

XÂY DỰNG PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DƯ LƯỢNG CÁC CHẤT VÔ CƠ TRONG NƯỚC THẢI TỪ QUY TRÌNH SẢN XUẤT KETAMIN BẰNG KỸ THUẬT PHỔ KHỐI NGUỒN PLASMA CẢM ỨNG (ICP-MS)

Đến tòa soạn 09-09-2022

Nguyễn Thị Thùy Linh, Phạm Thị Thanh Hà, Đặng Thị Ngọc Lan,
Vũ Ngân Bình, Trần Nguyên Hà*

Trường Đại học Dược Hà Nội

Trương Mạnh Cường, Nguyễn Xuân Trường

Viện Khoa học hình sự

Email: hatn@hup.edu.vn

SUMMARY

METHOD DEVELOPMENT FOR ANALYSIS OF INORGANIC ELEMENTS IN WASTEWATER FROM KETAMINE MANUFACTURE USING ICP-MS

During the synthesis of ketamine, some inorganic elements might be present in wastewater. The determination of these elements provides useful information for investigation of illegal manufacturing site of ketamine. In this study, an analytical method for simultaneous determination of 8 inorganic elements namely Br, I, P, Mn, Al, Pd, Zn, Cu at trace level using inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS). Validation results revealed high repeatability, good recovery (82.2 to 101.6%), good linearity (correlation coefficients of 0.996 – 1.000) within investigated range of 0.9 ppb to 55.5 ppb, and high sensitivity with limit of quantitation (LOQ) of 0.2 ppb to 16.0 ppb for element.

Keywords: Ketamin, inorganic, element, ICP-MS, wastewater.

1. MỞ ĐẦU

Ở Việt Nam, cùng với các loại ma túy tổng hợp khác như nhóm ATS, Ketamin (KET) được các đối tượng lạm dụng từ khá lâu [7]. Ban đầu, ketamin được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực y tế như một chất gây mê nhưng sau đó nhiều quốc gia đã xếp KET vào nhóm ma túy tổng hợp vì người lạm dụng sẽ có ảo giác, mất trí nhớ, giảm khả năng suy nghĩ, tổn thương hệ tiết niệu. Khi sử dụng kết hợp KET với rượu, bia và các thuốc khác có thể dẫn đến tử vong. Từ khoảng năm 2007 trở lại đây, tình hình mua bán và sản xuất bất hợp pháp KET tại Việt Nam ngày càng diễn biến phức tạp. Cuối năm 2018 và năm 2019, lực lượng chức năng đã bắt giữ một số vụ sản xuất quy mô lớn, thu hàng tấn dung môi, hoá

chất, thiết bị tại kho được giám định là các hóa chất thiết yếu dùng để sản xuất ma túy tổng hợp [1]. Để góp phần phát hiện các cơ sở sản xuất KET, cùng với các biện pháp an ninh nghiệp vụ thì việc xác định các hóa chất tham gia vào qui trình tổng hợp KET bị rò rỉ ra môi trường rất quan trọng. Bên cạnh việc phân tích hơi dung môi (*occluded solvent*) và các chất độn (*cutting agent*) bằng kỹ thuật sắc ký thì kỹ thuật phổ khối nguồn plasma cảm ứng (ICP-MS) phát hiện các chất vô cơ tham gia quá trình tổng hợp KET có mặt trong nước thải từ cơ sở nghi ngờ sản xuất sẽ cung cấp thêm cơ sở khoa học để khẳng định [3]. Từ 3 cơ chế tổng hợp KET phổ biến trên thế giới [4,6,8], chúng tôi nhận thấy các chất vô cơ Br, I, P, Mn, Al, Pd, Zn, Cu thường đóng vai trò

xúc tác nằm trong các hợp chất trung gian hoặc là tiền chất của quá trình tổng hợp. Một số chất vô cơ có vai trò rất quan trọng cần thiết trong quá trình tổng hợp và làm tăng độ tinh khiết của KET như Br, Al. Bên cạnh đó, các tài liệu công bố về phân tích đồng thời sự có mặt của các chất vô cơ trong phạm vi đối tượng này gần như không có. Vì vậy, từ các cơ chế này, phương pháp phân tích các nguyên tố vô cơ Br, I, P, Mn, Al, Pd, Zn, Cu bằng kỹ thuật ICP-MS cho phép phát hiện đồng thời lượng nhỏ với khoảng định lượng lớn các nguyên tố trên phù hợp với điều kiện thực tế môi trường biến động có thể áp dụng vào thực tế [2, 3].

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất, thiết bị nghiên cứu

- Acid siêu tinh khiết HNO_3 69 - 70% (Merck, Đức).

Dung dịch chuẩn hỗn hợp 1000 ppm các nguyên tố Al, Cu, Zn, Mn (PerkinElmer, Mỹ). Dung dịch chuẩn đơn 1000 ppm nguyên tố Pd, I, Br, P (Merck, Đức). Các dung dịch chuẩn này được pha loãng bằng HNO_3 3% đến nồng độ cần thiết. Nước deion 18,2 M Ω .cm

- Máy khối phổ plasma cảm ứng, Bruker 810/820 MS-ICP Mass Spectrometers Thụy Sĩ, Trung tâm Giám định Ma túy, Viện Khoa học Hình sự, Bộ Công an; Bình khí Argon 99,999%.

2.2. Chuẩn bị các mẫu nước

Các mẫu nước làm nền mẫu giả được thu thập tại cống thải ra hồ Thiên Quang (Hà Nội), acid hóa ngay bằng dung dịch HNO_3 đặc tới pH 2-3. Bảo quản trong tủ lạnh cho tới khi phân tích. Các mẫu được ký hiệu như sau:

Dung dịch pha mẫu T_0 : từ dung dịch gốc siêu tinh khiết HNO_3 , pha loãng thành dung dịch 3% bằng nước deion.

- Dung dịch chuẩn C_0 : từ dung dịch chuẩn hỗn hợp hoặc chuẩn đơn Al, Cu, Zn, Mn, Pd, I, Br, P 1000 ppm, pha loãng thành dung dịch 1 ppm hoặc 10 ppm bằng dung dịch T_0 .

- Mẫu chuẩn C: dung dịch T_0 đã thêm lượng chuẩn C_0 để đạt các nồng độ cần thiết.

- Mẫu nền N: mẫu nước thải được acid hóa bằng HNO_3 .

- Mẫu thử T: mẫu N đã thêm lượng chuẩn C_0 để đạt các nồng độ cần thiết.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả khảo sát các thông số điều kiện phương pháp phân tích của thiết bị ICP-MS

Sau khi chuẩn hóa số khối, tiến hành tối ưu hóa các điều kiện khác.

• Khảo sát tốc độ dòng khí plasma

Tiến hành đưa các dung dịch chuẩn của các nguyên tố Br, I, P, Mn, Al, Pd, Zn, Cu nồng độ lần lượt 100 ppb vào thiết bị. Điều chỉnh tốc độ dòng khí Argon từ 13,0 L/phút đến 17,0 L/phút; các thông số năng lượng RF từ 1,0 kW đến 1,6 kW và độ sâu mẫu 5,0 – 7,0 mm. Dựa vào cường độ tín hiệu của hỗn hợp chuẩn để lựa chọn tốc độ dòng khí thích hợp nhất.

Điều kiện phân tích tối ưu trên thiết bị ICP-MS được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Điều kiện phân tích trên ICP-MS

STT	Thông số			Giá trị
1	Tốc độ dòng khí plasma (L/phút)			15,0
2	Tốc độ dòng khí phụ trợ (L/phút)			2,0
3	Tốc độ dòng khí mang (L/phút)			0,2
4	Tốc độ dòng khí phun sương (L/phút)			1,0
5	Công suất nguồn RF (kW)			1,5
6	Độ sâu mẫu (mm)			5,5
7	Thời gian chờ lấy mẫu (giây)			15
8	Số lần quét khối (lần)			4
9	Các điều kiện khác	Môi trường làm việc của máy	Điện áp một pha (V)	220 ± 10 %
			Nhiệt độ phòng (°C)	20 – 25
			Độ ẩm phòng (%)	< 45
		Nước làm lạnh plasma	Nhiệt độ nguồn nước vào (°C)	16 – 18
			Nhiệt độ nguồn nước ra (°C)	< 55
			Áp suất khí Argon (psi)	80 – 82

3.2. Thẩm định độ phù hợp của hệ thống

Phân tích lặp lại 6 lần mẫu chuẩn C hỗn hợp các nguyên tố nồng độ 100 ppb. Việc lựa chọn mức nồng độ các nguyên tố này là cao so với nước thải sinh hoạt hoặc nguồn nước tự nhiên nhưng đặt trong đối tượng là nước thải từ các cơ sở sản xuất KET thì chấp nhận được. Ghi nhận cường độ tín hiệu đáp ứng trung bình của thiết bị và tính giá trị RSD.

Bảng 2. Kết quả độ phù hợp hệ thống định lượng chất vô cơ bằng ICP-MS

TT	Nguyên tố	Cường độ tín hiệu TB	SD	RSD %
1	Al	61926,0	410,5	0,7
2	Zn	5872,2	112,8	1,9
3	Pd	4688,3	67,0	1,4
4	Cu	12798,9	147,7	1,1
5	Mn	81008,7	875,5	1,0
6	I	8610,2	102,6	1,1
7	P	4065,2	28,6	0,7
8	Br	1039,4	7,5	0,7

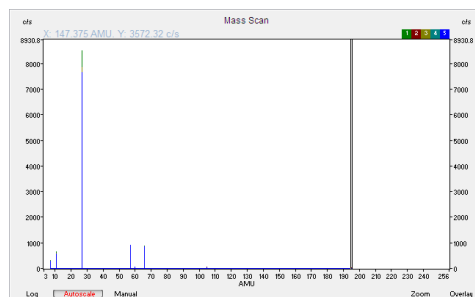
Độ lệch chuẩn tương đối (RSD %) của các nguyên tố đều không vượt quá 5%. Do đó, độ phù hợp của hệ thống đạt yêu cầu theo hướng dẫn của Hiệp hội các nhà phân tích hóa học chính thức (Association of Official Analytical Chemists -AOAC).

3.3. Thẩm định độ chọn lọc của phương pháp phân tích

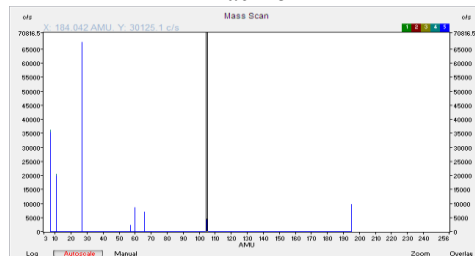
Phân tích các mẫu T₀, mẫu chuẩn C, mẫu nền N và mẫu thử T theo điều kiện đã lựa chọn.

- Mẫu chuẩn C: dung dịch T₀ đã thêm lượng chuẩn để đạt nồng độ 100 ppb.
- Mẫu thử T: mẫu N đã thêm lượng chuẩn để đạt nồng độ 100 ppb.

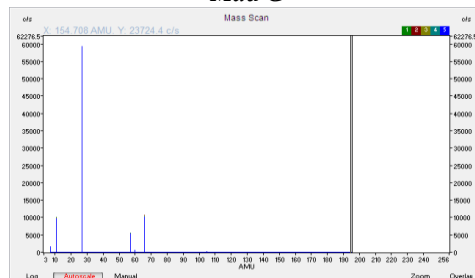
Ghi nhận cường độ của tín hiệu đáp ứng của thiết bị.



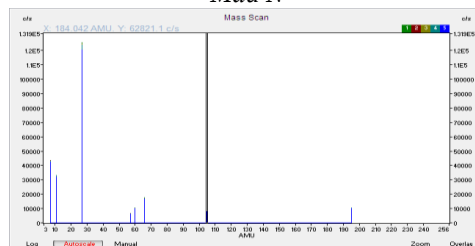
Mẫu T₀



Mẫu C



Mẫu N



Mẫu T

Hình 1. Phổ đồ các mẫu thẩm định độ chọn lọc của phương pháp phân tích

Trên phổ đồ Mass Scan ở hình 1, mẫu T₀ có tín hiệu đáp ứng của các nguyên tố là nhỏ nhất; mẫu chuẩn C có tín hiệu tăng lên ở tất cả các nguyên tố tương ứng với lượng chuẩn hỗn hợp các nguyên tố đã thêm vào.

Tương tự mẫu nền N ghi nhận có tín hiệu ở các nguyên tố khảo sát và mẫu thử T có tín hiệu tăng vọt tương ứng với các nguyên tố được thêm lượng chuẩn so với mẫu N. Phương pháp đã có sự chọn lọc đối với các đối tượng phân tích.

3.4. Thẩm định khoảng tuyến tính

Phân tích dãy nồng độ chuẩn hỗn hợp các nguyên tố với mẫu trắng là T₀. Các phương trình hồi quy tuyến tính được ghi nhận trong bảng 3.

Tuy khoảng tuyến tính của các chất khác nhau khá lớn nhưng mỗi chất có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa nồng độ và cường độ đáp ứng tín hiệu (C/s). Hệ số tương quan tuyến tính $R > 0,99$ và giá trị độ chệch không vượt quá 15% ở các nồng độ thấp, trung bình và cao. Như vậy, phương pháp đã đáp ứng được yêu cầu về đường chuẩn và khoảng tuyến tính theo tiêu chuẩn của AOAC 2016.

3.5. Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ)

Chuẩn bị các dung dịch thử T có nồng độ thấp, T1 đến T7 lần lượt là 0,1 ppb; 0,2 ppb; 0,5 ppb; 1,0 ppb; 5,0 ppb, 25,0 ppb và 50,0 ppb phân tích lặp lại 10 lần theo điều kiện đã lựa chọn. Đồng thời, chuẩn bị mẫu trắng từ mẫu N. Ghi lại tín hiệu đáp ứng của từng nguyên tố tại từng nồng độ và tính các giá trị trung bình, SD từ các đáp ứng của thiết bị; tính LOD, LOQ thông qua giá trị R để ghi nhận các giá trị phù hợp và biểu thị trong bảng 4. Các giá trị LOD, LOQ của các

nguyên tố Al, Br, P cao hơn nhiều so với Cu, Mn, Pd, I. Điều này cho phép phương pháp có thể thực hiện đối với những mẫu thực tế có hàm lượng dao động khá lớn, khó kiểm soát từ cơ sở sản xuất KET thực tế.

3.6. Thẩm định độ lặp lại của phương pháp

Phân tích 6 lần mẫu thử T ở 3 mức nồng độ của các chất chuẩn được thêm vào. Các mức nồng độ được lựa chọn phân tích như sau: I, Mn, Pd, Cu phân tích tại nồng độ chất chuẩn thêm vào lần lượt là 5 ppb, 50 ppb, 250 ppb; Al, Zn, P, Br phân tích tại nồng độ lần lượt là 50 ppb, 250 ppb, 500 ppb.

Ghi nhận tín hiệu đáp ứng của từng nguyên tố ở mỗi mức nồng độ phân tích và tính RSD % của tín hiệu đáp ứng ở bảng 5. Độ lặp lại của các nguyên tố tại từng nồng độ khá tốt cho thấy độ chính xác của quy trình phân tích ICP - MS trong cùng điều kiện thí nghiệm và thiết bị hoạt động ổn định.

Bảng 3. Kết quả khảo sát phương trình hồi qui tuyến tính

Nguyên tố		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
	Nồng độ (ppb)	1	5	10	25	50	100	250
Cu	Phương trình hồi quy: y = 111,08x + 139,81 R = 0,9999							
Mn	Phương trình hồi quy: y = 714,3x + 951,73 R = 0,9999							
I	Phương trình hồi quy: y = 92,14x - 54,691 R = 0,9999							
	Nồng độ (ppb)		5	10	25	50	100	250
Pd	Phương trình hồi quy: y = 156,22x – 1403,2 R = 0,996							
	Nồng độ (ppb)	10	25	50	100	250	500	1000
Zn	Phương trình hồi quy: y = 83,02x + 718,31 R = 0,997							
	Nồng độ (ppb)		25	50	100	250	500	
Al	Phương trình hồi quy: y = 728,52x + 9890,2 R = 0,996							
Br	Phương trình hồi quy: y = 9,4313x - 7,4545 R = 0,9999							
P	Phương trình hồi quy: y = 26,051x + 34,656 R = 1,000							

Bảng 4. Kết quả khảo sát LOD, LOQ

Nguyên tố	Mn	Cu	I	Pd	Zn	Br	Al	P
	Nồng độ các lần phân tích							
1	1,6	1,3	4,1	15,4	13,5	32,1	66,5	81,4
2	1,6	1,3	4,8	15,2	14,7	29,5	65,9	82,0
3	1,7	1,5	5,1	15,9	15,0	27,6	62,0	88,6
4	1,5	1,4	4,7	16,3	13,0	25,4	67,5	86,5
5	1,6	1,3	4,9	15,3	12,0	31,8	62,8	78,8
6	1,7	1,4	4,6	15,1	12,1	27,3	61,9	77,6
7	1,6	1,3	4,3	16	12,6	31,1	62,7	77,9
8	1,5	1,3	4,2	16,2	12,5	28,4	66,8	73,9
9	1,6	1,2	4,2	16,5	13,6	28,1	66,3	77,7
10	1,5	1,3	4,6	16,1	13,7	26,4	60,5	69,8
TB	1,6	1,3	4,5	15,8	13,3	28,8	64,3	79,9
SD	0,1	0,1	0,3	0,5	1,0	2,3	2,5	5,6
LOD (ppb)	0,2	0,3	1,0	1,5	3,0	6,9	7,6	16,7
LOQ (ppb)	0,6	0,9	3,3	5,0	10,1	23	25,3	55,5
$R (4 \leq R \leq 10)$	9,3	4,7	5,0	9,4	4,4	4,2	8,5	4,8

3.7. Độ đúng của phương pháp

Chuẩn bị các mẫu thử của các nguyên tố tương ứng với 3 mức nồng độ như đã chọn khi làm độ lặp lại, mỗi nồng độ làm 3 mẫu. Đồng thời, chuẩn bị mẫu trắng từ mẫu N. Tiến hành phân tích theo điều kiện đã lựa chọn. Tính RSD% tín hiệu đáp ứng của thiết bị và % chênh lệch nồng

độ đo được so với nồng độ chuẩn thêm vào ban đầu đã biết. Kết quả biểu diễn tại bảng 5.

Tỷ lệ thu hồi trong khoảng 80 - 110% với mức nồng độ 10 ppb - 500 ppb. Như vậy, phương pháp đáp ứng được yêu cầu về độ đúng, độ chính xác theo hướng dẫn của AOAC 2016.

Bảng 5. Kết quả độ tính lặp lại và độ đúng của phương pháp

Nguyên tố	Thông số	Các mức nồng độ		
		5 ppb	50 ppb	250 ppb
Pd	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	12,1	2,2	1,4
	Độ thu hồi (%)	96,0	96,5	100,1
Mn	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	2,4	0,7	1,1
	Độ thu hồi (%)	88,9	94,6	97,4
Cu	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	3,6	0,4	0,6
	Độ thu hồi (%)	89,7	96,9	98,5
I	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	2,6	2,7	1,3
	Độ thu hồi (%)	82,2	83,3	85,1
		50 ppb	250 ppb	500 ppb
Al	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	0,8	6,2	2,9
	Độ thu hồi (%)	101,6	81,7	97,2
Zn	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	3,3	1,6	1,1
	Độ thu hồi (%)	101,6	98,3	92,6
P	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	3,4	2,0	2,5
	Độ thu hồi (%)	90,1	88,2	96,5
Br	RSD tín hiệu đáp ứng (%)	1,9	1,8	2,0
	Độ thu hồi (%)	88,7	84,4	95,2

4. KẾT LUẬN

Bảng các kết quả nghiên cứu thu được đã hoàn thiện được quy trình phân tích các chất vô cơ trong nước thải cơ sở nghi ngờ sản xuất Ketamin bằng kỹ thuật phổ khối nguồn plasma cảm ứng (ICP/MS). Phương pháp phân tích được thẩm định chặt chẽ theo các hướng dẫn của AOAC 2016 với các kết quả cho phép trong giới hạn. Quy trình cho phép phát hiện đồng thời 8 nguyên tố với LOD thấp (nhỏ nhất 0,2 ppb), khoảng định lượng rộng (trung bình từ 25 đến 500 ppb) nên hoàn toàn có thể được áp dụng và triển khai trên các mẫu thực tế phức tạp.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này là sản phẩm của đề tài Khoa học công nghệ "Nghiên cứu, xây dựng quy trình phân tích hoá chất trong nước thải cơ sở sản xuất trái phép ketamine", mã số CTMT.2021.C09.06.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trung tâm giám định ma túy, (2020), *Báo cáo tổng kết công tác giám định ma túy*.
2. Trần Tứ Hiếu, Lê Hồng Minh, Nguyễn Viết Thức, (2008), "Xác định lượng vết một số kim loại nặng trong các loại trái ấu ở Hồ Tây – Hà Nội bằng phương pháp ICP-MS", *Tạp chí phân tích Hóa, lý, sinh*, tập 13, số 2/2008, 111-115.

3. Hoàng Minh Tạo, Nguyễn Quang Trung, Lê Văn Nhân, Nguyễn Ngọc Tùng, Phạm Thị Phương Thảo, Phạm Thị Trà, Vũ Đức Nam (2017), "Xây dựng qui trình phân tích kim loại nặng trong rượu tại Việt Nam trên thiết bị ICP-MS", *Tạp chí Phân tích Hóa, lý, sinh*, tập 22, số 4/2017, 53-61.
4. Elhawi H, Eini H, Douvdevani A, Byk G (2012), "Improved methods for thermal rearrangement of alicyclic a-hydroxyimines to a-aminoketones: Synthesis of ketamine analogues as antisepsis candidates", *Molecules*, 17, 67-84.
5. R. Nageswara Rao, M.V.N. Kumar Talluri (2007), "An overview of recent applications of inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP - MS) in determination of inorganic impurities in drugs and pharmaceuticals", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43, 1-13.
6. Stevens CL (1966), *Aminoketones and methods for their production*, U.S. Patent No. 3,254,124.
7. UNODC (1996), *Clandestine Manufacture of Substances under International Control*.
8. Zekri N, Fareghi-Alamdari R, & Momeni-Fard B (2020), "Synthesis of ketamine from a nontoxic procedure: a new and efficient route", *Journal of Chemical Sciences*, 132(1).