueira,

A.F. Silva // *Analytical Chemistry*. – 2006. – Vol. 78. – № 6. – P. 2071 – 2074.

138. Risticvic, S. Recent developments in solid-phase microextraction / S. Risticvic, V.H. Niri, D. Vuckovic et al. // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2009. – Vol. 393. – № 3. – P. 781 – 795.

139. Nerin, C. Critical review on recent developments in solventless techniques for extraction of analytes / C. Nerin, J. Salafranca, M. Aznar et al. // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2009. – Vol. 393. – № 3 – P. 809.

140. Bicchi, C. Headspace sorptive extraction (HSSE) in the headspace analysis of aromatic and medicinal plants / C. Bicchi, C. Cordero, C. Iori et al. // *Journal of High Resolution Chromatography*. – 2000. – Vol. 23 - № 9. – P. 539 – 546.

141. Sanchez-Rojas, F. A review of stir bar sorptive extraction / F. Sanchez-Rojas, C. Bosch-Ojeda, J.M. Cano-Pavon // *Chromatographia*. – 2009. – Vol. 69. – № 1. – P. 79 – 94.

142. Мелкозеров, В.П. Экспертное исследование растительных смесей («спайсов»), содержащих наиболее распространенные синтетические каннабиноиды. Информационное письмо. / В.П. Мелкозеров, Торицын А.В., Пузов Р.А. и др. – М.: ЭКЦ МВД России, 2010. – 43 с.

143. Гладырев, В.В. Экспертное исследование курительных смесей, содержащих наиболее распространенные синтетические каннабиноиды. Методические рекомендации. / В.В. Гладырев, М.А. Дроздов, Д.Н. Кедыс и др. – М.: ЭКУ ФСКН России, 2010. – 60 с.

144. Bayes, T. LII. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. By the late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. communicated by Mr. Price, in a letter to John Canton, A. M. F. R. S. [Электронный ресурс] // Published: 01 January 1763. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1098/rstl.1763.0053>

145. Bishop, C.M. Pattern recognition and machine learning / C.M. Bishop. - Singapore: Springer, 2006. – 738 p.

146. Feng, L.Y. Comparison of illegal drug use pattern in Taiwan and Korea from 2006 to 2014 / L.Y. Feng, W.J. Yu, W.T. Chang et al. // *Subst. Abuse*

Treat. Prev. Policy. – 2016. – Vol. 11. – №. 1. – P. 1 – 13.

147. Chung, H. Synthetic cannabinoids abused in South Korea: drug identifications by the National Forensic Service from 2009 to June 2013 / H. Chung, H. Choi, S. Heo et al. // Forensic toxicology. – 2014. – Vol. 32. – №. 1. – P. 82 – 88.

148. Kikura-Hanajiri, R. Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan / R. Kikura-Hanajiri, N.U.M. Kawamura, Y. Goda // Drug testing and analysis. – 2014. – Vol. 6. – №. 7 – 8. – P. 832 – 839.

149. Göl, E. Assessment of types of synthetic cannabinoids in narcotic cases assessed by the Council of Forensic Medicine between 2011–2015, Ankara, Turkey / E. Göl, İ. Çok, // Forensic science international. – 2017. – Vol. 280. – P. 124 – 129.

150. Göl, E. New psychoactive substances in Turkey: narcotics cases assessed by the Council of Forensic Medicine between 2016 and 2017 in Ankara, Turkey / E. Göl, İ. Çok, // Forensic science international. – 2019. – T. 294. – P. 113 – 123.

151. Cairns, R. The impact of Australian legislative changes on synthetic cannabinoid exposures reported to the New South Wales Poisons Information Centre / R. Cairns, J.A. Brown, N. Gunja et al. // International Journal of Drug Policy. – 2017. – Vol. 43. – P. 74 – 82.

152. European Drug Report 2016. Trends and Developments [Электронный ресурс] // European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. – 2016. – Режим доступа: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ENN.pdf>.

153. European Drug Report 2017. Trends and Developments [Электронный ресурс] // European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. – 2017. – Режим доступа: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf>.

f.

154. European Drug Report 2018. Trends and Developments [Электронный ресурс] // European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. – 2018. – Режим доступа: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001ENN_PDF.pdf.

155. Савенко, В.Г. Исследование спиртосодержащих жидкостей инструментальными методами. Сборник методик / В.Г. Савенко, В.М. Дротьев, М.В. Чибисова и др. – М.: ЭКЦ МВД России, 2013. – 140 с.

156. Ruiz-Matute, A.I. Derivatization of carbohydrates for GC and GC-MS analyses / A.I. Ruiz-Matute, O. Hernández-Hernández, S. Rodríguez-Sánchez et al. // Journal of Chromatography B. – 2011. – Vol. 879. – №. 17 – 18. – P. 1226-1240.

157. ГОСТ Р 8.795-2012 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики идентификации химических веществ методом хромато-масс-спектрометрии. Общие требования – М.: Стандартинформ, 2019. – 14 с

158. Inoue, H. Methamphetamine impurity profiling using a 0.32 mm i.d. nonpolar capillary column / H. Inoue, T. Kanamori, Y.T. Ivata et al. // Forensic Science International. - 2003. - Vol. 135. - №. 1. - P. 42 – 47.

159. Andersson, K. Development of a harmonised method for the profiling of amphetamines VI: Evaluation of methods for comparison of amphetamine / K. Andersson, E. Lock, K. Jalava et al. // Forensic science international. – 2007. – Vol. 169. – № 1. – P. 86 – 99.

160. Соколова, О.В. Достоверность компьютерной идентификации углеводов при хроматографическом анализе бензинов / О.В. Соколова, Н.Б. Ильичева, В.И. Вершинин // Аналитика и контроль. – 2000. – Т. 66. – №. 4 – 2000. – С. 363 – 369.

161. Вершинин, В.И. Хемометрика в работах российских аналитиков/ В.И. Вершинин // Журнал аналитической химии. – 2011. – Т. 66. – №. 11. – С.

1124 – 1134.

162. Родионова, О.Е. Хемометрика: достижения и перспективы / О.Е. Родионова, А.Л. Померанцев //Успехи химии. – 2006. – Т. 75. – №. 4. – С. 302 – 321.

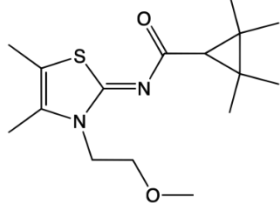
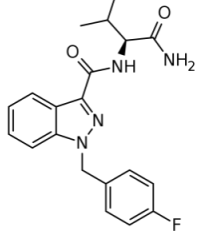
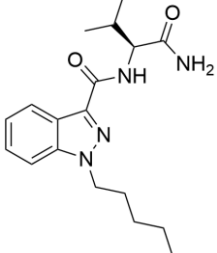
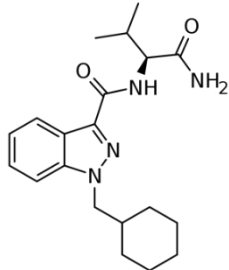
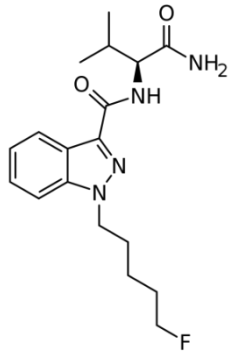
163. Власова, И.В. Хемометрические алгоритмы в спектрофотометрическом анализе неразделенных смесей органических веществ / И.В. Власова, В.И. Вершинин, А.С. Шелпакова //Вестник Омского университета. – 2010. – №. 2. – С. 1124 – 1134.

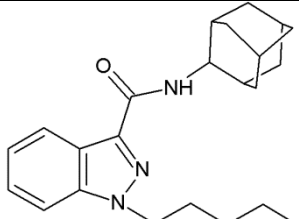
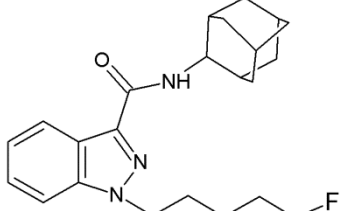
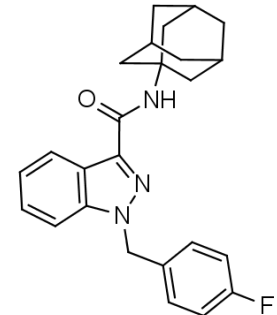
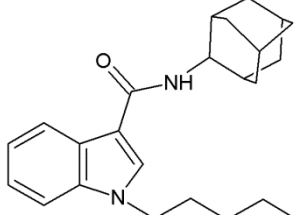
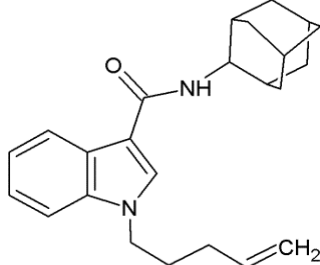
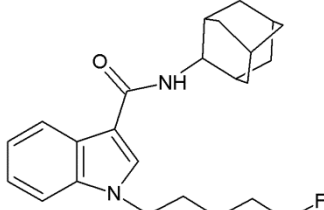
164. Camarasu, C.C. Unknown residual solvents identification in drug products by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry / C.C. Camarasu// Chromatographia. – 2002. – Vol. 56. – № 1. – P. S131 – S135.

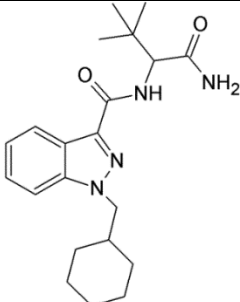
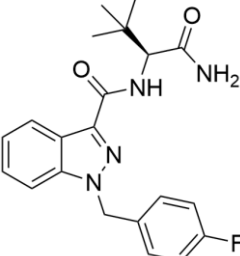
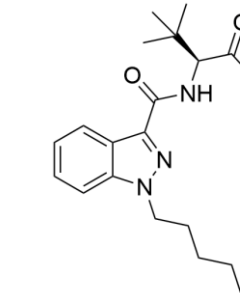
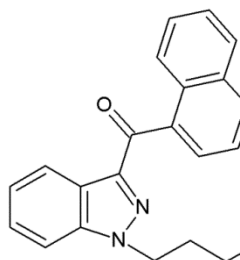
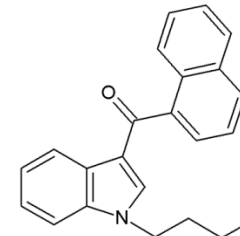
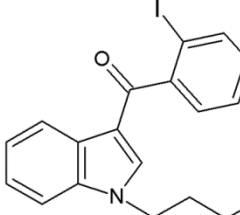
165. В'Hymer, C. Residual Solvent Testing: A Review of Gas-Chromatographic and Alternative Techniques / C. В'Hymer // Pharmaceutical Research. – 2003. – Vol. 20. – № 3. – P. 337 – 344.

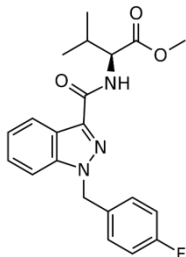
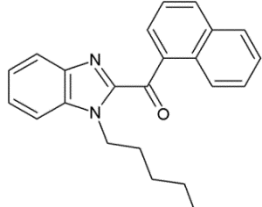
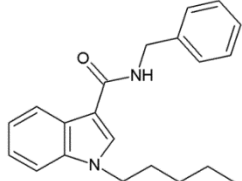
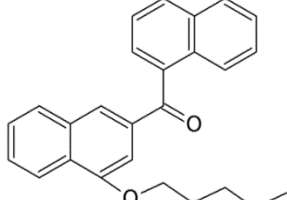
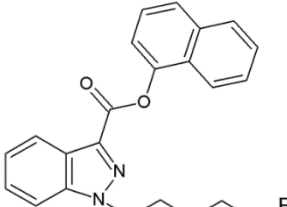
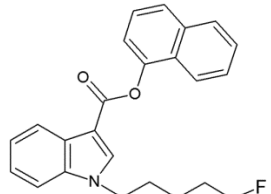
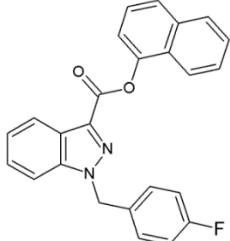
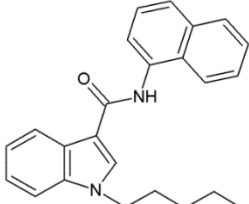
Приложение А (справочное)

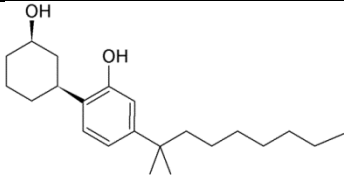
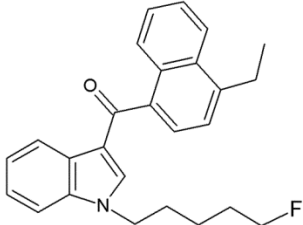
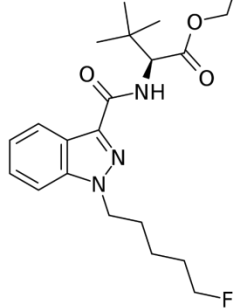
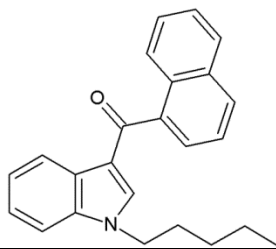
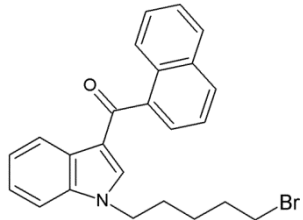
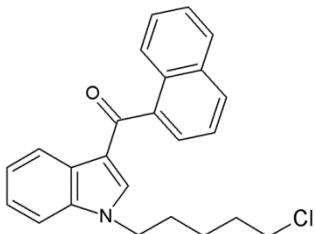
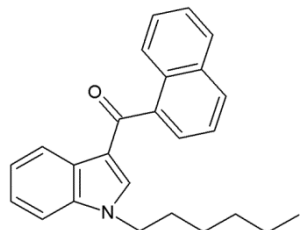
Химические названия и структурные формулы идентифицированных в работе синтетических каннабиноидов

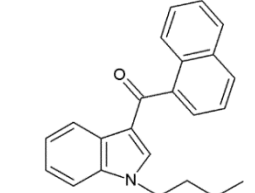
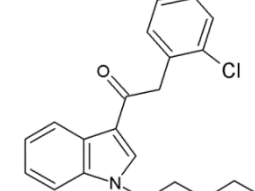
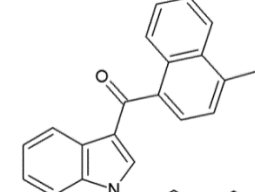
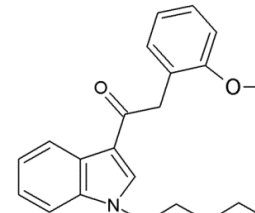
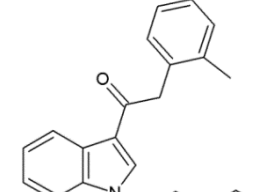
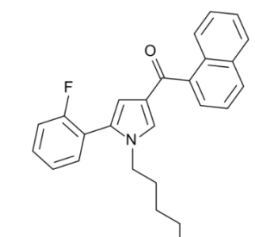
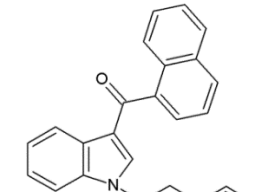
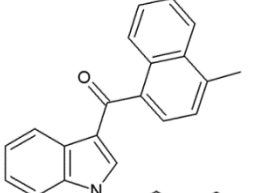
Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
A-836,339	N-[3-(2-метоксиэтил)-4,5-диметил-1,3-тиазол-2-илиден]-2,2,3,3-тетраметилциклопропан-1-карбоксамид	
AB-FUBINACA	N-[(2S)-1-амино-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1-[(4-фторфенил)метил]индазол-3-карбоксамид	
AB-PINACA	N-[(1S)-1-(Аминокарбонил)-2-метилпропил]-1-пентил-1H-индазол-3-карбоксамид	
AB-PINACA-CHM	N-[(2S)-1-амино-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1-(циклогексилметил)индазол-3-карбоксамид	
AB-PINACA-F	N-[(2S)-1-амино-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1-(5-фторпентил)индазол-3-карбоксамид	

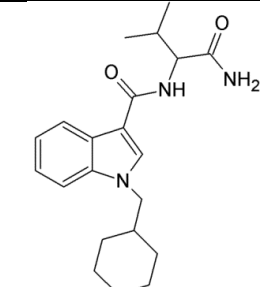
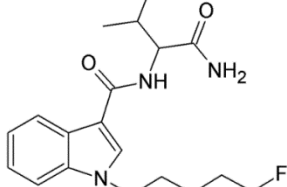
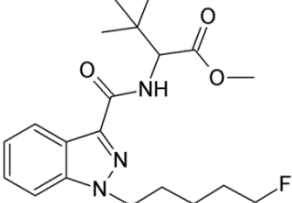
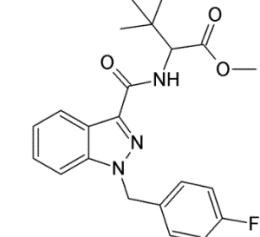
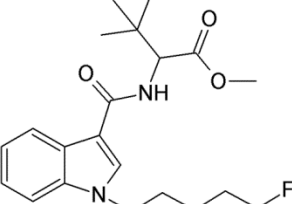
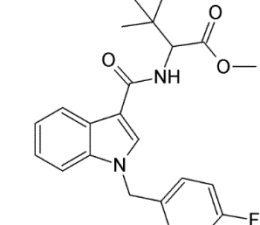
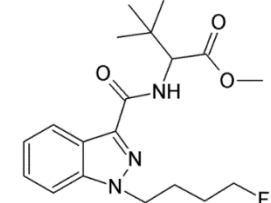
Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
АСВМ(N)-018	N-(1-адамантил)-1-пентилиндазол-3-карбоксамид	
АСВМ(N)-2201	N-(адамантан-1-ил)-1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамид	
АСВМ(N)-BZ-F	N-(Адамантан-1-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-индазол-3-карбоксамид	
АСВМ-018	N-(1-адамантил)-1-пентилиндол-3-карбоксамид	
АСВМ-022	N-(Адамантан-1-ил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	
АСВМ-2201	N-(адамантан-1-ил)-1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксамид	

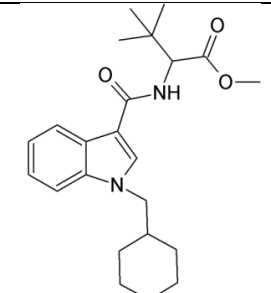
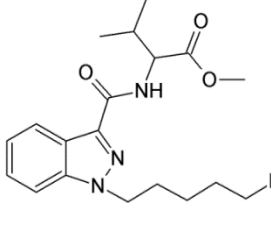
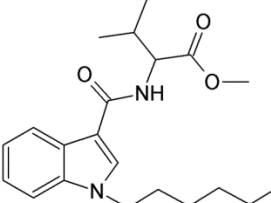
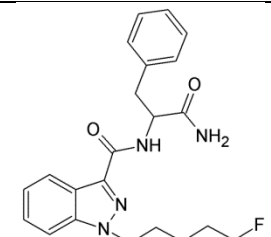
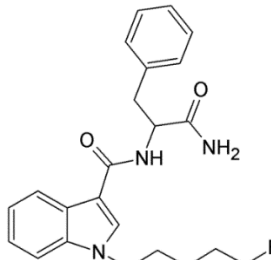
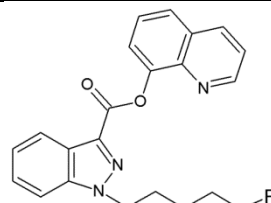
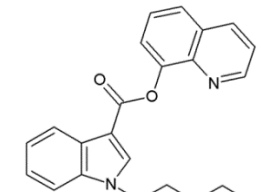
Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
ADB-SHMINACA	N-(1-карбамоил-2,2-диметилпроп-1-ил)-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-карбоксамид	
ADB-FUBINACA	N-(1-амино-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид	
ADB-PINACA	N-(1-амино-3,3-диметил-1-оксо-2-бутанил)-1-пентил-1H-индазол-3-карбоксамид	
AM(N)-2201	[1-(5-Фторпентил)-1H-индазол-3-ил](1-нафтил)метанон	
AM-2201	1-[(5-Фторпентил)-1H-индол-3-ил]-(нафталин-1-ил)метанон	
AM-694	1-[(5-Фторпентил)-1H-индол-3-ил]-(2-иодфенил)метанон	

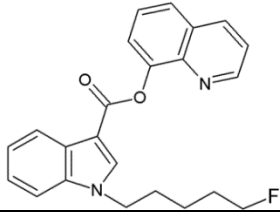
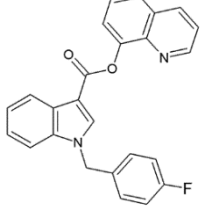
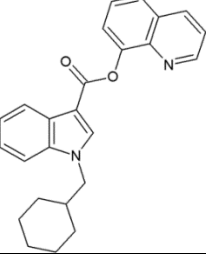
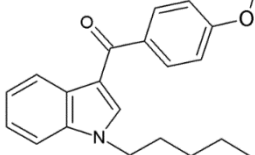
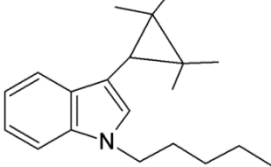
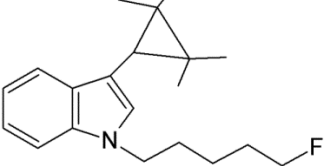
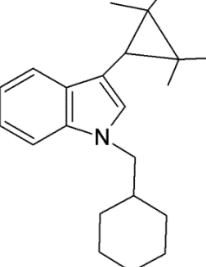
Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
AMB-FUBINACA	Метил(2S)-2-{{1-[(4-фторфенил)метил]индазол-3-карбонил}амино}-3-метилбутаноат	
VIM-018	2-(нафталин-1-карбонил)-1-пентил-1H-1,3-бензодиазол	
VzCBM-018	1-пентил-N-(фенилметил)-1H-индол-3-карбоксамид	
CB-13	Нафталин-1-ил-(4-пентилоксинафталин-1-ил)метанон	
CBL(N)-2201	Нафталин-1-ил-1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксилат	
CBL-2201	Нафталин-1-ил-1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксилат	
CBL-BZ-F	Нафтален-1-ил-1-(4-фторбензил)-1H-индол-3-карбоксилат	
CBM-018	N-(Нафталин-1-ил)-1-пентил-1H-индол-3-карбоксамид	

Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
CP47,497-C8	2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-(2-метилнонан-2-ил)фенол	
EAM-2201	(4-Этилнафталин-1-ил)[1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-ил]метанон	
EDMB(N)-2201	Этил(S)-2-(1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноат	
JWH-018	(Нафталин-1-ил)(1-пентил-1H-индол-3-ил)метанон	
JWH-018-Br	[1-(5-Бромпентил)-1H-индол-3-ил](нафталин-1-ил)метанон	
JWH-018-Cl	[1-(5-Хлорпентил)-1H-индол-3-ил](нафталин-1-ил)метанон	
JWH-019	(Нафталин-1-ил)(1-гексил-1H-индол-3-ил)метанон	

Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
JWH-073	Нафталин-1-ил)(1-бутил-1H-индол-3-ил)метанон	
JWH-203	2-(2-хлорфенил)-1-(1-пентил-1H-индол-3-ил)этанон	
JWH-210	(4-Этилнафталин-1-ил)(1-пентил-1H-индол-3-ил)метанон	
JWH-250	2-(2-Метоксифенил)-1-(1-пентил-1H-индол-3-ил)этанон	
JWH-251	2-(2-метилфенил)-1-(1-пентил-1H-индол-3-ил)этанон	
JWH-307	[5-(2-фторфенил)-1-пентил-1H-пиррол-3-ил](нафталин-1-ил)метанон	
JWH-022	[1-(Пент-4-енил)-1H-индол-3-ил](нафталин-1-ил)метанон	
MAM-2201	[1-(5-Фторпентил)-1H-индол-3-ил](4-метилнафталин-1-ил)метанон	

Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
МВА-СНМ	N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1H-индол-3-карбоксамид	
МВА-2201	N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1H-индол-3-карбоксамид	
MDMB(N)-2201	Метил2-[1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат	
MDMB(N)-BZ-F	Метил2-[1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат	
MDMB-2201	Метил2-[1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат	
MDMB-BZ-F	Метил2-[1-(4-фторбензил)-1H-индол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат	
MDMB(N)-073-F	Метил2-[1-(5-фторбутил)-1H-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат	

Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
MDMB-CHM	Метил2-[1-(циклогексилметил)-1H-индол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутаноат	
MMB(N)-2201	Метил2-[1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамидо]-3-метилбутаноат	
MMB-2201	Метил2-[1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксамидо]-3-метилбутаноат	
PPA(N)-2201	N-(1-Карбамоил-2-фенилэтил)-1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамид	
PPA-2201	N-(1-Карбамоил-2-фенилэтил)-1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксамид	
QCBL(N)-2201	Хинолин-8-ил1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксилат	
QCBL-018	Хинолин-8-ил1-пентил-1H-индол-3-карбоксилат	

Краткое название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Химическая структура
QCVL-2201	Хинолин-8-ил 1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксилат	
QCVL-BZ-F	Хинолин-8-ил 1-(4-фторбензил)-1H-индол-3-карбоксилат	
QCVL-CHM	Хинолин-8-ил 1-(циклогексилметил)-1H-индол-3-карбоксилат	
RCS-4	(4-Метоксифенил)(1-пентил-1H-индол-3-ил)метанон	
TMCP-018	(1-Пентил-1H-индол-3-ил)(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанон	
TMCP-2201	[1-(5-Фторпентил)-1H-индол-3-ил](2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанон	
TMCP-CHM	[1-(Циклогексилметил)-1H-индол-3-ил](2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанон	

Приложение Б

Диаграммы проекций образцов для различных подходов математической обработки

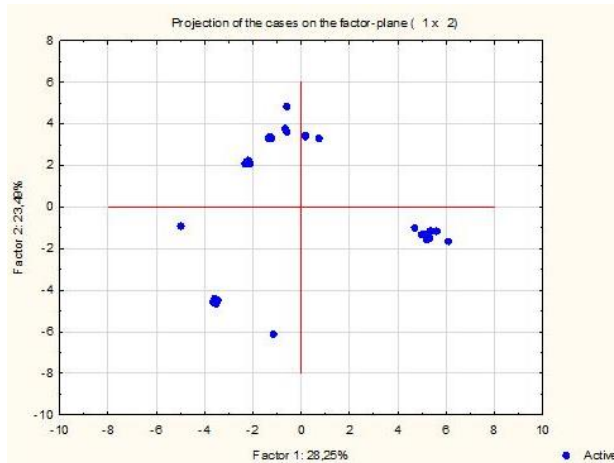


Рисунок 1Б – Диаграмма проекций образцов после нормализации

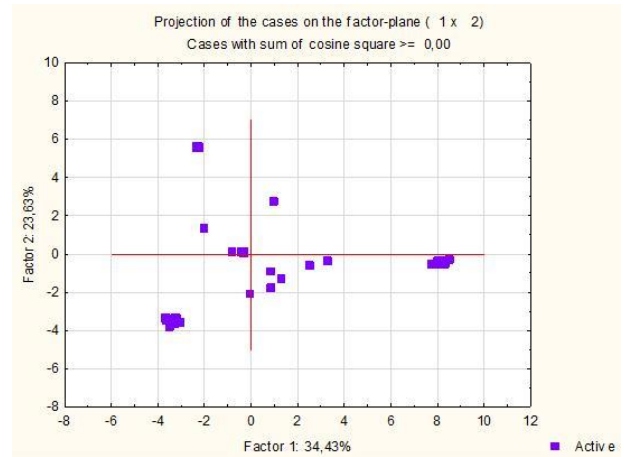


Рисунок 2Б – Диаграмма проекций образцов после нормализации и логарифмирования

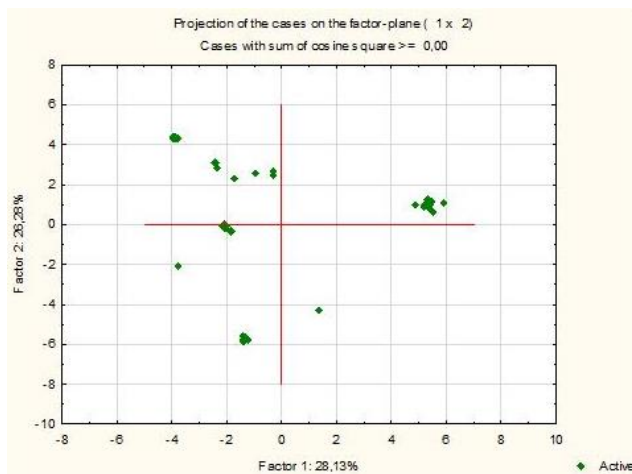


Рисунок 3Б – Диаграмма проекций образцов после нормализации и извлечения квадратного корня

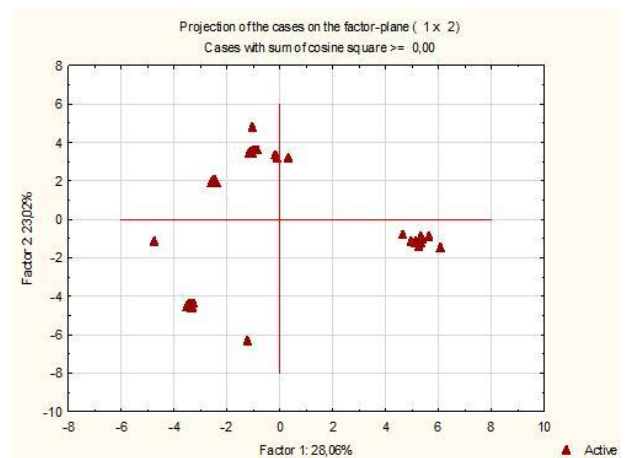


Рисунок 4Б – Диаграмма проекций образцов после нормализации и извлечения корня четвертой степени

Приложение В

Коэффициенты корреляции Пирсона и Евклидовы расстояния

Таблица – В1 Евклидовы расстояния

	E51	S15-1	S15-2	S15-3	S14-2	S14-3	E39-1	E25	E47	E36	S26	S13-1	S13-2	S13-3	S13-4	S13-5	S13-6	E39-2	E40-1	E40-2
E51	0,00	0,06	0,07	0,03	0,10	0,07	0,77	0,70	0,69	0,70	0,58	1,12	1,12	1,11	1,12	1,12	1,14	0,75	0,76	0,77
S15-1	0,06	0,00	0,03	0,07	0,12	0,09	0,77	0,70	0,69	0,70	0,59	1,12	1,12	1,11	1,12	1,12	1,14	0,76	0,77	0,77
S15-2	0,07	0,03	0,00	0,08	0,10	0,08	0,79	0,72	0,71	0,72	0,61	1,14	1,14	1,13	1,14	1,14	1,15	0,78	0,79	0,79
S15-3	0,03	0,07	0,08	0,00	0,09	0,07	0,77	0,70	0,70	0,71	0,60	1,13	1,13	1,11	1,13	1,13	1,14	0,76	0,77	0,77
S14-2	0,10	0,12	0,10	0,09	0,00	0,03	0,84	0,77	0,77	0,78	0,67	1,18	1,18	1,16	1,17	1,18	1,19	0,83	0,84	0,85
S14-3	0,07	0,09	0,08	0,07	0,03	0,00	0,82	0,75	0,74	0,75	0,64	1,16	1,16	1,14	1,15	1,16	1,17	0,81	0,81	0,82
E39-1	0,77	0,77	0,79	0,77	0,84	0,82	0,00	0,43	0,41	0,43	0,43	0,87	0,87	0,85	0,86	0,87	0,88	0,05	0,01	0,03
E25	0,70	0,70	0,72	0,70	0,77	0,75	0,43	0,00	0,32	0,18	0,38	0,92	0,92	0,91	0,92	0,93	0,94	0,41	0,43	0,44
E47	0,69	0,69	0,71	0,70	0,77	0,74	0,41	0,32	0,00	0,26	0,34	0,90	0,90	0,89	0,90	0,90	0,92	0,39	0,41	0,42
E36	0,70	0,70	0,72	0,71	0,78	0,75	0,43	0,18	0,26	0,00	0,36	0,94	0,94	0,92	0,93	0,94	0,95	0,41	0,43	0,44
S26	0,58	0,59	0,61	0,60	0,67	0,64	0,43	0,38	0,34	0,36	0,00	0,91	0,91	0,90	0,91	0,91	0,93	0,40	0,42	0,43
S13-1	1,12	1,12	1,14	1,13	1,18	1,16	0,87	0,92	0,90	0,94	0,91	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,86	0,86	0,86
S13-2	1,12	1,12	1,14	1,13	1,18	1,16	0,87	0,92	0,90	0,94	0,91	0,00	0,00	0,02	0,01	0,00	0,02	0,86	0,86	0,86
S13-3	1,11	1,11	1,13	1,11	1,16	1,14	0,85	0,91	0,89	0,92	0,90	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,05	0,85	0,84	0,84
S13-4	1,12	1,12	1,14	1,13	1,17	1,15	0,86	0,92	0,90	0,93	0,91	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,03	0,86	0,86	0,85
S13-5	1,12	1,12	1,14	1,13	1,18	1,16	0,87	0,93	0,90	0,94	0,91	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,86	0,86	0,86
S13-6	1,14	1,14	1,15	1,14	1,19	1,17	0,88	0,94	0,92	0,95	0,93	0,02	0,02	0,05	0,03	0,02	0,00	0,88	0,87	0,87
E39-2	0,75	0,76	0,78	0,76	0,83	0,81	0,05	0,41	0,39	0,41	0,40	0,86	0,86	0,85	0,86	0,86	0,88	0,00	0,05	0,07
E40-1	0,76	0,77	0,79	0,77	0,84	0,81	0,01	0,43	0,41	0,43	0,42	0,86	0,86	0,84	0,86	0,86	0,87	0,05	0,00	0,02
E40-2	0,77	0,77	0,79	0,77	0,85	0,82	0,03	0,44	0,42	0,44	0,43	0,86	0,86	0,84	0,85	0,86	0,87	0,07	0,02	0,00

Таблица – В2 Коэффициенты корреляции Пирсона

	E51	S15-1	S15-2	S15-3	S14-2	S14-3	E39-1	E25	E47	E36	S26	S13-1	S13-2	S13-3	S13-4	S13-5	S13-6	E39-2	E40-1	E40-2
E51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,05	0,86	0,84	0,88	0,46	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,06	1,05	1,05
S15-1	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	1,05	0,85	0,85	0,87	0,47	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,06	1,05	1,05
S15-2	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	1,05	0,84	0,84	0,87	0,47	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,06	1,05	1,05
S15-3	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	1,03	0,84	0,85	0,88	0,47	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,05	1,03	1,03
S14-2	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	1,05	0,85	0,85	0,88	0,47	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,06	1,05	1,05
S14-3	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	1,05	0,85	0,85	0,88	0,47	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,06	1,05	1,05
E39-1	1,05	1,05	1,05	1,03	1,05	1,05	0,00	1,01	0,96	1,07	1,12	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79	0,01	0,00	0,00
E25	0,86	0,85	0,84	0,84	0,85	0,85	1,01	0,00	0,67	0,22	1,01	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,01	1,02	1,03
E47	0,84	0,85	0,84	0,85	0,85	0,85	0,96	0,67	0,00	0,46	0,90	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,96	0,96	0,96
E36	0,88	0,87	0,87	0,88	0,88	0,88	1,07	0,22	0,46	0,00	0,98	1,09	1,09	1,09	1,09	1,09	1,09	1,06	1,07	1,08
S26	0,46	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47	1,12	1,01	0,90	0,98	0,00	1,03	1,03	1,02	1,03	1,03	1,03	1,13	1,12	1,12
S13-1	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	0,79	1,02	0,95	1,09	1,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,77	0,76
S13-2	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	0,79	1,02	0,95	1,09	1,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,77	0,76
S13-3	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	0,79	1,02	0,95	1,09	1,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,77	0,76
S13-4	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	0,79	1,02	0,95	1,09	1,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,77	0,76
S13-5	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	0,79	1,02	0,95	1,09	1,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,77	0,76
S13-6	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	0,79	1,02	0,95	1,09	1,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,77	0,76
E39-2	1,06	1,06	1,06	1,05	1,06	1,06	0,01	1,01	0,96	1,06	1,13	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79	0,00	0,01	0,02
E40-1	1,05	1,05	1,05	1,03	1,05	1,05	0,00	1,02	0,96	1,07	1,12	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,01	0,00	0,00
E40-2	1,05	1,05	1,05	1,03	1,05	1,05	0,00	1,03	0,96	1,08	1,12	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,02	0,00	0,00

Таблица – В3 Прямоугольная метрика (Расстояния городских кварталов)

	E51	S15-1	S15-2	S15-3	S14-2	S14-3	E39-1	E25	E47	E36	S26	S13-1	S13-2	S13-3	S13-4	S13-5	S13-6	E39-2	E40-1	E40-2
E51	0,00	0,20	0,26	0,14	0,30	0,25	1,66	1,56	1,60	1,59	1,26	1,90	1,89	1,89	1,90	1,90	1,91	1,64	1,66	1,66
S15-1	0,20	0,00	0,11	0,23	0,34	0,30	1,71	1,60	1,57	1,60	1,26	1,92	1,92	1,92	1,92	1,93	1,93	1,71	1,71	1,71
S15-2	0,26	0,11	0,00	0,21	0,29	0,26	1,73	1,63	1,58	1,63	1,32	1,94	1,94	1,93	1,94	1,94	1,95	1,73	1,73	1,74
S15-3	0,14	0,23	0,21	0,00	0,26	0,23	1,69	1,55	1,60	1,62	1,34	1,90	1,89	1,89	1,89	1,90	1,90	1,67	1,69	1,69
S14-2	0,30	0,34	0,29	0,26	0,00	0,09	1,81	1,68	1,71	1,72	1,48	1,94	1,94	1,94	1,94	1,94	1,95	1,80	1,81	1,82
S14-3	0,25	0,30	0,26	0,23	0,09	0,00	1,78	1,65	1,69	1,69	1,44	1,93	1,93	1,93	1,93	1,93	1,94	1,76	1,78	1,78
E39-1	1,66	1,71	1,73	1,69	1,81	1,78	0,00	1,41	1,42	1,45	1,57	1,76	1,76	1,75	1,76	1,76	1,76	0,14	0,04	0,07
E25	1,56	1,60	1,63	1,55	1,68	1,65	1,41	0,00	1,17	0,76	1,46	1,88	1,87	1,87	1,87	1,88	1,88	1,38	1,42	1,44
E47	1,60	1,57	1,58	1,60	1,71	1,69	1,42	1,17	0,00	0,92	1,40	1,88	1,87	1,87	1,87	1,88	1,88	1,41	1,42	1,43
E36	1,59	1,60	1,63	1,62	1,72	1,69	1,45	0,76	0,92	0,00	1,32	1,95	1,94	1,94	1,94	1,94	1,95	1,40	1,46	1,48
S26	1,26	1,26	1,32	1,34	1,48	1,44	1,57	1,46	1,40	1,32	0,00	1,79	1,78	1,78	1,78	1,79	1,79	1,54	1,57	1,58
S13-1	1,90	1,92	1,94	1,90	1,94	1,93	1,76	1,88	1,88	1,95	1,79	0,00	0,01	0,04	0,01	0,01	0,04	1,77	1,75	1,74
S13-2	1,89	1,92	1,94	1,89	1,94	1,93	1,76	1,87	1,87	1,94	1,78	0,01	0,00	0,04	0,01	0,01	0,04	1,77	1,75	1,74
S13-3	1,89	1,92	1,93	1,89	1,94	1,93	1,75	1,87	1,87	1,94	1,78	0,04	0,04	0,00	0,03	0,04	0,07	1,76	1,74	1,73
S13-4	1,90	1,92	1,94	1,89	1,94	1,93	1,76	1,87	1,87	1,94	1,78	0,01	0,01	0,03	0,00	0,01	0,04	1,77	1,74	1,73
S13-5	1,90	1,93	1,94	1,90	1,94	1,93	1,76	1,88	1,88	1,94	1,79	0,01	0,01	0,04	0,01	0,00	0,04	1,77	1,75	1,74
S13-6	1,91	1,93	1,95	1,90	1,95	1,94	1,76	1,88	1,88	1,95	1,79	0,04	0,04	0,07	0,04	0,04	0,00	1,77	1,75	1,74
E39-2	1,64	1,71	1,73	1,67	1,80	1,76	0,14	1,38	1,41	1,40	1,54	1,77	1,77	1,76	1,77	1,77	1,77	0,00	0,15	0,19
E40-1	1,66	1,71	1,73	1,69	1,81	1,78	0,04	1,42	1,42	1,46	1,57	1,75	1,75	1,74	1,74	1,75	1,75	0,15	0,00	0,07
E40-2	1,66	1,71	1,74	1,69	1,82	1,78	0,07	1,44	1,43	1,48	1,58	1,74	1,74	1,73	1,73	1,74	1,74	0,19	0,07	0,00

Таблица – В4 Дистанции Чебышёва

	E51	S15-1	S15-2	S15-3	S14-2	S14-3	E39-1	E25	E47	E36	S26	S13-1	S13-2	S13-3	S13-4	S13-5	S13-6	E39-2	E40-1	E40-2
E51	0,00	0,04	0,05	0,01	0,08	0,05	0,68	0,62	0,63	0,64	0,54	0,88	0,88	0,86	0,88	0,88	0,90	0,68	0,68	0,68
S15-1	0,04	0,00	0,03	0,04	0,08	0,06	0,68	0,63	0,63	0,64	0,54	0,88	0,88	0,86	0,88	0,88	0,90	0,69	0,68	0,68
S15-2	0,05	0,03	0,00	0,05	0,06	0,06	0,71	0,65	0,65	0,66	0,57	0,88	0,88	0,86	0,88	0,88	0,90	0,71	0,71	0,71
S15-3	0,01	0,04	0,05	0,00	0,07	0,04	0,69	0,63	0,63	0,64	0,55	0,88	0,88	0,86	0,88	0,88	0,90	0,69	0,69	0,69
S14-2	0,08	0,08	0,06	0,07	0,00	0,03	0,76	0,71	0,71	0,72	0,62	0,88	0,88	0,86	0,88	0,88	0,90	0,77	0,76	0,76
S14-3	0,05	0,06	0,06	0,04	0,03	0,00	0,73	0,68	0,68	0,69	0,59	0,88	0,88	0,86	0,88	0,88	0,90	0,74	0,73	0,74
E39-1	0,68	0,68	0,71	0,69	0,76	0,73	0,00	0,24	0,25	0,26	0,25	0,79	0,79	0,77	0,79	0,79	0,81	0,05	0,01	0,01
E25	0,62	0,63	0,65	0,63	0,71	0,68	0,24	0,00	0,19	0,11	0,22	0,86	0,86	0,85	0,86	0,87	0,88	0,20	0,24	0,25
E47	0,63	0,63	0,65	0,63	0,71	0,68	0,25	0,19	0,00	0,16	0,17	0,85	0,85	0,83	0,84	0,85	0,86	0,20	0,24	0,26
E36	0,64	0,64	0,66	0,64	0,72	0,69	0,26	0,11	0,16	0,00	0,18	0,88	0,88	0,87	0,88	0,88	0,90	0,21	0,25	0,27
S26	0,54	0,54	0,57	0,55	0,62	0,59	0,25	0,22	0,17	0,18	0,00	0,87	0,87	0,85	0,87	0,87	0,89	0,20	0,24	0,26
S13-1	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,79	0,86	0,85	0,88	0,87	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,80	0,79	0,78
S13-2	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,79	0,86	0,85	0,88	0,87	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,80	0,79	0,78
S13-3	0,86	0,86	0,86	0,86	0,86	0,86	0,77	0,85	0,83	0,87	0,85	0,02	0,02	0,00	0,01	0,02	0,04	0,78	0,77	0,76
S13-4	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,79	0,86	0,84	0,88	0,87	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,02	0,80	0,78	0,78
S13-5	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,79	0,87	0,85	0,88	0,87	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,80	0,79	0,78
S13-6	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,81	0,88	0,86	0,90	0,89	0,02	0,02	0,04	0,02	0,02	0,00	0,82	0,80	0,80
E39-2	0,68	0,69	0,71	0,69	0,77	0,74	0,05	0,20	0,20	0,21	0,20	0,80	0,80	0,78	0,80	0,80	0,82	0,00	0,04	0,06
E40-1	0,68	0,68	0,71	0,69	0,76	0,73	0,01	0,24	0,24	0,25	0,24	0,79	0,79	0,77	0,78	0,79	0,80	0,04	0,00	0,02
E40-2	0,68	0,68	0,71	0,69	0,76	0,74	0,01	0,25	0,26	0,27	0,26	0,78	0,78	0,76	0,78	0,78	0,80	0,06	0,02	0,00