



MEDICINES CONTAINING EPHEDRINE AND PSEUDOEPHEDRINE AS A SOURCE OF METHCATHINONE

Dariusz ZUBA

Institute of Forensic Research, Krakow, Poland

Abstract

The aim of the studies presented in the paper was to assess whether it is possible to produce (and how efficiently) methcathinone – a controlled psychotropic substance – from ephedrine and pseudoephedrine, active substances of many therapeutic preparations. For this purpose, on the basis of information presented on webpages and discussion forums, as well as advice from Monar – a non-governmental organisation that helps people addicted to drugs – procedures of simple processing of ephedrine present in Tussispect and pseudoephedrine present in Sudafed to methcathinone were developed. They assumed the use of generally available chemicals (potassium permanganate, spirit vinegar) or articles (syringe, mortar, glass, etc.). The substrates and the products of the reactions were analysed by means of gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS) on an HP-5MS column, as well as high-performance liquid chromatography (HPLC) on a Chromolith RP-18e monolithic column. The presence of a dozen chemical substances, including methcathinone, was detected in the reaction mixtures. The mean amount of methcathinone prepared from 6 tablets of Sudafed, each containing 60 mg of pseudoephedrine, was 88.2 ± 1.8 mg, whereas from 10 tablets of Tussispect, each containing 15 mg of ephedrine: 19.1 ± 6.5 mg. The obtained amounts constitute from one to even several acting doses of this psychotropic substance. The possibility that other psychoactive compounds also occurred among the formed substances cannot be excluded. The performed studies indicated that it is possible to effectively process ephedrine and pseudoephedrine to methcathinone using simple methods in “home laboratories”, and therefore tightening of control over therapeutic preparations containing these substances should be considered.

Key words

Ephedrine; Pseudoephedrine; Methcathinone; Processing.

Received 16 September 2007; accepted 8 October 2007

1. Introduction

The Act of 29 July 2005 on Counteracting Drug Addiction [13] – the basic legislation regulating control of narcotic drugs and psychotropic substances – defines them as substances of natural or synthetic origin acting on the central nervous system, listed in tables appended to the act. It contains among others:

1. Popular, abused “street drugs” like amphetamine, cocaine or heroin;

2. Designer drugs like TMA, PMA, DOE, etc. – a new group of synthetic drugs, which are increasingly popular;
3. Other substances present on the illegal drug market, often used for criminal purposes, like GHB, ketamine or methcathinone;
4. Medicines, mainly derivatives of barbituric acid (e.g. allobarbitol, barbital, cyclobarbitol, phenobarbital) and benzodiazepines (e.g. chlordiazepoxide, diazepam, estazolam, flunitrazepam, clo-

nazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam), which are often abused and can cause addiction.

The classifications of narcotic drugs and psychotropic substances in Polish law are based to a large extent on resolutions of the United Nations [5, 7, 8], which are the basis of legal regulations in most Member States.

The above-mentioned act also refers to another act – Regulation (EC) no 273/2004 of the European Parliament and of the Council of Europe of 11 February 2004 on Drug Precursors [10], on the basis of which substances used in production of narcotic drugs and psychotropic substances came under legal control. According to the definition given in this act, “scheduled substance” means any substance listed in Annex I, including mixtures and natural products containing such substances. But this definition excludes medicinal products, as defined by Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council of Europe of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, pharmaceutical preparations, mixtures, natural products and other preparations containing scheduled substances that are compounded in such a way that they cannot be easily used or extracted by readily applicable or economically viable means.

Ephedrine and pseudoephedrine are listed among the substances scheduled in category 1. This category covers compounds which contain in their structures the basic elements of psychotropic substances. The structural formulas of ephedrine, pseudoephedrine, amphetamine, methamphetamine and methcathinone (ephedrone, 2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-one) are shown in Figure 1.

Ephedrine is a sympathomimetic drug, an antagonist of α - and β -adrenergic peripheral receptors. It acts directly by increase of noradrenaline release from the neuron endings and inhibition of reuptake. It effectively dilates bronchial smooth muscles, accelerates decelerated heart action and intensifies the strength of cardiac contraction. It constricts the peripheral vessels, which can lead to an increase in arterial pressure. Ephedrine passes well through the blood-brain barrier. Signs of weak central stimulation are observed after its administration. It dilates pupils, but accommodation is not disturbed. It can cause psychological addiction and, because of growing tolerance, it cannot be used for a long time [9].

Pseudoephedrine is also a sympathomimetic amine acting peripherally and centrally on the sympathetic system, however its central action is weaker compared to ephedrine. It reduces congestion of the mucous membranes of the upper respiratory tract (particularly

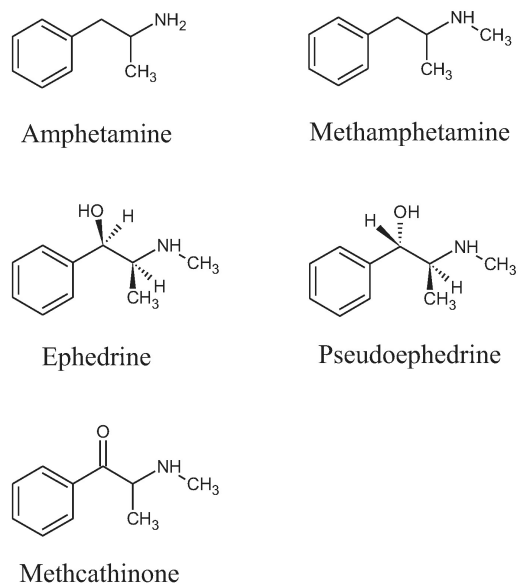


Fig. 1. The structural formulas of ephedrine, pseudoephedrine, amphetamine, methamphetamine and methcathinone.

nose and nasal sinuses), which leads to a decrease in the swelling of mucous membranes and the amount of formed secretion, as well as relieving the inflammatory state [9].

Ephedrine and pseudoephedrine are also used for purposes other than medical. These substances are taken by young women, amongst others, in order to reduce weight (they take several tablets a day), because ephedrine and pseudoephedrine reduce the feeling of hunger by releasing catecholic amines. The side-effects like acceleration of heart action, increased blood pressure, fasciculation and agitation limit their application in this field. They are also used as substitutes for amphetamine or methamphetamine, because of their easier availability. Simultaneous administration of several or more tablets containing the above-mentioned substances can lead to symptoms similar to those that occur after administration of amphetamine. Ephedrine is also used as a doping agent.

Ephedrine and pseudoephedrine are scheduled because they are substrates (precursors) used in production of methamphetamine. This substance, which is very popular e.g. in the United States, is not one of the main drugs abused in Europe. An exception is the Czech Republic, where methamphetamine is, beside cannabis products, the main “street drug”. One of the reasons for this situation may be the easy availability of ephedrine in this country, because its production was not subject to legal control for many years. The report of the European Monitoring Centre for Drugs and

Drug Addiction (EMCDDA) states that “in the Czech Republic, production of methamphetamine has been reported since the early 1980s; most is destined for local consumption, although some of it is smuggled to Germany and Austria. In 2003, Czech authorities reported an increase in the production of “Pervitin” (local methamphetamine) from branded pharmaceutical products as a result of a lack of ephedrine (the precursor of methamphetamine) on the local black market. In addition, Denmark reported that methamphetamine is increasingly common on the illicit drug market, and Latvia reported an increased quantity (0.8 tonnes) of ephedrine seized in 2003” [12].

Polish criminal groups are amongst the leading producers of amphetamine in Europe [12]. They produce amphetamine not only for the internal market, but also for Scandinavian countries and Germany. Due to the activities of the Police, about twenty illegal laboratories producing this drug are liquidated every year in Poland. This leads to temporary – shorter or longer – decreases in amphetamine supply on the illegal market and attempts to use other, alternative substances, either for direct intoxication or in the production of “classical” drugs. One of the groups of substrates is medicines, including those available over-the-counter. The production of psychotropic substances from medicines has been observed and investigated by the Institute of Forensic Research (IFR) for many years [4, 11]. The production of methcathinone from ephedrine present in Proasthamin was popular in Poland in the late 1990’s. It was concluded in studies performed in the IFR [4] that the method of oxidation of Proasthamin used by drug-addicts leads to the formation of methcathinone. The applied analytical methods allow the detection and determination of methcathinone even in small quantities of products constituting evidence in cases of illegal production of drugs from Proasthamin. The concentration of methcathinone in liquids obtained in the laboratory ranged from 1.9 to 2.6 mg/ml, whereas in evidential liquid obtained from an addicted person, it was 2.6 mg/ml.

In the last few years, new preparations containing ephedrine or pseudoephedrine, e.g. Efrinol (Prolab), Ephedrinum hydrochloricum (Polfa Warszawa), Tussipect (Herbapol Poznań) and Sudafed (Glaxo-SmithKline Export), have been marketed in Poland. According to information supplied by “street-walkers”, representatives of non-governmental organisations that help people addicted to drugs, and also information contained in case files analysed in the IFR, Efrinol preparation containing ephedrine in the form of 1% and 2% solutions was the most popular. Recently its popularity among addicted persons has

decreased, because it is now available only on prescription. However, some drug-addicts still use this preparation to produce methcathinone, as they state that “it is much more dynamic than Sudafed”. At present, the most popular preparations used for this purpose are Tussipect and the aforementioned Sudafed, which are available in Poland without prescription (over-the-counter).

The aim of the studies presented in the paper was to assess the possibility and the effectiveness of production of methcathinone from ephedrine contained in Tussipect preparation and pseudoephedrine contained in Sudafed preparation.

2. Material and methods

In order to perform experiments aimed at obtaining methcathinone from ephedrine or pseudoephedrine, the following reagents, chemicals and standards were applied:

- tablets of Tussipect preparation manufactured by Herbapol (Poznań, Poland) and Sudafed preparation manufactured by GlaxoSmithKline Export (Warsaw, Poland);
- reagents for chemical reactions: potassium permanganate in the form of Kalium Hypermanganicum pharmaceutical preparation (Galena, Wrocław, Poland), 10% solution of acetic acid (spirit vinegar manufactured by Matmar Comindex, Sławaćinek, Poland, bought in a grocery);
- solutions for chromatographic analyses: methanol, acetonitrile (Merck, Darmstadt, Germany), 85% aqueous solution of phosphoric(V) acid (POCH, Gliwice, Poland);
- standards of ephedrine, pseudoephedrine and methcathinone at a concentration of 1 mg/ml were purchased from Cerilliant Co. (Round Rock, TX, USA).

Identification of reaction products was performed by means of gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS). Analyses were conducted using a 6890 N gas chromatograph manufactured by Agilent (United States) coupled to a 5973 Network mass spectrometer. Separation was performed on an HP-5MS (30 m 0.25 mm 0.25 m) capillary column in the following temperature programme: 40°C for 7 min, then an increase at a rate of 10°C/min to 275°C, and maintaining at the maximal temperature for 9.5 min (total analysis time – 40 min). Helium at a flow rate of 1.0 ml/min was used as a carrier gas. The mass spectrometer was operated in electron ionisation

(EI) mode. A full mass spectrum, from 10 to 600 amu, was collected.

Confirmatory and quantitative analyses were carried out by means of high-performance liquid chromatography (HPLC), using a La Chrom D-7200 System (Merck-Hitachi) liquid chromatograph equipped with an L-7455 diode-array detector (DAD). The use of a D-7200 autosampler enabled excellent repeatability of injections. Separation of components was performed on a Chromolith™ Performance RP-18e monolithic column (100 × 4.6 mm, 2 μm). This column offers a number of advantages over particulate columns, among other things, the use of faster flow rates enables quicker separations. At the same time, the separation capacity of these columns is higher. Monolithic columns contain a single, solid compound as the stationary phase, which is usually made up of a network of polymethacrylate or polystyrene copolymers. The mobile phase was composed of 0.1 ml/l aqueous solution of phosphoric(V) acid (A) and acetonitrile (B). The separation was carried out in the following gradient conditions: 0 min – 100%A, 20 min – 100%B, 21 min – 100%A, 26 min – 100%A. The spectra of the substances were collected in the spectral range from 200 to 400 nm.

3. Results

3.1. Experiments

The experiments were performed using Tussipsect and Sudafed tablets. Half of a (blister) pack of tablets was used for each synthesis, i.e. 6 tablets of Sudafed and 10 tablets of Tussipsect. The synthesis procedures, the kind and amount of used chemicals, were established on the basis of information published on websites and discussion forums. The course of the experiment was as follows. Tablets of Tussipsect or Sudafed were crushed in a porcelain mortar, then potassium permanganate in the form of 100 mg tablets was added and the entirety was crushed again. The mixture was transferred into a 100 ml beaker. 10% spirit vinegar was added and it was mixed in order to obtain a homogenous mixture once again. The formed mixture was greasy and violet (the colour comes from permanganate ions). It was left without stirring. After a short time, ranging from several seconds to several minutes depending on the kind of preparation used, a fast exothermic reaction started, which was indicated by heat emission (warm beaker, condensed water vapour on the internal walls of the beaker). Immediately after observation of the beginning of the reaction, dis-

tilled water was added to the mixture and it was stirred. The formed substance was brown and smelled of marzipan or aniseed oil (in contrast to the odour of acetic acid coming from the vinegar before the start of the reaction). Next, the obtained product was filtered with the use of a 20 ml syringe. The filtrate, which was the final product of the reaction, was pale to dark yellow. The filtrate was weakly acidic (pH 4–5). The obtained product was subjected to analysis by means of chromatographic methods.

3.2. Identification analysis

The products obtained as a result of processing of Sudafed and Tussipsect preparations were subjected to identification studies. The first step was analysis by

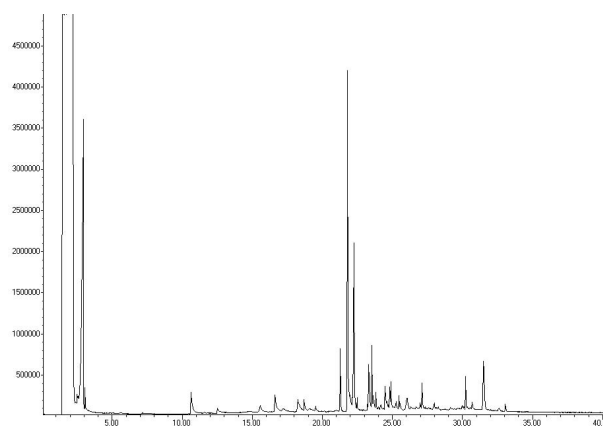


Fig. 2. An example chromatogram of the product of Sudafed processing.

means of gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS). The reaction products were analysed after 4-fold dilution with methanol. An example chromatogram of the product of Sudafed processing is presented in Figure 2.

A dozen or so chromatographic peaks can be observed on the obtained chromatograms. The presence of, among other things, residues of acetic acid, benzaldehyde and benzylamine, was detected on the basis of a comparison with the NIST mass spectra database. The presence of many substances in the examined solutions results, among other things, from the fact that Sudafed and Tussipsect contain, besides pseudoephedrine and ephedrine, other ingredients, which make up the original tablet mass. These substances can react with other substrates and with each other. It should be noted that the formed by-products can also

TABLE I. THE RESULTS OF QUANTITATIVE ANALYSIS

	Sudafed	Tussipect
Active component of the preparation	Pseudoephedrine	Ephedrine
Amount of the component in a single tablet	60 mg	15 mg
Number of tablets used in a single experiment	6	10
Total amount of the substrate	360 mg	150 mg
Number of performed syntheses	4	3
Methcathinone concentration in a sample	4.05 ± 0.05 mg/ml	2.24 ± 0.77 mg/ml
Mass of methcathinone obtained in a single experiment	88.2 ± 1.8 mg	19.1 ± 6.5 mg
Mass of methcathinone obtained from a single tablet	14.7 mg	1.9 mg
Estimated efficiency	24.5%	12.7%

exhibit psychoactive action and even higher toxicity than methcathinone – the main reaction product.

In order to perform qualitative analysis, analysis of standard solutions of ephedrine, pseudoephedrine and methcathinone was performed. On the basis of the comparison of retention times and, above all, mass spectra, methcathinone was detected in the reaction products. The mass spectrum of the chromatographic peak corresponding to the retention time of methcathinone is shown in Figure 3.

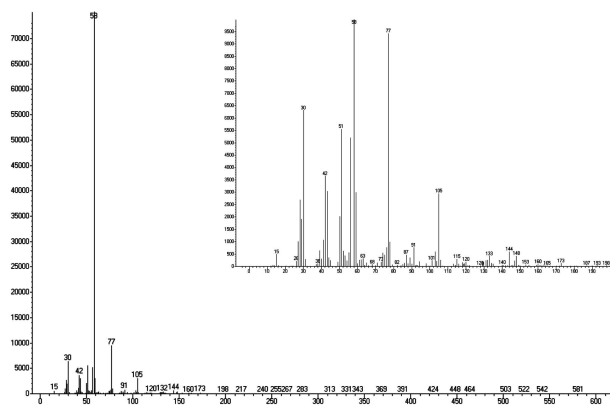


Fig. 3. The mass spectrum of the chromatographic peak corresponding to the retention time of methcathinone, obtained from the analysis of products of processing of Sudafed preparation.

The mass spectra of ephedrine, pseudoephedrine and methcathinone are very similar, but, on the basis of subtle differences – particularly a lack of ion of $m/z = 117$ – it can be ascertained that the mass spectrum shown in Figure 3 is consistent with the spectrum of methcathinone.

Studies aimed at confirming the presence of methcathinone in products obtained by processing of Sudafed and Tussipect preparations were performed by means of high-performance liquid chromatography (HPLC) in conditions described in the “Materials and methods” section. The UV/VIS spectrum of the chromatographic peak obtained by the analysis of the products of Sudafed processing, corresponding to the retention time of methcathinone, is presented in Figure 4.

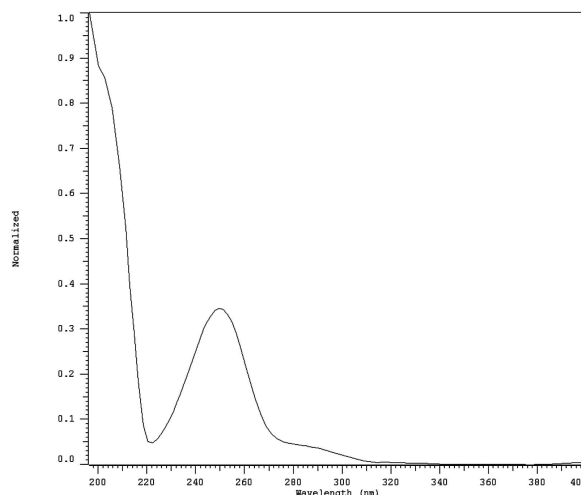


Fig. 4. UV/VIS spectrum of the chromatographic peak corresponding to the retention time of methcathinone, obtained by the analysis of the products of Sudafed processing.

The UV/VIS spectrum of methcathinone differs significantly from the spectra of pseudoephedrine and ephedrine. In particular, in the spectra of these substances, a band with maximum absorbance at 249 nm does not occur. In the spectrum of the chromatographic peak corresponding to the retention time of meth-

cathinone, obtained by the analysis of the products of Sudafed processing, this band is distinct and it can definitely be stated that it comes from methcathinone.

3.3. Quantitative analysis

Quantitative analysis of methcathinone in products obtained as a result of the processing of Sudafed and Tussispect preparations was also performed using the HPLC method in the above-mentioned conditions. These products were subjected to examination after preliminary semi-quantitative analysis aimed at a rough estimation of the amount of the formed methcathinone and selection of appropriate dilution of the samples in order to obtain an analytical signal in the linearity range of the applied method. Quantitative analyses were carried out at 240 nm, because in this range the signal coming from methcathinone is suitably intensive and it is not "contaminated" by the signal coming from the substrates.

The results of quantitative analysis are presented in Table I.

As can be seen from data contained in the above table, the mean amount of methcathinone prepared from 6 tablets of Sudafed, each containing 60 mg of pseudoephedrine, was 88.2 ± 1.8 mg, whereas from 10 tablets of Tussispect, each containing 15 mg of ephedrine: 19.1 ± 6.5 mg. A single administered dose contains 10–70 mg of methcathinone (0.2–1.0 mg/kg of body mass) [1, 3]. This means that the obtained amounts constitute from one to even several doses of this psychotropic substance. The synthesis efficiency was higher and more repeatable for Sudafed. This could be caused by the fact that the synthesis was simpler and proceeded without problems. During synthesis from Tussispect, problems occurred particularly during filtration. One of the factors causing these problems could be the higher number of substances accompanying the main active component.

Regardless of the level of methcathinone content – the main psychoactive component of products obtained from Sudafed and Tussispect – attention must be focused on their high toxicity. According to information provided by people that help drug-addicts, in the Jelenia Góra region alone (in south-west Poland), dozens of people have died due to the side-effects of administration of these products, such as atypical pneumonia, phlebitis, limb necrosis, ulceration, etc. In persons taking products of Sudafed processing, leg veins are "burnt" first, especially amongst persons injecting into the groin. The final product of processing also destroys the liver and pancreas very quickly. Therefore, it can be assumed that administration of the products

of processing of medicines leads to a complex toxic action of their components, which is significantly more intensive than after administration of pure methcathinone alone. The high toxicity of such products has also been observed by other authors [2, 6]. In the 1990's in Russia and Belarus, a dozen or so deaths were noted after their overdosing [14].

4. Summary

In the performed experiments, methcathinone was obtained from ephedrine and pseudoephedrine. The average amount of methcathinone prepared from 6 tablets of Sudafed, each containing 60 mg of pseudoephedrine, was 88.2 ± 1.8 mg, whereas from 10 tablets of Tussispect, each containing 15 mg of ephedrine, it was 19.1 ± 6.5 mg. The obtained amounts constitute from one to even several doses of this psychotropic substance.

The obtained results indicate that ephedrine and pseudoephedrine can be "easily used or extracted by readily applicable or economically viable means" from therapeutic preparations like Tussispect and Sudafed, and therefore these preparations should not be excluded from the definition of "scheduled substance". However, both preparations are available without prescription and their possession cannot be a basis for charging under Articles 61 and 66 of the Act of 29 July 2005 on Counteracting Drug Addiction, which concerns the purchasing, possession and storage of precursors.

Acknowledgements

The author would like to thank his co-workers from the Alcohol and Drugs Section of the Institute of Forensic Research for their assistance in conducting the experiments and the examinations by means of instrumental methods.

References

1. Buddha P. D., Cole K. A., Cathinone (Khat) and methcathinone (CAT) in urine specimens: a gas chromatographic-mass spectrometric detection procedure, *Journal of Analytical Toxicology* 2001, 25, 525–530.
2. Glennon R. A., Yousif M., Naiman N. [et al], Methcathinone: a new and potent amphetamine-like agent, *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1987, 26, 547–551.
3. http://www.totse.com/en/drugs/speedy_drugs/faq-cat.html.

4. Janowska E., Chudzikiewicz E., Lechowicz W., Ephedrone – new street drug obtained from proasthmin, *Problems of Forensic Sciences* 1999, 39, 44–53.
5. Jednolita konwencja o środkach odurzających z 1961 r., Dz. U. 1966, nr 45 poz. 277; Single convention on narcotic drugs 1961, http://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf.
6. Kamiński B. J., Griffiths R. R., Intravenous self-injection of methcathinone in the baboon, *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1994, 47, 981–983.
7. Konwencja Narodów Zjednoczonych o zwalczaniu nielegalnego obrotu środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi z 1988 r., Dz. U. 1995, nr 15, poz. 180; Convention against the illicit traffic in narcotic drugs and psychotropic substances 1988, http://www.unodc.org/pdf/convention_1988_en.pdf.
8. Konwencja o substancjach psychotropowych z 1971 r., Dz. U. 1976, nr 31 poz. 180; Convention on psychotropic substances 1971, http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf.
9. Pharmindex, Wydawnictwo CMP Medica Poland, Warszawa 2006.
10. Rozporządzenie (WE) nr 273/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie prekursorów narkotykowych (Dziennik Urzędowy 2004 r., L 047, s. 0001–0010); Regulation (EC) no. 273/2004 of the European Parliament and of the Council of Europe of 11 February 2004 on Drug Precursors: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2004/l_047/l_04720040218en00010010.pdf.
11. Stanaszek R., Lechowicz W., Pharmaceutical preparations in illicit drug cases, *Problems of Forensic Sciences* 2001, 46, 152–157.
12. The state of the drugs problem in Europe, Annual report 2005, European Monitoring Centre for Drugs and Drug download/ar2005-en.pdf. Addiction (EMCDDA), 2005, <http://ar2005.emcdda.europa.eu/>
13. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii, Dz. U. 2005 r., nr 179, poz. 1485; Drug Addiction Counteracting Act of July 29, 2005, *Journal of Laws* 2005, no. 179, item 1485; <http://www.narkomania.gov.pl>.
14. Zhingel K. Y., Donevsky W., Crossman A. [et al.], Ephedrone: 2-methyl-amino-1-phenylpropan-1-one (Jeff), *Journal of Forensic Sciences* 1991, 36, 915–920.

Corresponding author

Dariusz Zuba
Instytut Ekspertyz Sądowych
ul. Westerplatte 9
PL 31-033 Kraków
e-mail: dzuba@ies.krakow.pl

LEKI ZAWIERAJĄCE EFEDRYNĘ I PSEUDOEFEDRYNĘ JAKO ŹRÓDŁO METKATYNONU

1. Wprowadzenie

Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii [13] – podstawowy akt prawny regulujący kontrolę nad środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi – definiuje je jako substancje pochodzenia naturalnego lub syntetycznego działające na ośrodkowy układ nerwowy, określone w wykazach załączonych do ustawy. Wśród nich znaleźć można m.in.:

1. Popularne, nadużywane „narkotyki uliczne”, takie jak amfetamina, kokaina czy heroina;
2. „Narkotyki projektowane” (ang. designer drugs), takie jak TMA, PMA, DOE, itd. – nową grupę coraz popularniejszych narkotyków syntetycznych;
3. Inne substancje obecne na nielegalnym rynku narkotykowym, często stosowane również w celach przestępczych, takie jak GHB, ketamina czy metkatynon;
4. Leki, głównie z grupy pochodnych kwasu barbiturowego (np. allobarbitol, barbitol, cyklobarbitol, fenobarbitol) i benzodiazepin (m.in. chlordiazepoksyd, diazepam, estazolam, flunitrazepam, klonazepam, lorazepam, midazolam, oksazepam), które często są nadużywane i mogą uzależniać.

Klasyfikacje środków odurzających i substancji psychotropowych w polskiej ustawie oparte są w dużej mierze na rezolucjach Organizacji Narodów Zjednoczonych [5, 7, 8], które są podstawą rozwiązań prawnych w większości krajów członkowskich.

Wyżej wymieniona ustawa odwołuje się również do innego aktu prawnego – rozporządzenia (WE) nr 273/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie prekursorów narkotykowych [10], na podstawie którego objęto kontrolą substancje stosowane do wytwarzania środków odurzających i substancji psychotropowych. W tym akcie prawnym zdefiniowano „substancję sklasyfikowaną” jako każdą substancję wymienioną w załączniku I, łącznie z mieszaninami i produktami naturalnymi zawierającymi tę substancję; pojęcie to nie obejmuje jednak produktów medycznych, jakie zostały określone w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, preparatów farmaceutycznych, mieszanek, produktów naturalnych oraz innych preparatów zawierających substancje sklasyfikowane, które zostały wytworzone w taki sposób, że wymienione substancje nie mogą być bez trudności wykorzystane lub odzyskane za pomocą dających się łatwo zastosować lub ekonomicznie realnych środków.

Wśród substancji sklasyfikowanych w kategorii 1 znajdują się między innymi efedryna i pseudoefedryna. Kategoria 1 obejmuje związki posiadające w swojej strukturze podstawowe elementy struktury substancji psychotropowych. Wzory strukturalne efedryny, pseudoefedryny, amfetaminy, metamfetaminy oraz metkatynonu (efedronu, 2-(metyloamino)-1-fenylpropan-1-onu) przedstawiono na rysunku 1.

Efedryna jest lekiem sympatykomimetycznym, agonistą obwodowych receptorów α i β -adrenergicznych. Działa głównie pośrednio przez nasilenie uwalniania noradrenaliny z zakończeń neuronów i hamowanie jej wchłaniania zwrotnego. Efektywnie rozszerza mięśnie gładkie oskrzeli. Przyspiesza zwolnioną czynność serca i zwiększa siłę jego skurczu. Zwęża naczynia obwodowe, co może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego. Efedryna dobrze przenika przez barierę krew-mózg. Po jej podawaniu obserwuje się objawy słabego pobudzenia ośrodkowego. Rozszerza źrenice, nie porażając akomodacji. Może powodować uzależnienie psychiczne, a z powodu rosnącej tolerancji nie można jej długo stosować [9].

Pseudoefedryna to również amina sympatykomimetyczna, działająca obwodowo i ośrodkowo na układ współczulny, przy czym jej działanie ośrodkowe jest słabsze niż efedryny. Zmniejsza przekrwienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych (zwłaszcza nosa i zatok przynosowych), co prowadzi do zmniejszenia zarówno obrzęku błon śluzowych, jak i ilości powstającej wydzieliny. Łagodzi również stan zapalny [9].

Efedryna i pseudoefedryna są również stosowane w celach innych niż medyczne. Substancje te przyjmowane są między innymi przez młode kobiety w celu odchudzenia się (osoby takie przyjmują po kilka tabletek dziennie), wykorzystując fakt, że substancje te zmniejszają odczucie głodu poprzez uwalnianie amin katecholowych. Działania niepożądane, objawiające się przyspieszeniem akcji serca, wzrostem ciśnienia krwi, drżeniem mięśni i uczuciem niepokoju, ograniczają ich zastosowanie w tym zakresie. Ze względu na łatwiejszą dostępność, bywają również używane jako substytut amfetaminy czy metamfetaminy. Jednoczesne przyjęcie kilku lub kilkunastu tabletek zawierających w swoim składzie wymienione substancje może prowadzić do objawów zbliżonych do występujących po przyjęciu amfetaminy. Efedryna bywa również używana jako środek dopingujący.

Efedryna i pseudoefedryna zostały objęte kontrolą, ponieważ są to substraty (prekursory) wykorzystywane do produkcji metamfetaminy. Substancja ta, bardzo popularna np. w Stanach Zjednoczonych, nie należy do

głównych narkotyków używanych w Europie. Wyjątkiem w tym zakresie są Czechy, gdzie metamfetamina jest – obok produktów konopi – podstawowym „narkotykiem ulicznym”. Jedną z przyczyn tej sytuacji może być duża dostępność efedryny w tym kraju, gdzie przez lata jej wytwarzanie nie było objęte kontrolą. Raport Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) podaje, że „Republika Czeska odnotowuje produkcję metamfetaminy od wczesnych lat osiemdziesiątych, a większość tej produkcji przeznaczona jest na rynek wewnętrzny, choć pewne ilości przemywane są do Niemiec i Austrii. W roku 2003 władze czeskie doniosły, że na lokalnym czarnym rynku wzrosła produkcja preparatu Pervitin (lokalnej metamfetaminy) z markowych produktów farmaceutycznych w wyniku braku efedryny (prekursora metamfetaminy). Ponadto Dania poinformowała, że metamfetamina staje się coraz bardziej popularna na rynku nielegalnych narkotyków, a Łotwa odnotowała zwiększoną ilość (0,8 ton) efedryny skonfiskowanej w 2003 roku” [12].

Polskie grupy przestępcze są jednymi z czołowych producentów amfetaminy w Europie [12]. Produkują one amfetaminę nie tylko na rynek wewnętrzny, ale również na rynek skandynawski czy niemiecki. Dzięki aktywności policji każdego roku likwidowanych jest w Polsce około dwudziestu nielegalnych laboratoriów wytwarzających ten narkotyk. Prowadzi to do czasowych – krótszych lub dłuższych – spadków podaży amfetaminy na nielegalnym rynku i prób wykorzystania innych alternatywnych substancji bądź to do bezpośredniego wprowadzenia się w stan odurzenia, bądź też wykorzystania ich do wytworzenia „klasycznych” narkotyków. Jedną z grup substratów są leki, w tym leki dostępne bez recepty.

Wytwarzanie substancji psychotropowych z leków jest problemem dostrzeganym i badanym w Instytucie Ekspertyz Sądowych (IES) od wielu lat [4, 11]. Pod koniec lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku popularne było w Polsce wytwarzanie metkatynonu z efedryny obecnej w preparacie Proasthamin. W badaniach prowadzonych w IES [4] stwierdzono, że metoda utleniania Proastaminu stosowana przez narkomanów prowadzi do uzyskania metkatynonu. Zastosowane metody analityczne pozwoliły na wykrycie i oznaczenie metkatynonu nawet w nieznacznych ilościach produktów będących dowodami w sprawach o nielegalne otrzymywanie środków uzależniających z Proasthaminu. Stężenie metkatynonu w otrzymanych w laboratorium płynach mieściło się w zakresie 1,9–2,6 mg/ml, natomiast w dowodowym płynie zabezpieczonym przy osobie uzależnionej wynosiło 2,6 mg/ml.

W ostatnich latach pojawiły się w sprzedaży nowe preparaty zawierające w swoim składzie efedrynę lub pseudoefedrynę, takie jak m.in. Efrinol (Prolab), Ephedrinum hydrochloricum (Polfa Warszawa), Tussispect (Herbapol Poznań) czy Sudafed (GlaxoSmithKline

Export). Zgodnie z informacjami dostarczonymi przez sprzedawców ulicznych, przedstawicieli organizacji pozarządowych zajmujących się narkomanami oraz z danych zawartych w aktach spraw przekazanych do IES, szczególną popularnością cieszył się preparat Efrinol, który zawiera efedrynę w postaci roztworów 1% i 2%. W ostatnim czasie jego popularność wśród narkomanów spadła, ponieważ jest on obecnie dostępny tylko na receptę. Niemniej jednak część narkomanów nadal stosuje ten preparat do wytworzenia metkatynonu twierdząc, że otrzymany produkt „jest o wiele dynamiczniejszy od Sudafedu”. Obecnie najpopularniejszymi preparatami używanymi w tym celu są Tussispect oraz właśnie Sudafed, które dostępne są w Polsce bez recepty.

Celem niniejszej pracy była ocena możliwości i ewentualnej efektywności wytworzenia metkatynonu z efedronu zawartego w preparacie Tussispect oraz pseudoefedryny zawartej w leku Sudafed.

2. Materiał i metody

Do przeprowadzenia eksperymentów mających na celu otrzymanie metkatynonu z efedryny oraz pseudoefedryny wykorzystano następujące reagenty, odczynniki i wzorce:

- tabletki preparatu Tussispect wyprodukowanego przez Herbapol (Poznań, Polska) oraz preparatu Sudafed (GlaxoSmithKline Export, Warszawa, Polska);
- odczynniki do reakcji chemicznych: nadmanganian potasu w postaci preparatu farmaceutycznego Kalium Hypermanganicum (Galena, Wrocław, Polska), 10% roztwór kwasu octowego (ocet spirytusowy wyprodukowany przez Matmar Comindex, Sławacinek, Polska, zakupiony w sklepie spożywczym);
- odczynniki do analiz chromatograficznych: metanol, acetonitryl (Merck, Darmstadt, Niemcy), 85% wodny roztwór kwasu fosforowego(V) (POCH, Gliwice, Polska);
- wzorce efedryny, pseudoefedryny i metkatynonu o stężeniu 1 mg/ml zakupiono w firmie Cerilliant Co. (Round Rock, TX, Stany Zjednoczone).

Identyfikacja produktów reakcji była wykonywana metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS). Badania prowadzono, wykorzystując chromatograf gazowy 6890 N firmy Agilent (Stany Zjednoczone) sprzężony ze spektrometrem masowym 5973 Network. Rozdział prowadzono na kolumnie kapilarnej HP-5MS (30 m 0,25 mm 0,25 m) przy zastosowaniu następującego programu temperaturowego: 40°C przez 7 minut, następnie wzrost z szybkością 10°C/min do 275°C, po czym utrzymywanie w maksymalnej temperaturze przez 9,5 min (całkowity czas analizy – 40 min). Jako gaz nośny stosowano hel o szybkości przepływu 1,0 ml/min. Spektrometr masowy pracował

w elektronowym trybie jonizacji (EI). Zbierano cały zakres mas, od 10 do 600 amu.

Analizy potwierdzające oraz analizy ilościowe przeprowadzono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), stosując chromatograf cieczowy La Chrom D-7200 System (Merck-Hitachi) wyposażony w detektor spektrofotometryczny z szeregiem diod L-7455. Zastosowanie autosamplera D-7200 zapewniało doskonałą powtarzalność nastrzyków. Rozdział składników był prowadzony na kolumnie monolitycznej Chromolith™ Performance RP-18e (100 4,6 mm 2 μm). Kolumna ta – w stosunku do kolumn tradycyjnych – oferuje wiele zalet, między innymi możliwe jest zastosowanie większych szybkości przepływu, co pozwala na skrócenie czasu analizy. Jednocześnie zdolność rozdzielcza tych kolumn jest wyższa. Kolumny monolityczne jako fazę stacjonarną zawierają pojedynczą substancję stałą, którą jest najczęściej sieć kopolimerów polimetyloakrylowych lub polistyrenowych. Natomiast w opisywanym doświadczeniu fazę ruchomą stanowiły: 0,1 ml/l wodny roztwór kwasu fosforowego (A) oraz acetonitryl (B). Rozdział prowadzono w następujących warunkach gradientowych: 0 min – 100%A, 20 min – 100%B, 21 min – 100%A, 26 min – 100%A. Widma substancji zbierano w zakresie spektralnym od 200 do 400 nm.

3. Wyniki

3.1. Eksperymenty

Eksperymenty przeprowadzono z wykorzystaniem tabletek Tussipect oraz Sudefed. Każdorazowo do syntezy użyto połowę tabletek znajdujących się w opakowaniu (blistrze), tj. 6 w przypadku Sudafedu i 10 w przypadku Tussipectu. Procedury reakcji, tj. rodzaj i ilość użytych odczynników, ustalono na podstawie analizy informacji zamieszczonych na stronach internetowych i forach dyskusyjnych. Przebieg eksperymentu był następujący: tabletki Sudafedu lub Tussipectu rozdrobniono w moździerzu porcelanowym, a następnie dodano nadmanganian potasu w postaci 100 mg tabletek, po czym całość ponownie rozdrobniono i ujednorodniono. Mieszaninę przeniesiono do zlewki o pojemności 100 ml, po czym dodano 10% ocet spożywczy i zamieszano do ponownego uzyskania jednorodnej mieszaniny. Powstała mieszanina była mazista i miała kolor fioletowy (pochodzący od jonów nadmanganianowych). Pozostawiono ją bez mieszania. Po krótkim czasie, od kilkunastu sekund do kilku minut w zależności od rodzaju użytego preparatu, zaczęła zachodzić szybka reakcja egzotermiczna, na co wskazywało wydzielanie się ciepła (gorąca zlewka, skroplona para wodna na wewnętrznych ściankach zlewki). Natychmiast po zaobserwowaniu rozpoczęcia reakcji do mieszaniny dodawano wodę destylowaną i zamieszano.

Powstała substancja miała brązowy kolor i przyjemny zapach marcepanu lub olejku anyżowego (w przeciwieństwie do woni kwasu octowego pochodzącej od octu przed rozpoczęciem reakcji). Następnie otrzymany produkt przesączono przez watę z użyciem strzykawki o pojemności 20 ml. Przesącz, będący produktem końcowym reakcji, był koloru od słomkowego do ciemnożółtego. Odczyn chemiczny przesączu był słabo kwaśny (pH 4–5). Otrzymany produkt poddano analizom metodami chromatograficznymi.

3.2. Analiza identyfikacyjna

Produkty otrzymane w wyniku przetworzenia preparatów Sudafed i Tussipect poddano badaniom identyfikacyjnym. W pierwszej kolejności przeprowadzono badania metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS). Produkty reakcji poddawano analizie po ich czterokrotnym rozcieńczeniu metanolem. Przykładowy chromatogram produktu przerobu Sudafedu przedstawiono na rycinie 2.

Na otrzymanych chromatogramach stwierdzono obecność kilkunastu pików chromatograficznych. Na podstawie porównania z bazą widm masowych NIST stwierdzono obecność m.in. pozostałości kwasu octowego, benzaldehydu i benzyloaminy. Obecność kilkunastu substancji w badanych roztworach wynika m.in. z faktu, że Sudafed i Tussipect, oprócz pseudoefedryny i efedryny, zawierają inne składniki (stanowiące pierwotnie masę tabletkową). Substancje te mogą wchodzić w reakcje z pozostałymi substratami i między sobą. Należy zauważyć, że powstałe uboczne produkty mogą również wykazywać działanie psychoaktywne i nawet wyższą toksyczność niż główny produkt reakcji, czyli metkatynon.

W celu przeprowadzenia analizy jakościowej, wykonano analizy roztworów wzorcowych efedryny, pseudoefedryny i metkatynonu. Na podstawie porównania czasów retencji oraz przede wszystkim widm masowych, w produktach reakcji zidentyfikowano metkatynon. Widmo masowe pików chromatograficznego odpowiadającego czasowi retencji metkatynonu przedstawiono na rycinie 3.

Widma masowe efedryny, pseudoefedryny i metkatynonu są zbliżone, jednak na podstawie subtelnych różnic, w szczególności nieobecności jonu o stosunku $m/z = 117$, można stwierdzić, że widmo masowe substancji przedstawione na rycinie 3 jest zgodne z widmem metkatynonu.

Badania potwierdzające obecność metkatynonu w produktach otrzymanych w wyniku przetworzenia preparatów Sudafed i Tussipect wykonano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w warunkach podanych w rozdziale „Materiał i metody”. Widmo UV/VIS pików chromatograficznego otrzymanego z anali-

zy produktów przerobu Sudafedu, odpowiadające czasowi retencji metkatynonu, przedstawiono na rycinie 4.

Widmo UV/VIS metatynonu różni się znacznie od widm pseudoefedryny i efedryny; w szczególności w widmach tych substancji nie występuje pasmo wykazujące maksimum absorpcji przy 249 nm. W widmie dla pik chromatograficznego odpowiadającego czasowi retencji metkatynonu, a otrzymanego z analizy produktów przerobu Sudafedu, pasmo to jest wyraźne i można z pewnością stwierdzić, że pochodzi od metkatynonu.

3.3. Analiza ilościowa

Analiza ilościowa metkatynonu w produktach otrzymanych w wyniku przetworzenia preparatów Sudafed i Tussipect została przeprowadzona również metodą HPLC w warunkach podanych powyżej. Produkty te poddawano analizie po wykonaniu wstępnej analizy półilościowej mającej na celu zgrubne oszacowanie ilości powstałego metkatynonu i dobranie odpowiedniego rozcieńczenia próbek dla uzyskania sygnału analitycznego mieszczącego się w zakresie liniowości zastosowanej metody. Analizy ilościowe prowadzono przy długości fali 240 nm, ponieważ w tym zakresie sygnał pochodzący od metkatynonu jest odpowiednio intensywny i nie jest on „zanieczyszczany” przez sygnał pochodzący od substratów. Zebrane wyniki analizy ilościowej zebrano w tabeli I.

Jak wynika z danych zawartych w tabeli I, średnia ilość metkatynonu uzyskana z 6 tabletek Sudafedu zawierających po 60 mg pseudoefedryny wynosiła $88,2 \pm 1,8$ mg, natomiast z 10 tabletek Tussipectu zawierających po 15 mg efedryny wynosiła $19,1 \pm 6,5$ mg. Jednorazowo przyjmowana dawka zawiera 10–70 mg metkatynonu (0,2–1,0 mg/kg masy ciała) [1, 3], co oznacza, że otrzymana ilość stanowi od jednej do nawet kilku dawek tej substancji psychotropowej. Wydajność syntezy z Sudafedu była wyższa i bardziej powtarzalna, na co wpływ mógł mieć fakt, że synteza ta była prostsza i przebiegała bez zakłóceń. Przy syntezie z Tussipectu problemy pojawiały się szczególnie na etapie sączenia. Jednym z czynników powodujących te problemy mogła być większa ilość substancji towarzyszących głównemu składnikowi aktywnemu.

Niezależnie od zawartości metkatynonu – głównego psychoaktywnego składnika produktów uzyskanych z Sudafedu i Tussipectu – należy zwrócić uwagę na ich wysoką toksyczność. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez osoby zajmujące się osobami uzależnionymi, z powodu skutków ubocznych przyjmowania tych produktów, takich jak nietypowe zapalenia płuc, stany zapalne żył, martwica kończyn, owrzodzenia itd., zmarło tylko w rejonie Jeleniej Góry (południowo-zachodnia część Polski) kilkadziesiąt osób. U osób przyjmujących produkty przerobu Sudafedu w pierwszej kolejności do-

chodzi do zapaleń żył w nogach, zwłaszcza u osób dokonujących iniekcji w pachwinę. Produkt końcowy przerobu niszczy również w szybkim tempie wątrobę oraz trzustkę. Można więc przypuszczać, że przy przyjmowaniu produktów przerobu leków dochodzi do złożonego działania toksycznego ich składników, znacznie bardziej nasilonego niż w przypadku przyjęcia samego czystego metkatynonu. Na wysoką toksyczność takich produktów zwracali uwagę również inni autorzy [2, 6]. W latach dziewięćdziesiątych 20. wieku w Rosji i na Białorusi stwierdzono kilkanaście zgonów po ich przedawkowaniu [14].

4. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów uzyskano metkatynon z pseudoefedryny oraz efedryny. Średnia ilość metkatynonu uzyskana z 6 tabletek Sudafedu zawierających po 60 mg pseudoefedryny wynosiła $88,2 \pm 1,8$ mg, natomiast z 10 tabletek Tussipectu zawierających po 15 mg efedryny wynosiła $19,1 \pm 6,5$ mg. Otrzymana ilość stanowi od jednej do nawet kilku dawek tej substancji psychotropowej.

Uzyskane wyniki wskazują, że efedryna i pseudoefedryna mogą być „bez trudności wykorzystane lub odzyskane za pomocą dających się łatwo zastosować lub ekonomicznie realnych środków” z preparatów leczniczych, jakimi są Tussipect i Sudafed, a zatem nie powinny podlegać wyłączeniu z definicji „substancji sklasyfikowanej”. Z drugiej strony oba te preparaty są dostępne bez recepty i fakt ich posiadania nie może być podstawą do postawienia zarzutu z art. 61 i 66 Ustawy z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii dotyczących nabywania, posiadania i przechowywania prekursorów.

Podziękowania

Autor pracy składa podziękowania współpracownikom z Pracowni Badania Alkoholu i Narkotyków Instytutu Ekspertyz Sądowych za pomoc przy przeprowadzaniu eksperymentów i badań metodami instrumentalnymi.