

*Aktuelne teme/
Current topics*

SINTETSKI KANABINOIDI -
NOVE PSIHOAKTIVNE SUPSTANCE

Correspondence to:

Dr sc. pharm. Snezana Djordjevic,
asistent na Katedri za kliničku,
analitičku i eksperimentalnu toksikologiju
i farmakologiju VMA i asistent na
Medicinskoj hemiji Visoke medicinske
škole, akademskih studija, VMA

Tel. 011/36-09-481

E-mail: ivezicnela@yahoo.com

SYNTHETIC CANNABINOIDS –
NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

Biljana Stalović, Snežana Đorđević

Vojnomedicinska akademija
Centar za kontrolu trovanja, Beograd

Key words

synthetic cannabinoids, psychoactive
substances, metabolism, detection

Ključne reči

sintetski kanabinoidi,
psihoaktivne supstance, metabolizam,
detekcija

Apstrakt

Upotreba sintetskih kanabinoida privlači veliku pažnju svetske javnosti. Cilj ovog rada je da prikaže pregled novih psihoaktivnih jedinjenja.

Sintetski kanabinoidi su supstance sa hemijskom strukturom koja im omogućava vezivanje za dobro poznate kanabinoidne receptore (CB1 i CB2). Oni izazivaju efekte slične kanabisu, po čemu su i dobili ime.

Neka od ovih jedinjenja su korišćena u medicinske svrhe. Međutim, zbog psihoaktivnih efekata koje izazivaju oni se i zlorabljavaju.

Sintetski kanabinoidi se uglavnom zlorabljavaju pušenjem. Nakon pušenja, njihovi farmakološki efekti se pojavljuju veoma brzo. Pošto su lipofilna jedinjenja, očekivan je visok volumen distribucije. Metabolizam sintetskih kanabinoida uključuje dealkilaciju, hidrosilaciju, oksidaciju i konjugaciju sa glukuronskom kiselinom. Eliminiraju se uglavnom putem urina, a metaboliti se mogu detektovati do 72 h od inhalacije. Koncentracije metabolita u urinu su jako niske, što ima za posledicu teškoću u detekciji pomoću standardne laboratorijske opreme. Metoda izbora za detekciju ovih jedinjenja je tačna hromatografija sa tandem masenom spektrometrijom (LC-MS-MS).

UVOD

Marihuana kao najpopularnija rekreativna droga uživa sve veću popularnost a zapažaju se i sve veći naponi za njenu legalizaciju. Prema tvrdnjama Američke agencije za borbu protiv narkotika (DEA) i Evropskog monitoring centra za droge i narkomaniju (EMCDDA) marihuana i dalje zauzima prvo mesto među sredstvima zlorabotrebne (oko 25 miliona Amerikanaca je zlorabotrebalo u proteklih godinu dana). Lako je dostupna i distribuirana širom sveta, a na njenu popularnost utiču niska cena proizvodnje kao i mogućnost unošenja velikih količina. Marihuana ispoljava znatno slabije efekte od većine ostalih psihoaktivnih supstanci, tako da ljudi mogu normalno da funkcionišu. Pored toga dovodi do poboljšanja raspoloženja, relaksacije, smanjenja stresa, povećanja osetljivosti čula, smanjenja bola, smanjenja mučnine, povećanja apetita.

Međutim, široka paleta novih vrsta droga koje se vrlo agresivno distribuiraju na tržištu sve više dobija na značaju (1).

Pojava sintetskih kanabinoida

Nedavna pojava sintetskih kanabinoida u biljnim proizvodima, zauzima status novih nekontrolisanih psihoaktivnih materija ("legal highs" proizvoda) a predstavlja veliki izazov, kako za Evropu, tako i za druge zemlje.

Još 1995. godine dr John W. Huffman sa Clemsen Univerziteta tokom istraživanja uticaja kanabinoida na mozak prvi put otkriva ove supstance. Huffman je odmah upozorio da te hemikalije nemaju nikakav blagotvorni učinak, nego isključivo negativne efekte. Po njemu jedna grupa sintetskih kanabinoida i dobija prefiks *JWH* (2).

Biljne mešavine sa dodatkom sintetskih kanabinoida, poznate pod brendiranim imenom "Spice" (Začin) i "K2" proizvodi dostupne su još od 2004.



godine u nekoliko evropskih zemalja; u Nemačkoj, Švajcarskoj i Velikoj Britaniji. U početku nisu bile popularne, ali tokom 2008. godine raste njihova popularnost jer se promovisu kao legalna zamena za kanabis ('legalni izazivači sreće'). Isti fenomen se vrlo brzo zapaža i u drugim evropskim zemljama.

Prva generacija ovih proizvoda deklarirana je kao "**biljni tamjan**" ili "**herbal mix**" ('Legal highs, Incense blends, Potpourri') i nosi sledeća imena: 'Spice Silver', 'Spice Gold', 'Spice Diamond', 'Yucatan Fire' i 'Smoke'.

Veliki marketing i vrlo pristupačna cena doprinose brzom širenju talasa novih droga, što predstavlja problem u nadzoru njihove distribucije na tržištu. Lako su dostupne putem interneta, a uz sve veću popularnost mogu se kupiti i u specijalizovanim prodavnicama tzv. "head" shopovima (prodavnice koje prodaju pribor za pušenje kanabisa), smart shopovima, trgovinama sa orijentalnim artiklima koje nude širok spektar biljnih proizvoda koji se reklamiraju kao **osveživači prostori-ja i mirisni štapići**, pa čak i na benzinskim pumpama. Prema uputstvima, koja se nalaze na ambalaži, ovi proizvodi "**nisu namenjeni za ljudsku upotrebu**" i sadrže natpis "**egzotični mirisi koji daju bogatu aromu**".

Spice proizvodi u sebi sadrže suve, fino rezane listove, cvetove i stabljike egzotičnih biljaka koje su najčešće naprskane ili natopljene sintetskim kanabinoidima a smešteni su u šarene i profesionalno dizajnirane paketiće, težine 0,3 do 5 grama. Ne sadrže duvan i kanabis ali kada se puše proizvode efekte slične efektima kanabisa.



Nije poznat proces proizvodnje tokom kojeg se mešavini začina dodaju različite količine ili kombinacije sintetskih kanabinoida što može dovesti do slučajnog predoziranja. Uživaoi stavljaju na rizik svoje zdravlje jer je uzimanje sintetske marihuane jednako opasno kao "**igranje ruskog ruleta**".

Ne postoje dokazi da je prava marihuana ikada izazvala smrt ali zabeleženi su smrtni slučajevi kao posledica uzimanja sintetskih kanabinoida. Utvrđeno je da su 4 do čak 100 puta jači od marihuane.

Naročito velika popularnost je među uživaocima marihuane koji moraju na česte preglede radi monitoringa droge u urinu, jer se sintetski kanabinoidi ne mogu dokazati standardnim, imunohromatografskim testovima u urinu. Ne postoje *screening testovi* (test trake) za detekciju ovih jedinjenja i njihovih metabolita (3-5).

Biljke kao komponente "Spice" proizvoda

Različite biljke, kao što su *Pedicularis densiflora* (Indijski ratnik), *Nymphacea caerulea* (Plavi lokvanj), *Verbascum thapsus* (Divizma), *Astragalus membranaceus* (Kozinac), *Glycyrrhiza glabra* (Sladić), *Nelumbo nucifera* (Indijski lotos), *Leonotis leonurus* (Lavljji rep), su deklarirane kao sastojci bez pominjanja sintetskih aditiva.

Poreklo i struktura sintetskih kanabinoida

Kanabinoidi su psihoaktivne supstance koje su 1940. godine pronađene u biljci *Cannabis*. Kanabis (Indijska konoplja) je lisnata biljka koja raste u tropskim i umerenim delovima Zemlje. Postoje tri tipa: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* i *Cannabis americana*.

Struktura tetrahidrokanabinola je prvi put utvrđena 1964. godine. Do sada je izolovano više od 60 kanabinoida, koji nastaju enzimskim reakcijama između geranil- pirofosfata i olivetolne kiseline. *THC* (Δ^9 -tetrahidrokanabinol)- je farmakološki najaktivnija psihoaktivna komponenta kanabisa.

Kanabinoidi se dele na:

- *biljne kanabinoide*, koji se sintetišu samo u biljci kanabis
- *endokanabinoide*, koje sintetišu ljudi i životinje
- *sintetske kanabinoide* (6).

Sintetski kanabinoidi su psihoaktivna hemijska jedinjenja dobijena hemijskim putem, u laboratoriji. Kada se konzumiraju, imitiraju (oponašaju) efekte kanabisa. Agonisti su kanabinoidnih receptora, vezuju se za iste receptore kao i *THC* i endogeni ligand anandamid i deluju na sličan način kao i prirodni kanabinoidi (izazivaju osećaj euforije sličan onome koji uzrokuje marihuana). Prvobitno su otkriveni kao terapijski agensi, često korišćeni protiv bolova.

JWH prefiks vodi poreklo po profesoru *John W. Huffman-u* sa *Clemson Univerziteta* iz *Karoline*, koji tokom istraživanja uticaja kanabinoida na mozak prvi put otkriva ove supstance.

HU prefiks vodi poreklo po *Hebrew Univerzitetu* iz *Jerusalima* gde su ove supstance prvi put sintetisane.

CP 47,497 su prvobitno otkriveni kao analgetici od strane *Pfizer-a*.

AM po profesoru Alexandros Makriyannis-u sa Northeastern Univerziteta.

WIN su otkriveni od strane Sterling Winthrop-a.

Po hemijskoj strukturi nisu slični prirodnim kanabinoidima ali termin **sintetski kanabinoidi ili kanabimimetici** je u širokoj upotrebi jer na pravi način odražava njihovu aktivnost sličnu kanabisu („cannabis-like effects“).

Prema hemijskoj strukturi, klasifikovani u 6 grupa (predloženo od strane Howletta i Thakura):

JWH-018	2008, Nemačka, Japan	Naftoilindol
CP-47,497-C8	2008, Nemačka, Japan	Cikloheksilfenol
CP-47,497	2008, Nemačka, Japan	Cikloheksilfenol
JWH-073	2009, Nemačka	Naftoilindol
HU-210	2009, USA, UK	Clasični
JWH-250	2009, Nemačka	Fenilacetilindol
JWH-398	2009, UK	Naftoilindol
JWH-200	2009, Rusija	Naftoilindol
JWH-081	2010, Nemačka	Naftoilindol
4-Methyl-JWH-073	2010, Nemačka	Naftoilindol
RCS-4	2010, Nemačka	Benzoilindol
JWH-015	2010, Austrija	Naphtoilindol
AM-694	2010, Irska	Benzoilindol
JWH-122	2010, Letonija	Naftoilindol
JWH-210	2010, Nemačka	Naftoilindol
JWH-019	2010, Nemačka	Naftoilindol
JWH-203	2009, Nemačka	Fenilacetilindol
WIN-48,098 (Pravadolin)	2010, Nemačka	Benzoilindol
JWH-007	2010, Nemačka	Naftoilindol

Tabela 1. Naziv, mesto, godina identifikacije i grupa kanabinoida.

1. *klasični kanabinoidi* (THC i druge komponente kanabisa kao i strukturno slični sintetski analozi HU-210, AM-906, AM-411, O-1184)

2. *neklasični kanabinoidi* (cikloheksilfenoli i 3-arilcikloheksanoli kao što su CP-47,497-C8, CP-55,940, CP-55,244)

3. *hibridni kanabinoidi* (strukturna kombinacija klasičnih i neklasičnih AM-4030)

4. *aminoalkilindoli* koji su dalje podeljeni na naftoilindole (JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212), naftilmetilindole i benzoindole (pravadoline, AM-694, RSC-4).

5. *eikozanoidi* (endokanabinoidi kao što je anandamid i njihovi sintetski analozi metanandamid)

6. *ostali*: diarilpirazoloni (selektivni CB1 antagonisti-Rimonabant[®]), naftilpiroli (JWH-307) i derivati naftoilnaftalena CRA-13 (naftalen-1-il-(4-pentiloksi-naftalen-1-il) metanon).

Farmakokinetika

Malo se zna o farmakologiji, toksikologiji i metabolizmu sintetskih kanabinoida jer su testirani u laboratorijama in vitro ili na životinjama, a objavljeno je samo nekoliko studija na ljudima.

Kanabinoid	Hemijska struktura
Δ^9 -tetrahidrikanabinol (THC)	
11-hidroksi Δ^8 -THC-dimetilheptil (HU-210)	
2-[(1R,3S)-3-hidroksicikloheksil]-5-(2-metilnonan-2-il) (CP-47,497)	
2-(2-metoksifenil)-1-(pentilindol-3-il)etanon (JWH-250)	

Tabela 2. Hemijske strukture najčešćih kanabinoida

Putevi unošenja

Uobičajeni način zloupotrebe je pušenje biljnih mešavina uvijenih u džoint, ili pomoću lule (pajp, nargile), kao i udisanjem dima stvorenog vaporajzerom. Većina ovih supstanci je jako lipofilna i isparljiva, i ne raspada se uslovima pušenja, što znači da je značajna pasivna inhalacija dima. Udahnuti dim dovodi do relativno brzog početka farmakološkog efekta. Za razliku od kanabisa gde je zagrevanje pri pušenju potrebno za konverziju farmakološki neaktivne kiseline u psihoaktivni THC oblik, sintetski kanabinoidi su prisutni u psihoaktivnim stabilnim oblicima.

Takođe se unose i oralnim putem, kao biljni čajevi. Ali ovaj način ingestije nije omiljen među uživaocima zbog slabe rastvorljivosti sintetskih kanabinoida u

vodi i odloženog početka delovanja (izražen metabolizam prvog prolaza). Najčešće ne dolazi do željenog efekta a postoji mogućnost i predoziranja.

Dejstvo posle pušenja je veće nego posle oralne ingestije.

Apsorpcija

Apsorpcija sintetskih kanabinoida zavisi od načina primene. Posle pušenja, sledi brza apsorpcija preko pluća i redistribucija u druge organe (brza penetracija u mozak). Početak delovanja se obično očekuje za nekoliko minuta, slično kao kod kanabisa.

Distribucija

Ne postoje eksperimentalni podaci, ali se može očekivati distribucija sintetskih kanabinoida u visokom stepenu zbog njihove velike lipofilnosti. Kao rezultat hroničnog unosa moguća je akumulacija ovih jedinjenja ili njihovih metabolita u masnom tkivu.

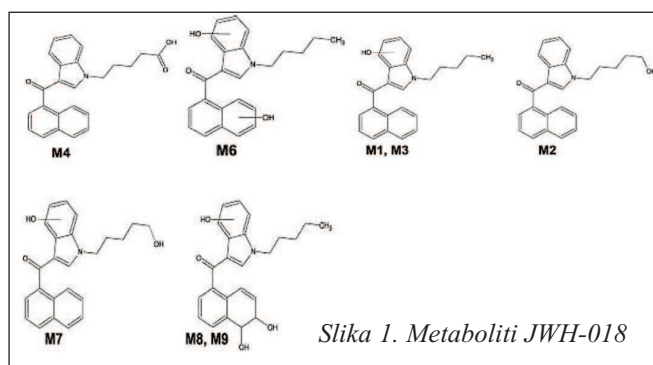
Metabolizam

JWH-018, *JWH-073*, *JWH-250* i drugi slični kanabinoidi intenzivno metabolišu preko oksidacije, karboksilacije i konjugacije sa glukuronskom kiselinom. *JWH-250*, *JWH-081* i *RCS-4* takođe podležu i demetilaciji.

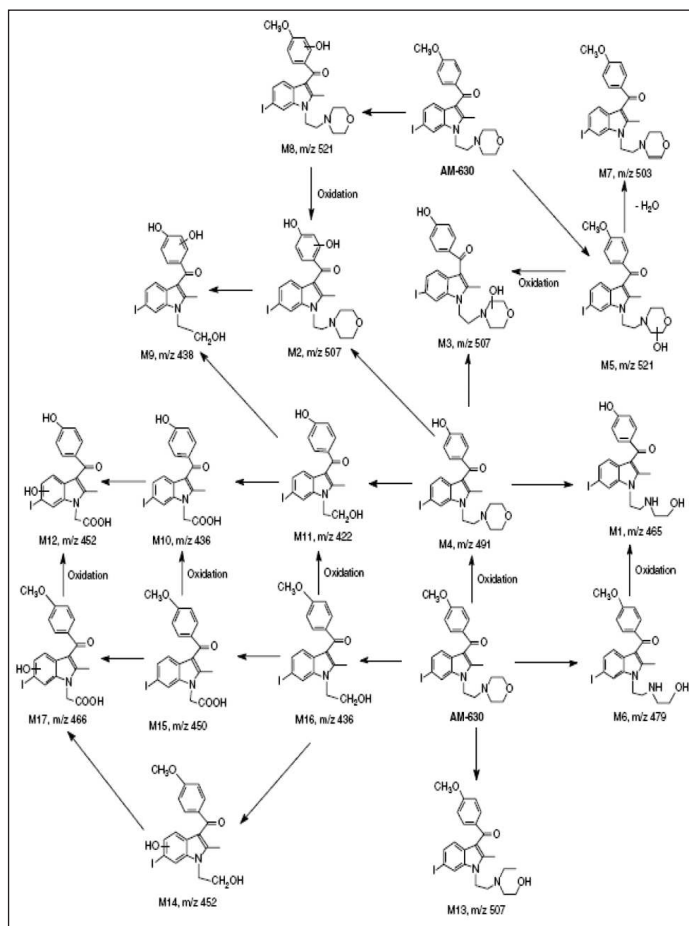
Do sada su dostupne studije o metabolizmu samo za aminoalkilindole i cikloheksilfenole, koje su bazirane na eksperimentima u mikrozomima jetre (gde se i odvija metabolička razgradnja dejstvom enzima) i na analizi urina među korisnicima koji su pušili ove proizvode. U urinu nije pronađen nepromenjen oblik droge. Glavni metaboliti aminoalkilindola su monohidrati i konjugati. A dealkilovanjem, hidroksilacijom i oksidacijom terminalne alkil grupe takođe nastaje veliki broj metabolita. Oksidacijom arena stvaraju se dihidrodiol oblici. Za fenilacetilindole karakteristične su reakcije konjugacije sa glukuronskom kiselinom i sulfatacija (7-8).

Eliminacija

Eliminacija se odvija preko urina i fecesa. Veliki broj hidroksi i karboksi metabolita (u slobodnoj i konjugovanoj formi) može biti detektovan u urinu do 72 sata. Mala frakcija nepromenjenog leka se izlučuje urinom. U slučaju hroničnog unosa, vreme detekcije može biti i duže od 72 časa.



Slika 1. Metaboliti *JWH-018*



Slika 2. Metabolički put *AM-630*

Mehanizam dejstva

Kao i *THC* i sintetski kanabinoidi se vezuju za kanabinoidne receptore (CB_1 i CB_2)

Prvi kanabinoidni receptor je izolovan 1990. godine. To su transmembranski receptori vezani za G-proteine. Inhibiraju adenilat-ciklazu, otvaraju K -kanale a zatvaraju Ca -kanale i inhibiraju oslobađanje neurotransmitera.

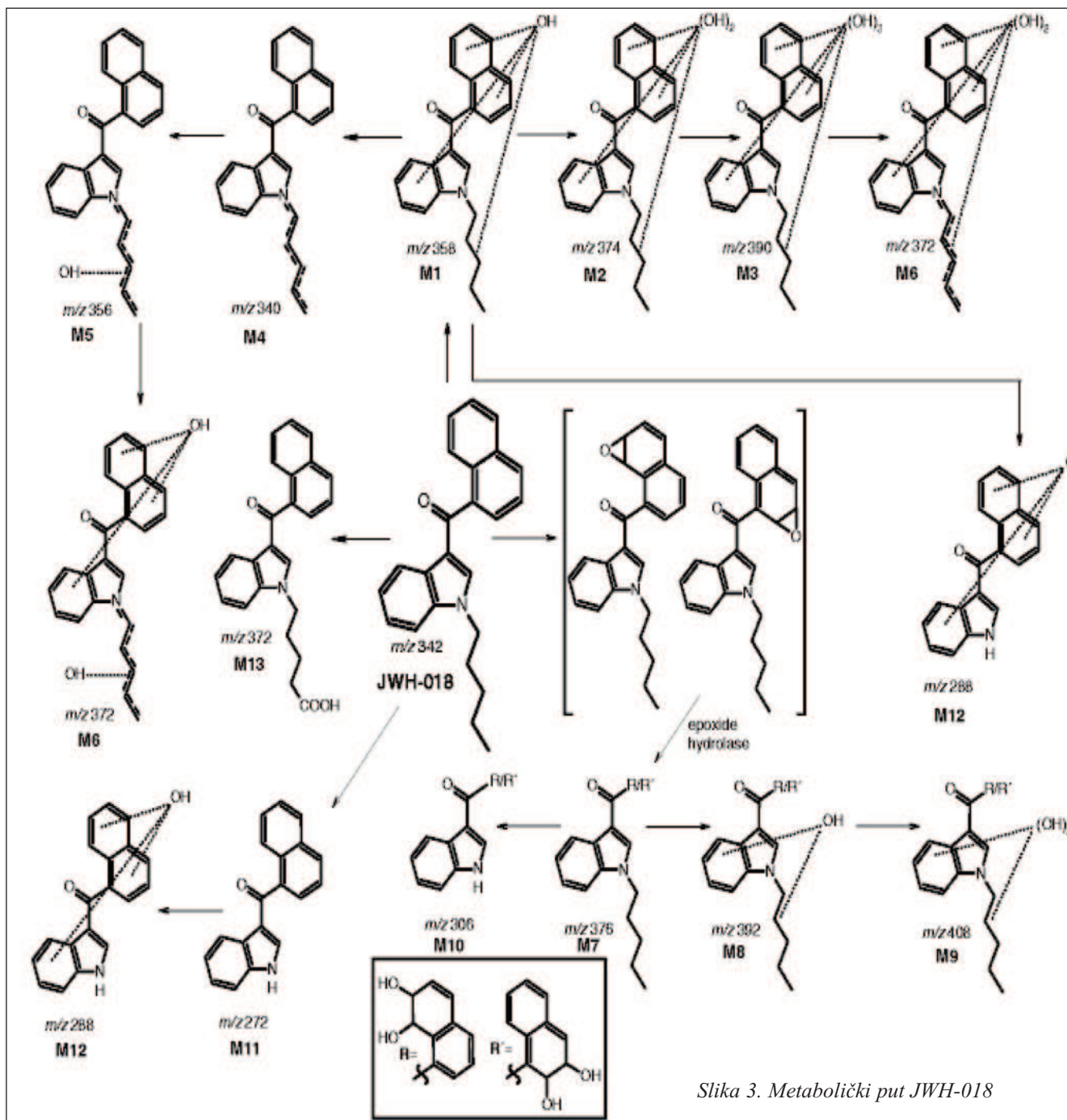
CB_1 receptori su lokalizovani u mozgu i kičmenoj moždini i odgovorni su za fiziološke a naročito psihotropne efekte kanabisa. CB_2 receptori su lokalizovani u slezini i ćelijama imunog sistema i posreduju u imuno-modulaciji.

Sintetski kanabinoidi su prvenstveno agonisti CB_1 receptora. Aktivacija ovih receptora inhibira oslobađanje neurotransmitera poput acetilholina, dopamina, glutamata, aspartata. Anandamid inhibira stimulaciju receptora bola, vaniloidnog receptora (VR_1) što rezultuje analgetskim efektom (9).

Medicinska upotreba kanabinoida

Neki sintetski kanabinoidi imaju medicinsku upotrebu:

* *Rimonabant* (*Acomplia*[®]): selektivni CB_1 agonist, jedno vreme korišćen za lečenje gojaznosti. *Nabilone* (*Cesamet*[®]): za lečenje anoreksije i kao antiemetik kod pacijenata na hemoterapiji.



* *Dronabinol* (Marinol®): kod multiple skleroze.

Pošto aktivacija CB1 receptora inhibira oslobađanje neurotransmitera, traumatska povreda mozga je vodeći razlog smrti mladih ljudi koji koriste kanabinoide. Prilikom povrede dolazi do oslobađanja brojnih neurotransmitera poput glutamata, što dovodi do izumiranja nervnih ćelija i glija ćelija, a samim tim do smrti organizma.

Primećeno je da posle smrti dolazi do povećanja koncentracije endokanabinoida. To je zato što oni zakašne u "zaštiti" nervnih ćelija. Kada se endokanabinoidi u većoj koncentraciji nađu u mozgu dolazi do "zaštite" nervnih ćelija. Sintetski kanabinoid *HU-211* nazvan *Deksanabinol* u slučajevima povrede mozga, inhibira oslobađanje neurotransmitera i deluje neuroprotektivno.

Farmakološki efekti sintetskih kanabinoida

Effekti sintetskih kanabinoida su vrlo slični efektima marihuane i zapažaju se desetak minuta posle pušenja. Prvo se uočava crvenilo konjunktive, ubrzan puls, kserostomija (suoća usta), promena raspoloženja i percepcije. Nastupa blaga euforija u opuštenost. Promenjeno je stanje svesti, doživljaj za vreme je produžen (vreme traje duže nego što pokazuje sat) a osećljivost na slike, zvukove i dodir se pojačava. Kratkoročno pamćenje je poremećeno.

U psihomotornim testovima nisu primećene abnormalnosti iako je subjektivni osećaj umereno oštećenje.

Effekat traje oko 6h, ali posledice su primetne čak i sledećeg dana.

Opisani su slučajevi tinejdžera koji su nakon pušenja imali halucinacije, paranoične i psihotične epizode, praćene ubrzanim radom srca, povraćanjem i problemima sa disanjem (10-11).

Detekcija sintetskih kanabinoida u biološkom materijalu

Metoda izbora za pouzdanu potvrdu prisustva sintetskih kanabinoida je osjetljiva tečna hromatografija sa tandem masenom spektrometrijskom detekcijom (*Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry = LC-MS/MS*).

Pošto je ograničen broj publikacija o sintetskim kanabinoidima (zapravo veliki deo izvornog materijala predstavljaju članci iz novina, web sajtovi) i kako brzo raste broj novih sintetskih kanabinoida vrlo je teško održati korak sa metodom detekcije, jer nije poznat njihov metabolizam a i ne postoje referentni materijali za većinu jedinjenja prisutnih na tržištu.

* Teske i saradnici su 2010. godine objavili metodu za detekciju *JWH-018* u urinu, a potom su Dresen i saradnici dodali metod za detekciju još nekoliko sintetskih kanabinoida *JWH-018*, *JWH-073*, *JWH-081*,

JWH-122 i *JWH-250*. Obe metode podrazumevaju tečno-tečnu ekstrakciju u sprezi sa tečnom hromatografijom sa tandem masenom spektrometrijskom detekcijom. Postoji nekoliko prikaza detekcije glavnih metabolita *JWH-018* i *JWH-073* u urinu (12-13).



Laboratorija iz Čikaga je prikazala identifikaciju *HU-210* metodom *GC/MS* nakon N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamid derivatizacije. Komponente su kvantifikovane praćenjem odgovarajućih jona u izabranom modu (m/z 446 (100%), 530 (molekulski jon), 447, 474, i 356). Upotrebom hiralne hromatografske kolone moguće je postići diferencijaciju *HU-210* od *HU-211* i *WIN 55,212-2* od *WIN 55,212-3*.

Uchiyama i saradnici su analizirali 46 biljnih proizvoda sa različitim komponentama od interesa, pre svega *JWH-018*, *CP 47,497* i *JWH-073* pomoću *UPLC-ESI-MS* i *GCMS*. Uzorci su ekstrahovani u metanolu. Nakon centrifugiranja, filtriranja i uparavanja rekonstituisani su u 200 L metanola (14).

NMS Laboratorija iz Pensilvanije je vodeća laboratorija u nadzoru distribucije sintetskih kanabinoida na tržištu. To je jedina specijalizovana laboratorija za identifikaciju i detekciju sintetskih kanabinoida u punoj krvi (*JWH-018*, *JWH-019*, *JWH-073*, *JWH-081*, *JWH-122*, *JWH-200*, *JWH-210*, *JWH-250*, *AM-2201*, *AM-694*, *RCS-4*, *RCS-8* i njihovih metabolita). U septembru 2011. godine je publikovala metodu za identifikaciju i kvantitativno određivanje sintetskih kanbinoida: *JWH-018*, *JWH-073*, *JWH-019* i *JWH-250* u punoj krvi metodom LC-MS/MS.

Pored toga u svom katalogu testova nudi i: -test za kvalitativnu analizu metabolita sintetskih kanbinoida u urinu metodom LC-MS/MS:

- AM-2201 N-(4-hidroksipentil) metabolit,
- JWH-018 N-(4- hidroksihentil) metabolit,
- JWH-018 N-(5- hidroksipentil) metabolit,
- JWH-019 N-(5- hidroksiheksil) metabolit,
- JWH-073 N-(3- hidroksibutil) metabolit,
- JWH-073 N-(4- hidroksibutil) metabolit,
- JWH-250 N-(4- hidroksipentil) metabolit.

- screening test za detekciju *JWH-018* / *JWH-073* metabolita u urinu imunoenzimskim ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) testom.

- identifikacija sintetskih kanabinoida u biljnim mešavinama vrši se gasnom hromatografijom sa MS detekcijom.

RTL (Redwood toxicology) laboratorija iz Kalifornije je prva laboratorija koja nudi komercijalni test za kvantitativnu detekciju *JWH-018*, *JWH-073* i *JWH-250* u salivi. Prosečno vreme detekcije je 24 – 48h nakon ingestije. Cut-off vrednost je 0,5 ng/ml. Za konačnu potvrdu prisustva sintetskih kanabinoida koristi LC/MS/MS.

Takode, je razvila test za kvalitativnu detekciju *JWH-018*, *JWH-073*, *JWH-081*, *JWH-250*, *AM-2201*, *RCS-4* i njihovih metabolita u urinu. Za konačnu potvrdu prisustva sintetskih kanabinoida koristi QTrap LC/MS/MS. Vreme detekcije je 72h, a u slučaju hroničnog unosa vreme detekcije je mnogo duže.

RTL laboratorija je tokom istraživanja i identifikovanja sintetskih kanabinoida objavila listu sastojaka različitih biljnih mešavina koja se periodično ažurira (tabela 3) (15).

Naziv "Spice" proizvoda:	JWH-018	JWH-073	JWH-250	JWH-081	JWH-210	CP 47,497
2010						+
Bayou Blaster	+	+			+	
Buzz	+					
Chronic Spice	+	+				
Dragon	+					
Earthquake		+	+			+
G Four		+	+			
K2 Blonde	+	+				
K2 Blue	+	+				
K2 Citron	+	+				
K2 Mellon	+	+				
K2 Pink	+	+				
K3 Legal			+	+		
K3 original	+					
Ocean Blue		+	+			
Platinum Tiger			+	+		
Pulse	+					
S1.S Werve	+	+				
Samurai Spirit	+					
The original Cloud Nine			+	+		

Tabela 3. Lista sintetskih kanabinoida u različitim biljnim mešavinama

ZAKLJUČAK

Brza pojava i distribucija novih psihoaktivnih materija ("legal highs" proizvoda) predstavlja veliki izazov, kako za Evropu, tako i za druge zemlje. Trenutno postoji veliki dijapazon "Spice" proizvoda, koji su prisutni na tržištu. Neki od njih su: "Dream", "Monkees go Bananas" i "Jamaican Spirit" u Nemačkoj; K', "Tai High" i "Amped" u Americi; i "Enigma", "Kamikadze", "Napalm" i "Chernobyl" u Rusiji; "Biljni tamjan" u Srbiji.

Tokom 2010. godine EMCDDA (Evropski monitoring centar za droge i zavisnost od droga) i Europol su zabeležili 41 novu drogu (u 2009: 24). Preliminarni podaci za 2011. ukazuju kako je ovaj trend prisutan i dalje jer je tokom protekle godine zabeleženo 39 novih hemijskih supstanci. Treba napomenuti da brzina inovacija na listi sintetskih kanabinoida dovodi do brzog zastarevanja već postojećih, što otežava njihovu identifikaciju.

Abstract

The recent appearance of synthetic cannabinoids in herbal products has brought to the attention of international community. The aim of this report is to provide an overview of new psychoactive compounds.

Synthetic cannabinoids are substances with chemical structure which allow binding to well known cannabinoid receptors (CB₁ and CB₂). They are producing cannabis-like effects.

Some of them have been used for medicinal purposes. But, they also have a potential for abuse because of psychoactive effects.

The synthetic cannabinoids are generally administered by smoking. After smoking, their pharmacological effects occur very fast. High volume of distribution can be expected because they are lipophilic compounds. Metabolism of synthetic cannabinoids involves dealkylation, hydroxylation, oxidation and conjugation with glucuronic acid. They are eliminated mostly by urine, and metabolites could be detected about up to 72 h after inhalation. Urine metabolite concentrations are very low, which result in difficulty to detect consumption of these compounds by standard laboratory equipment. The method of choice for detection is liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS-MS).

LITERATURA

1. Barry K Logan, K2 and the Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Effects and Chemical Analysis, NMS Labs online Seminar; 2010
2. Huffman J, Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1994; 4(4): 563-566
3. Teske J, Investigations on the prevalence of synthetic cannabinoids from 'Spice'. (89. Annual Meeting of the German Society of Forensic Medicine), 2010; Berlin, Germany
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction EMCDDA, Understanding the 'Spice' phenomenon 2009; Luxembourg
5. Auwarter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Putz M, Ferreiros N, Spice and Other Herbal Blends: Harmless Incense or Cannabinoid Designer Drugs?, J. Mass Spectrometry, 2009; 44:832-837
6. Wikipedia: Synthetic Cannabinoids: http://en.wikipedia.org/wiki/Synthetic_cannabis

7. Wintermeyer A, In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018, Anal Bioanal Chem, 2010; 398(5): 2141-53
8. Lin C. Y, Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene, Toxicology, 2009; 260(1-3): 16-27
9. Glass M, Northup J. K, Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB1 and CB2 receptors, Molecular Pharmacology 1999; 56: 1362-1369
10. Zimmermann U.S., Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold", Dtsch Arztebl Int, 2009; 106(27): 464-7.
11. Müller H, The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes, Schizophr Res, 2010; 118(1-3): 309-10.
12. Dresen S, Kneisel S, Weinmann W, Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide

in serum and its application to forensic samples, J Mass Spectrom 2011; 46:163-71

13. Teske J, Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl- (1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010; 878(27): 2659-2663

14. Uchiyama N, Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product, Chem Pharm Bull (Tokyo), 2009; 57(4): 439-41

15. Redwood Toxicology-Composition of Various Smokable Herbal Mixtures & Incense Blends:http://www.redwoodtoxicology.com/services/synthetic_cannabinoid_testing.html