Chem. Listy *116*, 592−598 (2022) Referát

STANOVENÍ SYNTETICKÝCH KATHINONŮ V BIOLOGICKÝCH VZORCÍCH MODERNÍMI SEPARAČNÍMI A ELEKTROCHEMICKÝMI METODAMI

Článek je věnován 70. výročí založení Vysoké školy chemicko-technologické v Praze.

Eva Pospíšilová a Tatiana V. Shishkanova

Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
pospisae@vscht.cz

Došlo 19.1.22, přijato 23.5.22.

Klíčová slova: syntetické kathinony, biologické vzorky, separace, elektrochemie

https://doi.org/10.54779/chl20220592

Obsah

1. Úvod
2. Struktura a účinky syntetických kathinonů
3. Analýza syntetických kathinonů
   3.1. Separační metody
   3.2. Elektroanalytické metody
4. Závěr

1. Úvod

Nové psychoaktivní látky (NPS, New Psychoactive Substances), mnohdy také nazývané „legální opojení“, se v posledních letech těší velké oblibě. Tyto látky napodobují účinky již známých zakázaných drog, ale často nejsou zařazeny na seznam zakázaných látek, třebaže jejich užívání může vyvolat závažné zdravotní problémy[1]. Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) dělí NPS do jedenácti skupin, z nichž nejpočetnější jsou syntetické kanobinoidy, syntetické kathinony a fenylethylaminy. V roce 2015 představovaly syntetické kathinony 33 % ze všech NPS zachycených v Evropě. Rychlé šíření syntetických kathinonů hlavně přes internetové obchody[2] je zapříčiněno především nedostatečně propracovanou legislativou a poměrně snadnou modifikací výchozí struktury kathinonu. Mezi nejpoužívanější techniky k analýze syntetických kathinonů patří kapalinová a plynová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií[3]. Ačkoli jsou tyto metody velmi citlivé a selektivní, hlavními nevýhodami jsou jejich časová náročnost, cena a obtížná aplikace mimo laboratoř. Tato práce shrnuje strukturu a účinky syntetických kathinonů spolu s možnostmi detekce syntetických kathinonů v různých biologických matricích.

2. Struktura a účinky syntetických kathinonů

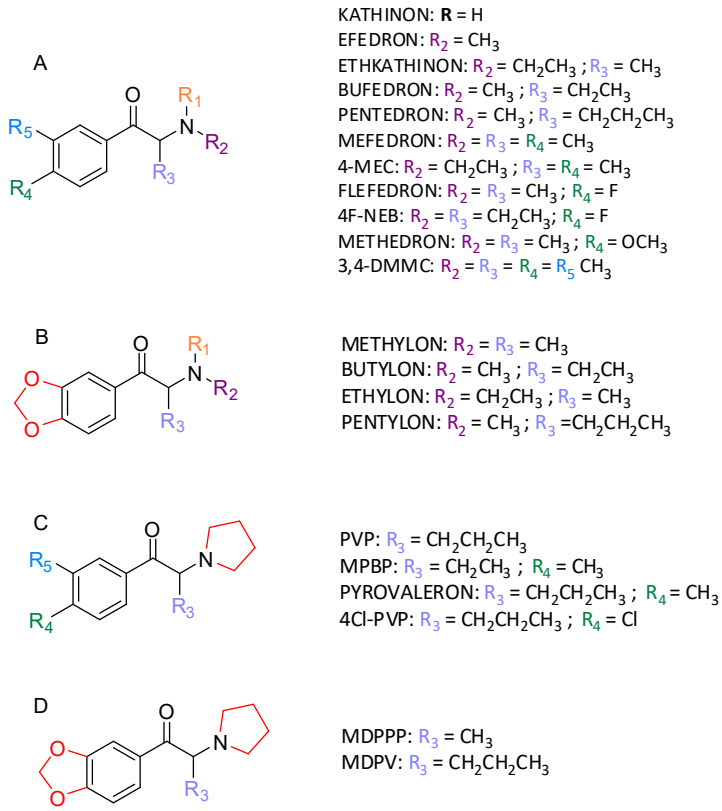
Syntetické kathinony vznikají modifikací kathinonu ((*S*)-2-amino-1-fenyl-propan-1-on, viz obr. 1A), který se přirozeně nachází v rostlině Kata jedlá. Struktura kathinonu může být modifikována přes aminoskupinu (R1, R2), alkylový řetězec (R3) či aromatický kruh (R4, R5) na syntetické kathinony. V roce 2019 EMCDDA monitorovala na trhu s drogami celkem 138 různých syntetických kathinonů[4]. Obecně lze syntetické kathinony rozdělit do čtyř skupin. Do první skupiny řadíme kathinony vznikající N-alkylací nebo substitucí na benzenu (obr. 1A: ethkathinon, efedron nebo mefedron). Druhá skupina obsahuje kathinony, kde je na benzenové jádro vázán methylendioxy-substiuent (obr. 1B: methylon). Kathinony z této skupiny se svou strukturou i účinky nejvíce podobají 3,4-methylendioxymetamfetaminu (MDMA) neboli extázi. Kathinony ze třetí skupiny, ty se v roce 2018 nejčastěji vyskytovaly na trhu s „legálním opojením“, na rozdíl od předchozích skupin obsahují *N*-pyrrolidinylový substituent (obr. 1C). Do čtvrté skupiny řadíme kathinony, jejichž sktruktura obsahuje jak methylendioxy-, tak *N*-pyrrolidinylový substituent (obr. 1D)[5].

Užívání syntetických kathinonů je spojeno s pozitivními stimulačními účinky, které však mohou být rychle vystřídány celou řadou negativních, jako je například úzkost, paranoia nebo psychóza[6]. Stimulační efekt syntetických kathinonů je způsoben mechanismem jejich působení. Interagují totiž s membránovými transportéry monoaminů. Vystupují buď jako substráty, kdy narušují ukládání neurotransmiterů a stimulují jejich další uvolňování, anebo jako blokátory, kdy zabraňují zpětnému vychytávání neurotransmiterů. V důsledku se zvyšuje koncentrace monoaminů v synaptické štěrbině a postsynaptické receptory jsou hyperstimulovány. Na rozdíl od kathinonu jsou syntetické kathinony více propouštěny přes hemoencefalitickou bariéru[7,8], což může způsobit závažné nežádoucí účinky, obzvláště pak v kombinaci s jinými NPS a alkoholem. I to je důvodem, proč je třeba mít k dispozici metody, které umožní monitorovaní syntetických kathinonů individuálně i ve směsích, nezávisle na původu vzorků. Dále jsou proto diskutovány analytické metody využitelné k detekci syntetických kathinonů s důrazem na stanovení v biologických vzorcích v laboratoři i mimo ni.

3. Analýza syntetických kathinonů

3.1. Separační metody

Separační techniky, především ve spojení s hmotnostní spektrometrií, jsou vhodné pro analýzu vzor-



Obr. 1. **Strukturní vzorce syntetických kathinonů**

ků se složitou matricí[3]. V této kapitole budou uvedeny separační metody, které byly v posledních letech využity pro analýzu syntetických kathinonů v různých biologických vzorcích.

V roce 2012 se Cosbey a spol.[9] zaměřili na detekci mefedronu ve vzorcích krve získané od účastníků dopravních nehod nebo od zemřelých (celkem bylo analyzováno asi 300 vzorků, mefedron byl detegován přibližně v 15 % případů). Mefedron byl nejprve ze vzorků krve izolován metodou extrakce kapalina-kapalina (LLE, liquid-liquid extraction), pak následovala chromatografická separace (LC) a detekce pomocí hmotnostní spektrometrie (MS). Limit detekce (LOD) mefedronu v krvi byl stanoven na 1 ng ml^{-1}. Koncentrace mefedronu v krvi účastníků dopravních nehod se pohybovala do 740 ng ml^{-1} (průměr byl stanoven na 210 ng ml^{-1}). Ve dvou případech byla přítomnost mefedronu v krvi spojena s fatální intoxikací mefedronenem (1930 a 2100 ng ml^{-1}). Velkým přínosem pro stanovení syntetických kathinonů byla práce[10], která prezentovala výsledky analýzy krve, plasmy, moči nebo mozkomíšního moku na přítomnost syntetických kathinonů, které se v té době vyskytovaly mezi uživateli drog. Jednalo se o methylendioxypyrovaleron (MDPV), methylon, pentylon, methedron, pyrovaleron a pyrrolidinopentiofenon (PVP). Stejně jako v práci[9] byla k izolaci syntetických kathinonů použita extrakce následovaná HPLC s MS detekcí. Celkem bylo analyzováno 32 vzorků, z toho 9 vzorků bylo odebráno od účastníků dopravních nehod nebo jiných trestných činů a 23 vzorků bylo odebráno *post mortem*. V případě účastníků dopravních nehod nebo jiných trestních činů byla koncentrace MDPV ve vzorcích krve v rozmezí 6–368 ng ml^{-1}. V případech, kdy došlo k úmrtí, byla koncentrace MDPV vyšší (10–640 ng ml^{-1}). Jelikož čtyři z úmrtí byly v důsledku sebevraždy, dá se spekulovat o tom, zda právě užití syntetických kathinonů zvyšuje u uživatelů sklony k sebevraždě.

Dalším stanoveným syntetickým kathinonem byl 3,4-dimethylmetkathinon (3,4-DMMC)[11]. V tomto případě byly analyzovány vzorky moči a krve získané od zemřelého s podezřením na předávkování. V prvním kroku byl 3,4-DMMC ze vzorku extrahován pomocí soupravy QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe) a získaný supernatant byl vstříknut na HPLC kolonu. Ve standardních vzorcích krve a moči byl LOD pro 3,4-DMMC 1,03 a 1,37 ng ml^{-1}. Ve vzorcích krve a moči zemřelého byl nalezen 3,4-DMMC o koncentraci 27 000 a 7600 ng ml^{-1} spolu s jeho metabolity.

Jelikož se syntetické kathinony užívají především orální či intranazální cestou, sliny jsou také vhodnou matricí k jejich sledování. Odběr slin je plně neinvazivní a může ho provést i nekvalifikovaný pracovník. Skupina de Castra a spol.[12] vyvinula a validovala metodu k detekci šesti syntetických kathinonů (methedron, methylon, mefedron, MDPV, flefedron a 4-fluoromethamfetamin) a dvou piperizinů ve vzorcích slin zajištěných španělskou policií během silničních kontrol. Syntetické kathinony vyextrahované na pevnou fázi byly separovány na chromatografické koloně s reverzní fází a detegovány pomocí MS s LOD mezi 0,025 a 0,1 ng ml^{-1}. Dva z deseti analyzovaných vzorků slin byly pozitivní buď na syntetický kathinon nebo piperazin.

V roce 2017 pokračovali Williams a spol.[13] ve validaci metody pro detekci celkem 32 syntetických stimulantů a halucinogenních drog ve 12 vzorcích slin. Ke zředěnému vzorku slin byl přidán acetonitril, ten vysrážel proteiny, které se ve slinách nacházejí, a umožnil tak jejich odstranění centrifugací. Výhodou této metody oproti výše zmíněným je potřeba pouze malého množství vzorku (100 µl) a zkrácení celkové doby analýzy na 13 min. Třináct ze stanovovaných látek byly kathinony. LOD, nezávisle na druhu analyzovaného kathinonu, byl 1 ng ml^{-1}.

K detekci syntetických kathinonů (konkrétně mefedronu, methylonu, butylonu, ethylonu, pentylonu a MDPV) v moči byla využita plynová chromatografie (GC)[14]. K usnadnění separace, zlepšení podmínek detekce a snížení LOD byly syntetické kathinony (kromě MDPV) nejprve derivatizovány ve směsi kyseliny heptafluorbutylové a ethylacetátu, poté byly extrahovány z moči na pevnou fázi. LOD pro derivatizované syntetické kathinony byl 5 ng ml^{-1}, pro MDPV pak 20 ng ml^{-1}.

V lidském organismu se syntetické kathinony rychle metabolizují, v těchto případech je třeba zaměřit se na detekci metabolitů. Touto cestou se vydali Uralets a spol.[15], kteří stanovili celkem 16 syntetických kathinonů ve vzorcích lidské moči metodou GC-MS s důrazem na objasnění jejich metabolismu. Po izolaci syntetických kathinonů z biologické matrice osvědčenou LLE následovala derivatizace, a to anhydridem kyseliny trifluoroctové v ethylacetátu při 65 °C po dobu 15 min. Bylo zjištěno, že nejčastěji se v analyzovaných vzorcích lidské moči vyskytoval PVP, dále pak MDPV, pentedron a methylon. Velký počet vzorků (bylo analyzováno celkem 34 561 vzorků moči) dovolil určit struktury metabolitů kathinonů. Nalezené kathinony byly rozděleny do tří skupin podle metabolických drah. Toto rozdělení může pomoci při identifikaci původně užité drogy.

Další matrice, kde se mohou nacházet kathinony, jsou vlasy. V roce 2012 Martin a spol.[16] jako jedni z prvních stanovovali mefedron ve vlasech získaných od 67 uživatelů NPS. Ve třinácti vzorcích byl detegován mefedron v rozsahu koncentrací mezi 0,2 a 312 ng g^{-1}. Tato koncentrace je například ve srovnání se vzorky slin nižší, nicméně hlavní výhodou analýzy vlasů je možnost odhalit dlouhodobé užívání syntetických kathinonů.

Ve srovnání s plynovou a kapalinovou chromatografií je možné pomocí superkritické fluidní chromatografie (SFC) dosáhnout nižších hodnot LOD. Například při stanovení bufedronu pomocí SFC byl LOD snížen na 13,6 ng ml^{-1}, kdežto LOD pro klasické chromatografické separace je vyšší (5770 ng ml^{-1} pro GC a 81 ng ml^{-1} pro LC)[17]. Mimo poklesu LOD, SFC umožňuje i výrazné zkrácení doby analýzy. To dokazuje práce[18], kdy separace 11 syntetických kathinonů a čtyř fenylethylaminů trvala pouze 1,6 minuty.

Vysoké rozlišení spolu s nízkými LOD činí kapilární elektroforézu populární metodou pro forenzní analýzu[19]. Mimo klasického uspořádání, které má hlavně laboratorní využití, se pro analýzu NPS dá aplikovat elektroforéza na mikročipu. Lloyd a spol.[20] využili tuto metodu v kombinaci s fluorescenčním detektorem k rychlému screeningu pěti derivátů syntetických kathinonů a jednoho derivátu amfetaminu. Hlavním záměrem této práce bylo využít mikročip k monitorování syntetických kathinonů mimo laboratoř. Jelikož syntetické kathinony přirozeně nefluoreskují, bylo třeba použít derivatizační činidlo fluorescein-5-isothiokyanát (FITC). Ten se selektivně váže na primární nebo sekundární aminoskupinu syntetických kathinonů. Bylo testováno celkem 10 druhů tablet, které byly dříve zabaveny policií a získány od ESR (Institute of Environmental Science and Research). Devět z deseti tablet obsahovaly 4-methylethkathinon (4-MEC). Pouze jedna z nich obsahovala 4-MEC bez jakýchkoliv přísad. Ostatní tablety obsahovaly směs dvou nebo tří syntetických kathinonů.

Přehled LOD jednotlivých separačních metod na příkladu stanovení mefedronu v různých biologických matricích je uveden v tab. I. Mefedron se poprvé objevil na trhu s NPS již v roce 2007 a ve většině evropských zemí byl zařazen na seznam kontrolovaných látek mezi roky 2010 a 2012. Přesto dodnes zůstává mezi uživateli NPS velmi populární, a to především jako náhrada MDMA (cit.[21]). Koncentrace mefedronu v různých biologických matricích se po užití liší v závislosti na velikosti dávky a způsobu aplikace. Například je-li dávkováno 70 mg intranazálně, může být koncentrace mefedronu po jedné hodině v rozsahu 1091–14 525 ng ml^{-1} ve slinách a 2570,0 ng ml^{-1} v moči[22]. Vedle separačních metod byla popsána i aplikace elektroanalytické metody (square-wave voltametrie (SWV)), která dokonce poskytuje nižší LOD pro mefedron než GC-MS pro stejnou matrici.

3.2. Elektroanalytické metody

Elektrochemické metody mají velký potenciál pro oblast forenzní analýzy, a to především díky své citlivosti, nenáročné přípravě vzorků a možnosti využití senzorové technologie[33]. Řada elektrochemických skupin se zaměřila na vývoj nových elektrochemických metod a senzorů vhodných pro detekci jedů[34], výbušnin[35,36], povýstřelových zplodin[37,38] a právě i syntetických kathinonů[30,39–45]. Vzhledem k tomu, že jsou syntetické kathinony elektroaktivní, je možné pro jejich stanovení využít voltametrické metody.

Scheel a spol.[39] porovnali možnosti diferenční pulzní voltametrie (DPV) a SWV pro stanovení ethylonu na borem dopované diamantové elektrodě (BDDE). Výhodou BDDE je jejich široké potenciálové okno umožňující stu-

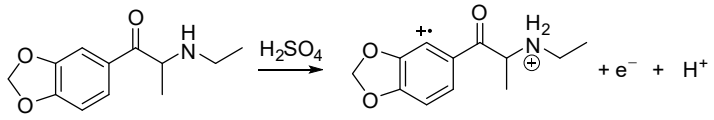
Tabulka I
Limity detekce získané při stanovení mefedronu v různých biologických matricích

Metoda stanovení	Matrice	Limit detekce [ng ml^{-1}]	Lit.
HPLC-MS/MS	sliny	0,1	12
UHPLC-MS/MS	sliny	1,0	23
UHPLC-MS/MS	sliny	1,0	13
DESI-HRMS.	sliny	50,0	24
LC-MS	krev	1,0	9
LC-MS/MS	krev	0,1	25
LC-MS/MS	krev	1,0	26
GC-MS	krev	5,0	27
LC-MS/MS	krev	0,05	28
GC-MS	krev a moč	1,0	29
SWV	plazma a moč	0,14	30
GC-MS	moč	25,0	31
LC–HRMS	moč	10,0	32
GC-MS	moč	5,0	14
GC-MS	vlasy	0,08 [a]	16

[a] ng mg^{-1}

dium katodických i anodických dějů, velmi nízká adsorpce látek na povrchu elektrody a biokompatibilita[46]. Po optimalizaci podmínek stanovení ethylonu byl v prostředí 0,5 M H_2SO_4 zaznamenán oxidační pík při potenciálu +1,37 V pro SWV a +1,31 V pro DPV. Pro objasnění mechanismu oxidace ethylonu byla provedena oxidace jeho strukturního analogu, MDMA (obr. 2). V případě DPV se jeden oxidační pík MDMA nacházel v oblasti potenciálu +1,3 V a mohl by tak interferovat při stanovení ethylonu ve směsi s MDMA. To bylo důvodem výběru SWV k stanovení ethylonu. LOD ethylonu činil 811,1 ng ml^{-1}. Mezi pomocné látky, které se vyskytují společně s ethylonem v reálných vzorcích, patří kyselina acetylsalicylová, kofein, kokain, fenacetin, lidokain a acetaminofen. Proto se autoři zaměřili na studium elektrochemických vlastností vyjmenovaných látek. Ukázalo se, že jedině kofein poskytuje elektrochemický signál v oblasti potenciálu oxidace ethylonu. Ten lze ale snadno odstranit úpravou vzorku před analýzou pomocí extrakce na pevnou fázi. Vzorky tablet získané v rámci policejního záchytu byly analyzovány na přítomnost ethylonu. HPLC byla vybrána jako srovnávací metoda k SWV. Na základě HPLC bylo potvrzeno, že všechny vzorky obsahovaly velké množství kofeinu. Po odstranění kofeinu bylo prokázáno, že tablety obsahovaly 3,9–9,3 mg ethylonu. Tyto hodnoty byly srovnatelné s hodnotami získanými HPLC.

Mimo klasických makro elektrod se pro forenzní účely čím dál častěji využívají tištěné elektrody. Hlavní výhodou jsou jejich malé rozměry a potřeba pouze malého množství vzorku (desítky až stovky mikrolitrů). Smith a spol.[40] jako jedni z prvních využili tištěné elektrody k elektrochemické detekci mefedronu a 4-MEC. Na začátku byly vybrané syntetické kathinony elektrochemicky redukovány na grafitové tištěné elektrodě (Gr-SPE, graphite screen printed electrode), která byla modifikována *in situ* rtutí nebo bismutem. Přítomnost rtuti nebo bismutu měla eliminovat interferenci pomocných látek, které se snadno oxidují. Ukázalo se ale, že tato modifikace neumožnila výrazně zlepšit elektrochemický signál ve srovnání s nemodifikovanou Gr-SPE. Na rozdíl od makro elektrod na bázi skelného uhlíku a BDDE byla proudová odezva získaná na Gr-SPE vyšší, a tak byly další měření prováděny na Gr-SPE. CV voltamogramy poskytly charakteristické redukční píky pro mefedron a 4-MEC při potenciálu –1,0 V a –1,4 V. Se zvyšujícím se pH se píky posouvaly směrem k záporným potenciálům. Proto



Obr. 2. **Mechanismus oxidace ethylonu**

byl jako optimální vybrán acetátový pufr o pH 4,3. LOD pro mefedron (11 800 ng ml^{-1}) a 4-MEC (11 600 ng ml^{-1}) byly srovnatelné. Pomocné látky se často přidávají do směsí NPS k zesílení jejich účinku. Z výsledků dostupných studií vyplývá, že vedle kofeinu a dalších již zmíněných pomocných látek se ve směsích syntetických kathinonů může objevovat i benzokain[47]. Proto Smith a spol. testovali interferenci právě kofeinu a benzokainu při stanovení mefedronu a 4-MEC. Bylo zjištěno, že kofein interferuje se stanovením vybraných syntetických kathinonů jen málo, ale naopak interference benzokainu je znatelná. Tuto skutečnost však pomohlo vyřešit provedení měření ve vodném roztoku, kde se benzokain špatně rozpouští a může být tedy snadno odfiltrován. V přítomnosti pomocných látek se LOD pro mefedron zvýšil na 13 200 ng ml^{-1} a pro 4-MEC na 36 300 ng ml^{-1}.

Nemodifikovaná Gr-SPE byla použita pro stanovení MDPV, který je terciárním aminem[41]. CV poskytla tři ireverzibilní oxidační píky při potenciálu +0,6 V, +0,8 V a +1,0 V (*vs*. Ag/AgCl). Ukázalo se, že proces oxidace MDPV je kontrolován adsorpcí. Ke kvantifikaci byla zvolena metoda adsorpční rozpouštěcí diferenční pulsní voltametrie (AdSDPV, adsorptive stripping differential pulse voltammetry). Při potenciálu +0,6 V (*vs*. Ag/AgCl) bylo možné stanovit MDPV v lineárním koncentračním rozsahu od 440,5 do 27 530 ng ml^{-1}. Zároveň stanovení při potenciálu +0,6 V eliminovalo problém interference pomocných látek, jako je kofein nebo paracetamol. LOD byl 137,7 ng ml^{-1}. Interference jiných NPS, konkrétně mefedronu, methylonu a MDMA, rovněž nebyla potvrzena, jelikož žádná z testovaných NPS neposkytovala elektrochemický signál v oblasti potenciálu +0,6 V. Anodická předúprava Gr-SPE, kterou navrhli Schram a spol.[48] v roce 2021, umožnila selektivní stanovení pěti nejběžnějších syntetických kathinonů (konkrétně mefedronu, ethkathinonu, methylonu, butylonu a 4-chlor-α-pyrrolidinovalerofenonu (4Cl-PVP) ve směsi jiných elektroaktivních látek pomocí SWV.

Při voltametrickém stanovení může docházet ke ztrátě selektivity kvůli překryvu signálů jednotlivých látek. Jednou z možností, jak obejít tento problém, je modifikace pracovních elektrod, a to buď pomocí selektivního receptoru nebo jinak selektivního filmu. V roce 2018 Razavipanah a spol.[30] modifikovali povrch elektrody ze skelného uhlíku vrstvou molekulárně vtištěného polymeru (MIP, molecular imprinted polymer) pro selektivní stanovení mefedronu. MIP obsahoval také uhlíkové nanotrubice a nanočástice zlata. Uhlíkové nanotrubice zajišťovaly velký povrch, vysokou vodivost a chemickou stabilitu, nanočástice zlata pak speciální elektrické vlastnosti. Selektivita tohoto senzoru je založena na otisku mefedronu v polymerní matrici polytyraminu. Modifikace povrchu byla potvrzena CV v roztoku redoxního páru $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ a kvantifikace mefedronu byla provedena SWV. Modifikovaná elektroda vykazovala LOD 0,142 ng ml^{-1} a výrazné zvýšení selektivity k mefedronu vůči potenciálním interferentům (kyselina askorbová, dopamin a kyselina močová), které se často vyskytují v tělních tekutinách. Mefedron dodnes zůstává mezi uživateli NPS velmi populární a stanovení mefedronu v různých biologických matricích má tedy velký význam. MIP modifikovaná elektroda byla tedy využita pro stanovení mefedronu o koncentraci 0,53–1,77 ng ml^{-1} ve vzorcích moči a plazmy. Přímé elektrochemické stanovení mefedronu v biologických matricích poskytovalo LOD srovnatelný s LOD separačních metod (viz tab. I). V dalších studiích byla technika přípravy a modifikace elektrod MIP rozvinuta a aplikována k stanovení methylonu (LOD 230,0 ng ml^{-1})[42] a MDPV (LOD 495,6 ng ml^{-1})[43].

Syntetické kathinony ve formě soli lze stanovovat potenciometricky s iontově-selektivními elektrodami (ISE). Touto cestou se vydala elektrochemická skupina na VŠCHT Praha[44], která navrhla pro potenciometrické stanovení syntetických kathinonů ISE na bázi kalix[4]arenu. Po optimalizaci obsahu kalix[4]arenu v iontově selektivní membráně bylo provedeno stanovení bufedronu o koncentraci $44 \cdot 10^3$ ng ml^{-1} v modelových vzorcích. Bufedron (MABP) se na trhu s drogami poprvé objevil v polovině roku 2010, poté co byl mefedron legislativně omezen[49]. Selektivita připravené ISE vůči bufedronu byla potvrzena při jeho stanovení ve směsi syntetických kathinonů (methylon, 4F-NEB a MDPPP) a NPS z řady primárních aminů (MDAI, 2-AI, DOI a DOB). Fakt, že obsah kalix[4]arenu ovlivňuje selektivitu ISE, byl použit v další práci stejné skupiny autorů[45]. Bylo zjištěno, že membrána s nejnižším obsahem kalix[4]arenu (1 hm.%) nejvíce rozlišovala mezi sekundárními aminy ze skupiny syntetických kathinonů (konkrétně MABP, 4F-NEB a methylon). Proto byla posléze membrána s 1 hm.% kalix[4]arenu využita k stanovení 4F-NEB a MABP ve slinách o koncentraci $29{,}6 \cdot 10^3$ a $21{,}0 \cdot 10^3$ ng ml^{-1}. Kromě toho bylo sestaveno senzorové pole ze čtyř ISE. Tři elektrody se lišily obsahem kalix[4]arenu v membráně (1 hm.%, 5 hm.% a 10 hm.% kalix[4]arenu) a jedna elektroda byla na bázi kationtoměniče (tetrafenyloborátu sodného). Zpracování potenciometrických dat pomocí analýzy hlavních komponent dovolilo rozdělit syntetické kathinony dle jejich struktury. Kombinace těchto metod umožnila a) rozlišit jednotlivé syntetické kathinony v modelových vzorcích a b) odlišit vzorky slin před a po přidání bufedronu. V rámci této studie byly analyzovány čtyři vzorky slin (získané od mladé ženy a muže a ženy a muže ve středním věku). Pohlaví, věk a životospráva je třeba brát v úvahu při analýze těchto vzorků.

4. Závěr

Syntetické kathinony se za poslední léta těší stále větší popularitě u uživatelů rekreačních drog, hlavně díky jejich nedostatečnému omezení zákonem. Vzhledem k snadné modifikaci struktury kathinonu se na trhu s drogami objevuje mnoho různých syntetických kathinonů a je tedy třeba zaměřit se na vývoj metod, které umožní jejich rychlé stanovení. V současné době se k analýze syntetických kathinonů nejvíce využívají různé separační metody ve spojení s hmotnostní spektrometrií. Přestože jsou tyto metody velice selektivní a LOD jsou velmi nízké,

mimo laboratoř je lze využít pouze omezeně. Ukazuje se, že elektrochemické metody by mohly částečně laboratorní separační techniky nahradit, a to především vzhledem k jejich rychlosti, nenáročnosti a možnosti miniaturizace. Vývoj senzorů pracujících na elektrochemických principech může vést ke snadnější detekci syntetických kathinonů mimo laboratoř, což je vyhovující pro oblast forenzní analýzy.

Seznam zkratek

2-AI	2-aminoindan
3,4-DMMC	3,4-dimethylmetkathinon
4Cl-PVP	4-chlor-α-pyrrolidinovalerofenon
4F-NEB	1-(4-fluorfenyl)-2-(ethylamino)butan-1-on
4-MEC	4-methylethkathinon
AdSDPV	adsorpční rozpouštěcí diferenční pulsní voltametrie
BDDE	borem dopovaná diamantová elektroda
CV	cyklická voltametrie
DOB	1-(4-brom-2,5-dimethoxyfenyl)propan-2--ylamin
DOI	2,5-dimethoxy-4-jodamfetamin
DPV	diferenční pulzní voltametrie
EMCDDA	Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost
ESR	Institute of Environmental Science and Research
FITC	fluorescein-5-isothiokyanát
Gr-SPE	grafitová tištěná elektroda
ISE	iontově selektivní elektroda
LLE	extrakce kapalina-kapalina
LOD	limit detekce
MABP	bufedron
MDAI	5,6-methylendioxy-2-aminoindan
MDMA	3,4-methylendioxymetamfetamin
MDPPP	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-pyrrolidin-1--ylpropan-1-on
MDPV	methylendioxypyrovaleron
MIP	molekulárně vtištěný polymer
MPBP	1-(4-methylfenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1--butanon
NPS	nové psychoaktivní látky
PVP	pyrrolidinopentiofenon
SFC	superkritická fluidní chromatografie
SWV	square-wave voltametrie
TFMPP	1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-piperazin

LITERATURA

1. King L. A., Kicman A. T.: Drug Test. Anal. *3*, 401 (2011).
2. EMCDDA: *New psychoactive substances in Europe*. Publications Office of the European Union, Luxembourg 2015.
3. Couto R. A. S., Gonçalves L. M., Carvalho F., Rodrigues J. A., Rodrigues C. M. P., Quinaz M. B.: Crit. Rev. Anal. Chem. *48*, 372 (2018).
4. Soares J., Costa V. M., Bastos M. d. L., Carvalho F., Capela J. P.: Arch. Toxicol. *95*, 2895 (2021).
5. Majchrzak M., Celiński R., Kuś P., Kowalska T., Sajewicz M.: Forensic Toxicol. *36*, 33 (2018).
6. Karila L., Billieux J., Benyamina A., Lançon C., Cottencin O.: Brain Res. Bull. *126*, 61 (2016).
7. Prosser J. M., Nelson L. S.: J. Med. Toxicol. *8*, 33 (2012).
8. Simmler L., Buser T., Donzelli M., Schramm Y., Dieu L.-H., Huwyler J., Chaboz S., Hoener M., Liechti M.: Br. J. Pharmacol. *168*, 458 (2013).
9. Cosbey S. H., Peters K. L., Quinn A., Bentley A.: J. Anal. Toxicol. *37*, 74 (2013).
10. Marinetti L. J., Antonides H. M.: J. Anal. Toxicol. *37*, 135 (2013).
11. Usui K., Aramaki T., Hashiyada M., Hayashizaki Y., Funayama M.: Leg. Med. *16*, 222 (2014).
12. de Castro A., Lendoiro E., Fernández-Vega H., Steinmeyer S., López-Rivadulla M., Cruz A.: J. Chromatogr. A *1374*, 93 (2014).
13. Williams M., Martin J., Galettis P.: J. Anal. Toxicol. *41*, 659 (2017).
14. Hong W.-Y., Ko Y.-C., Lin M.-C., Wang P.-Y., Chen Y.-P., Chiueh L.-C., Shih D. Y.-C., Chou H.-K., Cheng H.-F.: J. Anal. Toxicol. *40*, 12 (2015).
15. Uralets V., Rana S., Morgan S., Ross W.: J. Anal. Toxicol. *38*, 233 (2014).
16. Martin M., Muller J. F., Turner K., Duez M., Cirimele V.: Forensic Sci. Int. *218*, 44 (2012).
17. Carnes S., O'Brien S., Szewczak A., Tremeau-Cayel L., Rowe W. F., McCord B., Lurie I. S.: J. Sep. Sci. *40*, 3545 (2017).
18. Pauk V., Žihlová V., Borovcová L., Havlíček V., Schug K., Lemr K.: J. Chromatogr. A *1423*, 169 (2015).
19. Anastos N., Barnett N. W., Lewis S. W.: Talanta *67*, 269 (2005).
20. Lloyd A., Russell M., Blanes L., Somerville R., Doble P., Roux C.: Forensic Sci. Int. *242*, 16 (2014).
21. Mead J., Parrott A.: Brain Res. *1735*, 146740 (2020).
22. Papaseit E., Olesti E., Pérez-Mañá C., Torrens M., Fonseca F., Grifell M., Ventura M., de la Torre R., Farré M.: Pharmaceuticals *14*, 100 (2021).
23. Miller B., Kim J., Concheiro M.: Forensic Sci. Int. *274*, 13 (2017).
24. Bianchi F., Agazzi S., Riboni N., Erdal N., Hakkarainen M., Ilag L. L., Anzillotti L., Andreoli R., Marezza F., Moroni F., Cecchi R., Careri M.: Talanta *202*, 136 (2019).
25. Vaiano F., Busardò F. P., Palumbo D., Kyriakou C., Fioravanti A., Catalani V., Mari F., Bertol E.: J. Pharm. Biomed. Anal. *129*, 441 (2016).
26. Lau T., Concheiro M., Cooper G.: J. Anal. Toxicol. *44*, 679 (2020).
27. Mohamed K. M.: J. Chromatogr. Sci. *55*, 784 (2017).
28. Czerwinska J., Parkin M. C., Dargan P. I., George C., Kicman A. T., Abbate V.: Drug Test. Anal. *11*, 586 (2019).
29. Nisbet L. A., Wylie F. M., Logan B. K., Scott K. S.: J. Anal. Toxicol. *43*, 346 (2019).

30. Razavipanah I., Alipour E., Deiminiat B., Rounaghi G. H.: Biosens. Bioelectron. *119*, 163 (2018).
31. Alsenedi K. A., Morrison C.: Anal. Methods *10*, 1431 (2018).
32. Belsey S. L., Flanagan R. J.: J. Anal. Toxicol. *45*, 521 (2020).
33. Brown K., Dennany L., v knize: *Forensic Analytical Methods* (Paixão T. R. L. C., Salles M. O., Coltro W. K. T., ed.), kap. Electrochemical Devices for Forensic Chemical Sensing, str. 115. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 2019.
34. Ramdani O., Metters J. P., Figueiredo-Filho L. C. S., Fatibello-Filho O., Banks C. E.: Analyst *138*, 1053 (2013).
35. Shahdost-fard F., Roushani M.: Biosens. Bioelectron. *87*, 724 (2017).
36. Erickson J. S., Shriver-Lake L. C., Zabetakis D., Stenger D. A., Trammell S. A.: Sensors *17*, 1769 (2017).
37. Trejos T., Vander Pyl C., Menking-Hoggatt K., Alvarado A. L., Arroyo L. E.: Forensic Chem. *8*, 146 (2018).
38. Bandodkar A. J., O'Mahony A. M., Ramírez J., Samek I. A., Anderson S. M., Windmiller J. R., Wang J.: Analyst *138*, 5288 (2013).
39. Scheel G. L., de Oliveira F. M., de Oliveira L. L. G., Medeiros R. A., Nascentes C. C., Tarley C. R. T.: Sens. Actuators, B *259*, 1113 (2018).
40. Smith J. P., Metters J. P., Khreit O. I. G., Sutcliffe O. B., Banks C. E.: Anal. Chem. *86*, 9985 (2014).
41. Lima C. D., Couto R. A. S., Arantes L. C., Marinho P. A., Pimentel D. M., Quinaz M. B., da Silva R. A. B., Richter E. M., Barbosa S. L., dos Santos W. T. P.: Electrochim. Acta *354*, 136728 (2020).
42. Couto R. A. S., Coelho C., Mounssef B., Morais S. F. d. A., Lima C. D., dos Santos W. T. P., Carvalho F., Rodrigues C. M. P., Braga A. A. C., Gonçalves L. M., Quinaz M. B.: Nanomaterials *11*, 353 (2021).
43. Couto R. A. S., Mounssef B., Carvalho F., Rodrigues C. M. P., Braga A. A. C., Aldous L., Gonçalves L. M., Quinaz M. B.: Sens. Actuators, B *316*, 128133 (2020).
44. Shishkanova T. V., Vatrsková L., Spálovská D., Králík F., Cuřínová P., Winkler M., Budka J., Jurásek B., Kuchař M., Setnička V.: Forensic Toxicol. *38*, 70 (2020).
45. Shishkanova T. V., Pospíšilová E., Prokopec V.: Electroanalysis *34*, 1193 (2022).
46. Musilová J., Barek J., Pecková K.: Chem. Listy *103*, 469 (2009).
47. Musah R. A., Cody R. B., Domin M. A., Lesiak A. D., Dane A. J., Shepard J. R. E.: Forensic Sci. Int. *244*, 42 (2014).
48. Schram J., Parrilla M., Sleegers N., Van Durme F., van den Berg J., van Nuijs A. L. N., De Wael K.: Drug Test. Anal. *13*, 1282 (2021).
49. Zuba D., Adamowicz P., Byrska B.: Forensic Sci. Int. *227*, 15 (2013).

E. Pospíšilová and T. V. Shishkanova *(Department of Analytical Chemistry, University of Chemistry and Technology, Prague):* **Determination of Synthetic Cathinones in Biological Samples *via* Modern Separation and Electrochemical Methods**

Synthetic cathinones represent one of the main groups of new psychoactive substances. The variety and rapid distribution of the synthetic cathinones on the drug market can be explained by an easy modification of their structure and the insufficient legislation. This fact requires the development of new selective and effective analytical methods for monitoring the synthetic cathinone in biological samples. This report summarizes the current knowledge concerning the identification of synthetic cathinones, including their structure and effects. Separation methods are the most widely used techniques for the analysis of synthetic cathinones in biological samples. The development of the sensor systems based on electrochemical principles can be a great contribution for forensic analysis in the future.

Keywords: synthetic cathinones, biological samples, separation, electrochemistry

● Pospíšilová E., Shishkanova T. V.: Chem. Listy *116*, 592–598 (2022).
● https://doi.org/10.54779/chl20220592