



ACTIVITY AND BIOTRANSFORMATION OF THREE SYNTHETIC “LEGAL HIGHS”: MEPHEDRONE, METHYLONE AND 3,4-METHYLENODIOXYPYROVALERONE

Monika CIECHOMSKA, Michał WOŹNIAKIEWICZ, Renata WIETECZA-POŚLUSZNY

Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Abstract

This paper describes the properties and effects on the human body of substances such as: mephedrone (1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-on), methylone (2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one) and MDPV (3,4-methylenedioxypropylvalerone). The affinity of these substances for receptors, and also their pathways of biotransformation have been analysed, indicating the main metabolites that can be detected in humans after ingestion of the above mentioned synthetic “legal highs”. When discussing the biotransformation, we referred to the results of microsomal and in vivo studies in animals, assuming a good correlation between the model of metabolism in the animal organism of the selected species and the metabolism that occurs in the human body.

Key words

Mephedrone; Methylone; MDPV; “Legal highs”; Biotransformation.

Received 18 July 2011; accepted 25 January 2012

1. Introduction

The growing popularity of “legal highs” in Poland led the governmental administration in October 2010 to close (by a decision of the Chief Sanitary Inspectorate) a large number of so-called “smart shops”, which retailed “legal highs”. The confiscated items were then sent for chemical analysis.

The term *dopalacze* (“legal high”) is not scientific, but is so strongly rooted in everyday language that it is used to define the group of substances or mixtures with psychoactive effect whose use and marketing is not prohibited by law. Due to the fact that (some) “legal highs” have been included on the list of banned substances as a result of successive amendments to the Act on Counteracting Drug Addiction [21, 22, 23], this term is also often used to refer to substances that were once legal compounds (but no longer are), such as N-benzylpiperazine (BZP) or mephedrone.

Among the “legal highs” frequently offered at online stores [6] are synthetic substances such as mephedrone, methylone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). The effects of these compounds on the human body often vary depending on the dose, route of administration, or combined intake with other substances such as alcohol or medicinal drugs. The effects of their actions include euphoria, agitation, increased concentration, improved mood and often hallucinations, which are frequently the inspiration for artists [4, 5, 8, 17]. However, like any other drug of abuse, they engender a number of side effects, both physical and mental, including severe depression and psychotic disorders; they are also the cause of death [1, 5, 4, 13, 17, 25, 26]. Less severe symptoms include headaches, muscle aches, nausea, nosebleeds, anxiety and hot flashes [4, 13, 17, 25, 26].

Understanding the exact mechanism of action of a substance on the body is closely related to its effects

on a specific type of receptor. Such an understanding can be achieved after relevant studies, including tests conducted on animals.

The actual composition of “legal highs” is frequently unknown to users, as producers rarely declare the ingredients used to manufacture a mixture or tablets. For this reason, it is very difficult to predict the possible consequences of ingestion of these products or the possibility of interactions with other substances. This also makes it difficult to choose the appropriate way to deal with people who have experienced serious health complications after taking “legal highs” of unknown composition. In this situation, it is necessary to perform analyses of samples collected from the patient in order to determine which substances are present. An understanding of the biotransformation of substances commonly found in products sold as “legal highs” facilitates the task greatly. Some of them are metabolised at a very high intensity, and therefore they cannot be detected in body fluids a relatively short time after the moment of consumption. However, the products of their metabolism remain longer in the body, and their detection is possible even after some time.

2. Biotransformation and mechanism of action of “legal highs”

The biotransformation of “legal highs”, and indeed all xenobiotics, is a mechanism meant to protect the body from their toxic effects. It consists primarily in increasing the solubility of these substances in body fluids and thereby facilitating their excretion from the body. The ingredients of “legal highs” are metabolised mainly in liver cells: this fact is utilised in studies of biotransformation *in vitro*. Proteins – microsomes – isolated from the endoplasmic reticulum of liver cells are a great source of enzymes involved in xenobiotic metabolism (e.g. enzymes of the cytochrome P-450 group).

Basically, biotransformation reactions are divided into two groups: phase I and II reactions. The phase I reactions result in products which are more readily soluble in water, but they are often more toxic than the parent compound [14, 16]. The major phase I reactions are: oxidation (including epoxidation, hydroxylation), reduction, hydrolysis, hydration, N-, O-, S - dealkylation, N-oxidation, dehydrohalogenation, deacetylation. Phase II reactions, also called conjugation reactions, involve the coupling of a substrate activated in phase I with an endogenous compound, such as sulphuric acid(VI) or glucuronic acid, and creation of a product that can be easily eliminated [14].

The intensity of biotransformation and the type of products have an impact on how the compound or its transformation product act on the body. Ingredients contained in “legal highs” are agonists of e.g. α - and β -adrenergic, dopaminergic, serotonergic, opioid and cannabinoid receptors, which transmit various signals into the cell, thus triggering specific reactions of the organism.

3. Mephedrone

One of the most popular synthetic “legal highs” is mephedrone, or 4-methylmethcathinone or 1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (Figure 1). The systematic names of mephedrone suggest that it is both a beta-keto analogue of amphetamine and a derivative of cathinone. Among users it is known under the following names: mef, MCAF, meow-meow or 4-MMC [5]. Mephedrone is often confused by users with methedrone (4-methoxymethcathinone) and methadone because of the similarity in name [25]. Mephedrone emerged on the market in 2007 and quickly gained immense popularity due to similar effects to some drugs of abuse.

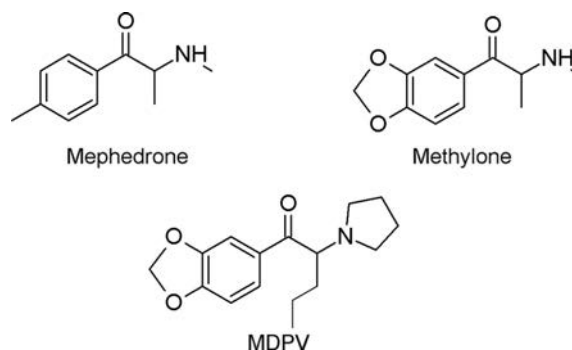


Fig. 1. Chemical structure of mephedrone, methylone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone.

The effects of mephedrone are very similar to those occurring after taking amphetamines, 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) or cocaine [25]. These are mainly stimulatory effects such as euphoria, improved mood, increased sensitivity of the senses, increased libido and enhanced intellectual performance [5]. Stimulatory effects after oral ingestion occur within 15–45 minutes, and after nasal administration – in a few minutes, and last from 2 to 3 hours [5]. Following intravenous administration, the positive effects last for 30 minutes, while the most powerful state, the so-called “high”, lasts from 10 to 15 minutes [5]. However, administration by the intravenous route is

not a way that is often used by users of this substance. As in the case of other “legal highs”, mephedrone is usually taken orally or snorted through the nose [25].

Typical adverse effects observed in people taking mephedrone are headache, nausea, palpitations, vomiting, and increased sweating (known as “mephedrone sweat”) [25, 26]. A characteristic symptom after taking mephedrone is bruising of the fingers and toes [25, 26]. In addition, more than half of mephedrone users experience feelings of anxiety, in extreme cases leading to paranoia, depression or other psychiatric disorders [26]. These symptoms are so strong that every third user experiencing them should be treated with benzodiazepines [26]. Other frequently occurring side effects of mephedrone include difficulty with concentration, memory problems, insomnia, hallucinations, delusions, body numbness, dry mouth, nasal bleeding, lack of sensitivity to touch, lack of appetite, high blood pressure, bruxism, abdominal pain, dizziness, nightmares, difficulty breathing and fatigue [3, 5, 10]. After intravenous administration, particularly severe side effects may occur [6].

Other adverse effects of mephedrone use, as in the case of other cathinones, are the possibility of peripheral vasoconstriction, i.e. contraction of smooth muscle in blood vessel walls, and heart problems, especially in patients with cardiac dysfunction [25]. There is also the possibility of parkinsonism, which is a consequence of chronic manganese poisoning [18, 25]. Potassium manganate(VII) is used in domestic production of “legal highs” which are derivatives of cathinone, by the oxidation of ephedrine or pseudoephedrine [18].

The side effects and positive effects of mephedrone are very similar to those of cocaine, but persons taking both substances claimed that the stimulating effects after taking mephedrone are more pleasant and last longer than those of cocaine, with the same risk level, but with less likelihood of addiction [25]. Compared to ecstasy, mephedrone causes milder withdrawal symptoms (the last phase of the drug) and no signs of a hangover the next day [25].

Animal and in vitro studies have not indicated an addictive potential of mephedrone [5]. However, one case of a man who became addicted after 1.5 years of oral, nasal, and rectal administration has been described [5]. According to a report by Winstock et al. of 2010 [25], over 10 cases in which mephedrone was found in samples collected from people who had died in Europe had been noted. However, only in some of these people was it suspected that mephedrone itself caused their death. But this was not clearly proved, as other substances were detected in the urine and blood

of the deceased, including alcohol and psychotropic drugs [3, 20]. In the case of an 18-year-old Swedish female citizen and a male living in Poland, the effects of taking mephedrone were considered as the direct cause of death, as no other drugs that might have been the cause of death were detected in the tissues of the deceased [1, 5, 26].

The precise LD50 dose and possible interactions with other substances are not yet known, so it must be concluded that using mephedrone with other “legal highs”, conventional drugs of abuse, cardiac and psychotropic medicines carries a significant risk of intoxication [25].

Mephedrone, like amphetamine and cathinone, is a sympathomimetic, meaning a substance that indirectly stimulates the sympathetic nervous system [25]. Mephedrone acts on presynaptic catecholamine receptors, increasing the secretion of dopamine, nor-adrenaline and serotonin [26]. Mephedrone as a methcathinone derivative may have similar effects on receptors. R-methcathinone primarily affects dopamine receptors, and S-enantiomers also affect serotonin receptors – the structural similarity of mephedrone allows one to suspect that it also has such properties [7].

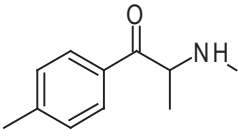
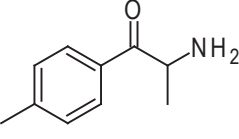
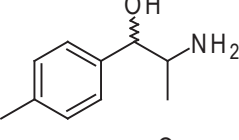
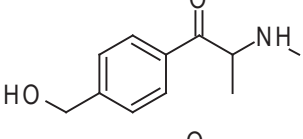
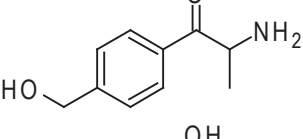
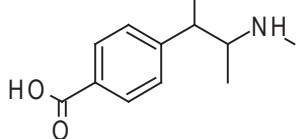
So-called “street mephedrone”, available on the “legal highs” market, is a racemic mixture, and thus exhibits neurotoxicity both in relation to dopamine and serotonin receptors, which may explain the variety of side effects caused by this substance [7].

Mephedrone metabolism studies conducted by Maurer et al. with human and animal urine showed that the biotransformation of this substance, both in humans and animals, is very similar [12]. According to this mechanism, mephedrone is metabolised to normephedrone (Table I), two enantiomers of nor-dihydromephedrone, 4-carboxydihydromephedrone, hydroxytolyl mephedrone and nor-hydroxytolyl mephedrone [12]. It should be noted that mephedrone itself was found in rat and human urine, which indicates that it is not metabolised to a very high extent [12].

The main reactions occurring during mephedrone biotransformation are N-demethylation to the primary amine, reduction of the carbonyl group and oxidation of the tolyl group to alcohol and subsequently acid [12]. It is suggested that hydroxylated products undergo phase II metabolism and are excreted as glucuronides or sulphates(VI) [12].

It was confirmed in the study [12] that it is possible to refer the mephedrone metabolism model in rats to humans because of the similarity to the metabolism observed in humans, although 4-carboxydihydromephedrone was detected only in human urine samples.

TABLE I. BIOTRANSFORMATION PRODUCTS OF MEPHEDRONE [12]

Name	Structure	Formula	Molecular weight
Mephedrone		$C_{11}H_{15}NO$	177.24
Nor-mephedrone		$C_{10}H_{13}NO$	163.22
Nor-dihydro mephedrone		$C_{10}H_{15}NO$	165.23
Hydroxytolyl mephedrone		$C_{11}H_{15}NO_2$	193.24
Nor-hydroxytolyl mephedrone		$C_{10}H_{13}NO_2$	179.22
4-carboxy-dihydromephedrone		$C_{11}H_{15}NO_3$	209.24

4. Methylone

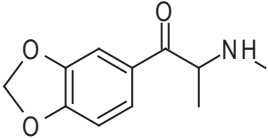
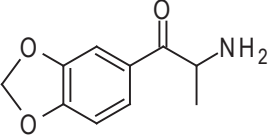
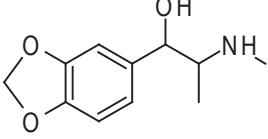
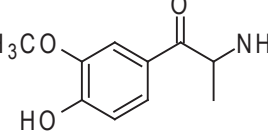
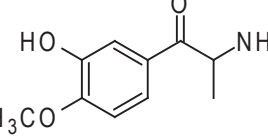
Another of the “legal highs” circulating on the Polish market is methylone (3,4-methylenedioxy-methcathinone or 2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one) (Figure 1). Methylone is known as MDMCAT, MDMC or Bk-MDMA [2]. It is sold in liquid form as a “vanilla air freshener” named Explosion and taken orally at a dose of about 100–200 mg [2, 9, 17]. In terms of structure, methylone is an analogue of MDMA which contains an additional β -keto group and therefore is considered as a legal equivalent of ecstasy [2]. Animal studies confirm that methylone has a similar effect to MDMA, at the same time not being a substitute for amphetamine or 2,5-dimethoxy-4-methamphetamine (DOM) [2]. Methylone was synthesised for the first time in 1996 as an antidepressant and a medicine for Parkinson’s disease, but due to its psychostimulating effects it has gained popularity as a “legal high” [9]. The effects of methylone are similar to those of ecstasy, but there are some differences [2, 13, 17]. According to Alexander

Shulgin, who first synthesized methylone, this compound, like MDMA, has antidepressant properties, and produces positive and pleasant effects, but not as unique and “magic” as after taking ecstasy [2].

Methylone stimulates the central nervous system (CNS), causing the desired euphoria, which is less than after ingestion of MDMA [16]. It is also possible to experience hallucinations, which are, however, sometimes caused by the presence of another psychostimulating substance in the consumed preparation [8, 17]. There is a documented case in which powder purchased as pure methylone contained only 60% methylone, and 38% 5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine (5-MeO-MIPT) with hallucinogenic properties [17]. Methylone, just like MDMA and other psychostimulants, increases willingness to socialise [16].

Due to the sympathomimetic effects and the impact on the CNS, methylone causes a number of side effects, including sweating, dilated pupils, nausea, vomiting, abdominal pain, irritability, tachycardia, and depressed mood [13, 17]. The toxic properties of

TABLE II. BIOTRANSFORMATION PRODUCTS OF METHYLONE [8, 9]

Name	Structure	Formula	Molecular weight
Methylone		$C_{11}H_{13}NO_3$	207.23
MDC 3,4-methylenedioxyecathinone		$C_{10}H_{11}NO_3$	193.08
MDEP 3,4-methylenedioxyephedrine*		$C_{10}H_{15}NO_3$	209.24
HMMC 4-OH-3-MeO-methcathinone		$C_{11}H_{15}NO_3$	210.11
3-OH-4-MeO-methcathinone		$C_{11}H_{15}NO_3$	210.11

* Possible metabolite, but not detected in rat specimen.

methylone have not been documented so far, nor its addictive potential, but the risk of addiction in chronic use cannot be ruled out, especially since there have been documented cases of overdose [9].

The effects occurring after taking methylone are the result of its activity on serotonin, dopamine, and noradrenaline neurotransmitters [2, 13].

Methylone strongly inhibits the reuptake of monoamines (dopamine, serotonin and noradrenaline) [2, 13]. The serotonin reuptake inhibition is three times weaker than that of MDMA, while the reuptake inhibition of dopamine and noradrenaline is the same as that of MDMA [2, 13]. In addition, methylone strongly increases the secretion of monoamines in synaptosomes [13]. Methylone acts on monoamine transporters in the plasma similarly to MDMA, but more weakly on vesicular monoamine transporters [16]. The inhibition of reuptake and increase in secretion of monoamines caused by methylone is the strongest among all the derivatives of MDMA [13].

Studies on methylone metabolism were conducted by Tsuchihashi et al. by means of GC-MS and LC-MS techniques, using laboratory animals (rats) and analysing human urine collected from patients [8, 9]. The

same metabolites were detected in both rat and human urine. Table II presents a summary of detected methylone metabolites. The major metabolite is 4-hydroxy-3-methoxymethcathinone (HMMC). The remaining metabolites are 3-hydroxy-4-methoxymethcathinone (3-OH-4-MeO-MC) and 3,4-methylenedioxyecathinone (MDC), whose concentration in urine is about five times smaller than that of HMMC [8,9]. Methylone is not, however, completely metabolised – a rat excretes about 12% of the administered dose of the drug in unchanged form within 48 hours [9]. Methylone concentration peaked at 4 h after ingestion, but it was still lower than HMMC, indicating rapid metabolism of this substance after administration [9].

In summary, the major biotransformation reactions of methylone are: N-demethylation resulting in MDC, demethylation of dimethoxyl moieties to the intermediate diol, followed by O-demethylation of one of the hydroxyl moieties, producing HMMC and 3-OH-4-MeO-MC [8, 9]. More than 80% of HMMC and 3-OH-4-MeO-MC detected in urine was detected in conjugated form, whilst methylone and MDC were detected in the partially conjugated form [9].

It is supposed that all detected compounds are metabolised during phase II, producing glucuronides and sulphates (VI), because acidic hydrolysis increased the concentration of methylone, HMMC, 3-OH-4-ME-MC and MDC in the unconjugated form in urine [8].

The biotransformation of methylone is very similar to the biotransformation of other cathinones containing a keto moiety in the β position, with the difference that the expected derivative MDEP (3,4-methylenedioxyephedrine), resulting from reduction of the keto group, is not produced [9]. In addition, because of the structural similarity to MDMA, methylone also shares biotransformation pathways with ecstasy – methylone metabolites and MDMA metabolites are analogues [9].

5. 3,4-methylenedioxypropylone

Another compound which is popular among “legal high” users is 3,4-methylenedioxy-propylone (MDPV, Figure 1), also known as 3,4-methylene dioxypyrrolidin ketone (MDPK) [4]. The street names of MDPV are Magic, Super Coke and Peevee [4]. MDPV is a stimulant – in small doses it has similar effects to methylphenidate; in larger ones, similar to cocaine [4]. Its effects are also comparable to the action of pyrovalerone and methylenedioxymethamphetamine [18]. Analogously to the phenylamines, where the methylenedioxy group in the aromatic ring increases psychomimetic properties, MDPV, being a methylenedioxy derivative of pyrovalerone, has stronger psychostimulating properties than this compound [19]. Moreover, MDPV is also known as an aphrodisiac, as it increases sexual arousal [14]. This substance can be administered orally in capsule form, by smoking, nasally, rectally or intravenously. This compound exists usually in the form of a free base or hydrochloride [24]. A typical single dose is 5–20 mg, but repeated use of MDPV in one session is very common [4]. A larger dose of more than 10–15 mg results in a stronger negative effect during comedown (the last phase of the drug action) [4]. An important issue is that the active dose of MDPV is 20–30 times smaller than the active dose of cocaine, methylone or mephedrone [4].

Expected stimulatory effects occurring after taking MDPV include: increased energy, slight euphoria, increased concentration and sexual arousal as well as mild empathogenic effects [4]. It is believed that in smaller doses, MDPV can be used for self-treatment of ADHD [4]. Due to the structural similarity to methylphenidate, which is used as a doping agent, MDPV may also have such a property, and therefore should not be used by athletes [18].

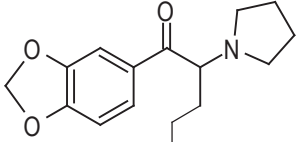
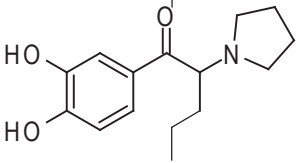
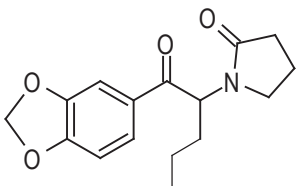
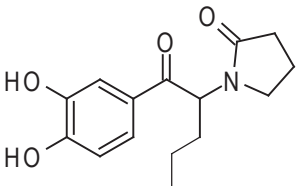
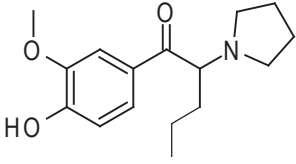
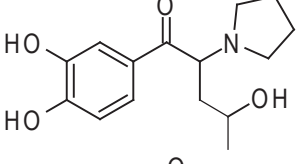
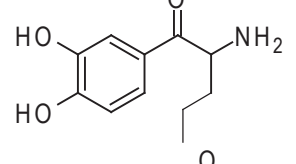
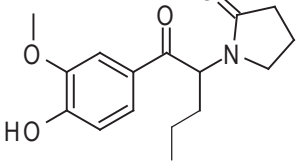
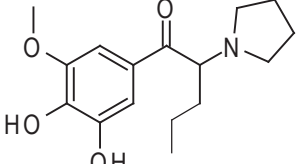
Side effects associated with the use of MDPV are: fatigue, insomnia, lockjaw, fever, increased sweating, irregular heartbeat, dilated pupils, headache, loss of appetite, kidney pain, numbness of the body, chills and breathing problems [4]. MDPV overdose causes prolonged panic attacks and anxiety [4]. Toxic effects caused by overdosing or long-term use of MDPV can be very serious – cases of haemolytic anaemia and methemoglobinemia have been reported [4]. Additionally, serious psychopathological consequences can occur, such as depression, suicidal thoughts, anhedonia, confusion or blurred vision [4].

Positive and negative effects caused by MDPV are related to the fact that it acts on dopamine and noradrenaline receptors, by inhibition of reuptake with four times less intensity than methylphenidate [4]. The psychostimulating action of MDPV is two times weaker than the effect of a racemic mixture of amphetamine [15]. In lower doses, MDPV causes mild stimulation of the central nervous system, and in large doses it has very similar effects to cocaine [4].

Studies on the biotransformation of MDPV using human liver microsomes and cytochrome P-450 performed by Strano-Rossi [19] by means of GC-MS showed that about 80% of MDPV is unchanged. On the one hand, this may indicate very poor biotransformation of MDPV; on the other hand, this may be due to the fact that MDPV was added to the liver microsomes in excess [19]. In addition to MDPV, catechol and methylcatechol derivatives of pyrovalerone were also detected in the analysed samples [19]. The major biotransformation reactions which are postulated by the authors are cleavage of the methylenedioxy ring and methylation of one of the hydroxyl groups with catecholmethyltransferase [19]. Metabolism studies on phase II metabolism showed that 50% of all detected metabolites are converted into a sulphate derivative, whilst 40% into a glucuronide one [19].

Studies by Meyer et al. utilising rat urine, human urine, and human liver microsomes performed by means of GC-MS techniques and liquid chromatography coupled to a high-resolution mass spectrometer, allowed for a more detailed understanding of MDPV biotransformation in the body, both animal and human [11]. In this work, the mass spectra of biotransformation products were also collected and the analysis of their fragmentation was performed. The metabolism of this substance in rats was used as a model for the biotransformation of MDPV in humans. The products detected in rat urine were both catechol and methylcatechol derivatives of pyrovalerone, listed in Table III. Moreover, changes in the structure of metabolites occur not only within methylenedioxy groups, but

TABLE III. BIOTRANSFORMATION PRODUCTS OF MDPV [11]

Name	Structure	Formula	Molecular weight
MDPV		$C_{16}H_{21}NO_3$	275.34
Demethylenyl-MDPV		$C_{15}H_{21}NO_3$	263.33
Oxo-MDPV		$C_{16}H_{19}NO_4$	289.33
Demethylenyl-oxo-MDPV		$C_{15}H_{19}NO_4$	277.32
Demethylenyl-methyl-MDPV		$C_{16}H_{23}NO_3$	277.35
Demethylenyl-hydroxy-alkyl-MDPV		$C_{15}H_{21}NO_3$	277.33
Demethylenyl-N,N-bis-dealkyl-MDPV		$C_{11}H_{15}NO_3$	209.24
Demethylenyl-methyl-oxo-MDPV		$C_{16}H_{21}NO_4$	291.34
Demethylenyl-hydroxy-phenyl-methyl-MDPV		$C_{16}H_{23}NO_4$	293.36

Name	Structure	Formula	Molecular weight
Demethylenyl-methyl-hydroxy-alkyl-MDPV		$C_{16}H_{23}NO_4$	293.36
Carboxy-oxo-MDPV		$C_{16}H_{19}NO_6$	321.33
Demethylenyl-methyl-N,N-bisdealkyl-MDPV		$C_{12}H_{17}NO_3$	223.27
Demethylenyl-methyl-carboxy-oxo-MDPV		$C_{16}H_{21}NO_6$	323.34

also in the hydrocarbon chain and the pyrrolidine ring [11]. These metabolites are: demethylenyl-MDPV resulting from demethylation of MDPV, demethylenyl-methyl-MDPV resulting from hydroxymethylation, demethylenyl-oxo-MDPV resulting from hydroxylation of the pyrrolidine ring and then dehydrogenation to lactam [11]. In the analogical reaction of MDPV, the generated product is oxo-MDPV, and in the case of demethylenyl-methyl-MDPV, demethylenyl-methyl-oxo-MDPV is generated [11]. As a result of oxidation of carbon in the chain and cleavage of the pyrrolidine ring and oxidation to carboxylic acid, carboxy-oxo-MDPV is formed [11]. Demethylation of the methylenedioxy ring combined with the methylation of one of the hydroxyl groups leads to the formation of two diastereomers of demethylenyl-methyl-carboxy-oxo-MDPV [11]. As a result of hydroxylation at position 4 in the hydrocarbon chain, demethylenyl-hydroxy-alkyl-MDPV is formed, which, as a result of methylation of one of the hydroxyl groups attached to the aromatic ring leads to the formation of demethylenyl-methyl-hydroxy-alkyl-MDPV [11]. This product can also be produced as a result of carbon hydroxylation at position 4 of the hydrocarbon chain of demethylenyl-methyl-MDPV, which can undergo hydroxylation at position 5 of the aromatic ring, thereby forming demethylenyl-hydroxy-phenyl-methyl-MDPV [11]. In addition, the pyrrolidine ring may be degraded to

a primary amine, leading to the formation of demethylenyl-N,N-bisdealkyl-MDPV and demethylenyl-methyl-N,N-bisdealkyl-MDPV [11]. Thus, one can distinguish eight biotransformation reactions of MDPV and its metabolites: demethylation of the methylenedioxy ring, methylation of the aromatic diol, hydroxylation of the propyl chain, oxidation of the generated alcohol to ketone, hydroxylation in position 2 of the pyrrolidine ring combined with cleavage of the ring and oxidation of the generated aldehyde to carboxylic acid, hydroxylation at position 5 of the aromatic ring and degradation of the pyrrolidine ring to I-grade amine [11].

Some of the phase I products undergo phase II biotransformation, producing glucuronide derivatives. The bonding position with glucuronic acid has not been precisely determined, except for demethylenyl-methyl-MDPV and demethylenyl-methyl-oxo-MDPV, where the glucuronide group is attached at position 4 on the aromatic ring [11].

In the case of the human body, studies have shown that the MDPV biotransformation reactions are catalysed by cytochromes CYP2C19, CYP2D6 and CYP1A2 [11]. Almost all of the substances proposed in the MDPV biotransformation path in rats with the exception of carboxy-oxo-MDPV, demethylenyl-methyl-carboxy-oxo-MDPV and demethylenyl-hydroxy-phenyl-methyl-MDPV [11] were detected in human

urine. Biotransformation of phase II was almost identical to that determined in studies of the urine of rats, which are a good model to study the metabolism of MDPV in the body [11].

6. Summary and conclusions

Knowledge of the biotransformation of "legal highs" is a key factor when analysing such substances in the urine or blood of individuals with suspected drug use. Many of the "legal highs" are metabolised with high intensity; others such as MDPV, are excreted unchanged to a large extent, though their biotransformation leads to a large number of products.

Due to the synthesising of an increasing number of new psychoactive substances which are not prohibited by law, but which are suspected to have the potential to cause serious side effects, it is essential to perform a long-term study of the impact of these substances on the human body and their biotransformation pathways. Only further research will help to effectively deal with the health consequences caused by the use of these substances and the social problems associated with the great popularity of "legal highs", especially among young people.

References

- Adamowicz P., Tokarczyk B., Stanaszek R. [i in.], Śmiertelne zatrucie mefedronem, XXVIII Konferencja Toksykologów Sądowych, Szklarska Poręba, 18–20.05.2011.
- Bosson M. G., van Dijk J. P., Niesink R. J. M., Methylone and mCPP, two new drugs of abuse?, *Addiction Biology* 2005, 10, 321–323.
- Dargan P. I., Albert S., Wood D. M., Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change, *Quarterly Journal of Medicine* 2010, 103, 875–879.
- Deluca P., Schifano F., Davey Z., MDPV Report: Psychonaut Web Mapping Research Project, Institute of Psychiatry, London 2009.
- Europol-EMCDDA joint report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone), European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 27.05.2010 [www.emcdda.europa.eu (02.05.2011)].
- Europol-EMCDDA on-line sales of new psychoactive substances/"legal highs": summary of results from the 2011 multilingual snapshots, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 27.05.2010 [www.emcdda.europa.eu (23.01.2012)].
- Gibbons S., Zloh M., An analysis of the "legal high" mephedrone, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20, 4135–4139.
- Kamata H. T., Shima N., Zaiksu K. [et al.], Simultaneous analysis of new designer drug, methylone, and its metabolites in urine by gas chromatography mass spectrometry and liquid chromatography – electrospray ionization mass spectrometry, *Japanese Journal of Forensic Science and Technology* 2007, 12, 97–106.
- Kamata H. T., Shima N., Zaiksu K. [et al.], Metabolism of the recently encountered designer drug, methylone, in humans and rats, *Xenobiotica* 2006, 36, 709–723.
- McElrath K., O'Neill C., Experiences with mephedrone pre- and post-legislative controls: Perceptions of safety and sources of supply, *International Journal of Drug Policy* 2011, 22, 120–127.
- Meyer M. R., Du P., Schuster F. [et al.], Studies on the metabolism of the α -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-propylone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS, *Journal of Mass Spectrometry* 2010, 45, 1426–1442.
- Meyer M. R., Wilhelm J., Peters F. T. [et al.], Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2010, 397, 1225–1233.
- Nagai F., Nonaka R., Kamimura K. S. H., The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain, *European Journal of Pharmacology* 2006, 559, 132–137.
- Namieśnik J., Jaśkowski J., Zarys ekotoksykologii, EKO-Pharma, Gdańsk 1995.
- Ojanperä I. A., Heikman P. K., Rasanen I. J., Urine analysis of 3,4-methylenedioxypropylone in opioid-dependent patients by gas chromatography-mass spectrometry, *Therapeutic Drug Monitoring* 2011, 33, 257–263.
- Piotrowski J. K., Podstawy toksykologii, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 2008.
- Shimizu E., Watanabe H., Kojima T. [et al.], Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007, 31, 288–291.
- Stepens A., Logina I., Liguts V. [et al.], A Parkinsonian Syndrome in methcathinone users and the role of manganese, *The New England Journal of Medicine* 2008, 358, 1009–1017.
- Strano-Rossi S., Cadwallader A. B., de la Torre X. [et al.], Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxypropylone (MPDV) by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry, *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2010, 24, 2706–2714.

20. Torrance H., Cooper G., The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland, *Forensic Science International* 2010, 202, e62–e63.
21. Ustawa z dnia 8 października 2010 r. o zmianie Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej, *Dziennik Ustaw* 2010, 213, poz. 1396.
22. Ustawa z dnia 10 czerwca 2010 r. o zmianie Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, *Dziennik Ustaw* 2010 r., 143, poz. 962.
23. Ustawa z dnia 20 marca 2009 r. o zmianie Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, *Dziennik Ustaw* 2009, 63, poz. 520.
24. Westphal F., Junge T., Rösner P. [et al.], Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypropyrolone: A designer drug with α -pyrrolidinophenone structure, *Forensic Science International* 2009, 190, 1–8.
25. Winstock A. R., Mitcheson L. R., Deluca P. [et al.], Mephedrone, new kid for the chop?, *Addiction* 2010, 106, 154–161.
26. Wood D. M., Greene S. L., Dargan P. I., Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone, *Emergency Medicine Journal* 2011, 28, 280–282.

Corresponding author

Michał Woźniakiewicz
Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii
ul. Ingardena 3
PL 30-060 Kraków
e-mail: michal.wozniakiewicz@uj.edu.pl

DZIAŁANIE I BIOTRANSFORMACJA TRZECH DOPALACZY SYNTETYCZNYCH: MEFEDRONU, METYLONU I 3,4-METYLONODIOKSYPIROWALERONU

1. Wprowadzenie

Rosnąca popularność dopalaczy w Polsce doprowadziła w październiku 2010 roku do podjęcia przed administrację rządową działań polegających na zamknięciu (dzięki decyzji Głównego Inspektoratu Sanitarnego) dużej liczby tzw. smart shopów, w których sprzedawano dopalacze, zaś zarekwirowany towar przesłano do analiz chemicznych.

Nazwa „dopalacze” nie ma charakteru naukowego, ale na tyle silnie zakorzeniła się w języku potocznym, że używa się jej do określenia grupy substancji lub mieszanek o działaniu psychoaktywnym, których użycie i obrót nimi nie jest zabroniony przez prawo. Ze względu na to, iż dopalacze były włączane na listę substancji zakazanych w wyniku kolejnych nowelizacji Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [21, 22, 23], nazwa ta dotyczy często substancji, które niegdyś miały status legalnych środków, jak np. N-benzylpiperazyna (BZP) czy mefedron.

Jednymi z często oferowanych w sklepach internetowych dopalaczy [6] są takie substancje syntetyczne, jak mefedron, metylon oraz 3,4-metylonodioksypirwaleron (MDPV). Wpływ tych środków na organizm ludzki jest często różny w zależności od przyjętej dawki, drogi podania bądź łączenia z innymi środkami, takimi jak alkohol czy leki. Efekty ich działania to m.in. euforia, pobudzenie, zwiększona koncentracja, poprawa samopoczucia, często również halucynacje, które niejednokrotnie stają się inspiracją artystów [4, 5, 8, 17]. Jednak jak każda substancja odurzająca, wywołują szereg skutków ubocznych, zarówno fizycznych, jak i psychicznych, włącznie z poważnymi zaburzeniami psychotycznymi bądź depresyjnymi; stają się również przyczyną śmierci [1, 5, 4, 13, 17, 25, 26]. Do tych mniej dotkliwych objawów należą bóle głowy, mięśni, nudności, krwotoki z nosa, uczucie niepokoju oraz uderzenia gorąca [4, 13, 17, 25, 26].

Poznanie dokładnego mechanizmu działania określonej substancji na organizm jest ściśle związane z jej oddziaływaniem na określonego typu receptor. Zadanie to jest możliwe do zrealizowania po dokonaniu odpowiednich badań, m.in. testów prowadzonych na zwierzętach.

Rzeczywisty skład substancji zażywanych jako dopalacze często nie jest znany użytkownikom, gdyż producenci rzadko deklarują składniki użyte do produkcji danej mieszanki bądź tabletek. Z tego powodu bardzo ciężko jest przewidzieć ewentualne skutki zażycia tego typu środków czy możliwości wystąpienia interakcji z innymi substancjami. Utrudnia to ponadto wybór odpowiednie-

go sposobu postępowania z osobami, u których wystąpiły poważne komplikacje zdrowotne po zażyciu dopalaczy o nieznanym składzie. W takiej sytuacji konieczne jest wykonanie analiz próbek pobranych od chorego celem stwierdzenia, z jakimi substancjami ma się do czynienia. Duże ułatwienie stanowi znajomość biotransformacji substancji powszechnie występujących w środkach sprzedawanych jako dopalacze. Niektóre z nich metabolizowane są z bardzo dużą intensywnością, dlatego nie można ich wykryć w płynach ustrojowych w stosunkowo krótkim czasie od chwili spożycia. W organizmie dłużej pozostają jednak produkty ich metabolizmu, których detekcja nawet po upływie pewnego czasu jest możliwa.

2. Biotransformacja i mechanizm działania dopalaczy

Biotransformacja dopalaczy, jak i wszystkich ksenobiotyków, jest mechanizmem mającym na celu uchronienie organizmu przed ich toksycznym działaniem. Polega ona przede wszystkim na zwiększeniu rozpuszczalności tych substancji w płynach ustrojowych i tym samym na ułatwieniu wydalania ich z ustroju. Składniki dopalaczy są biotransformowane głównie w komórkach wątrobowych, co znajduje zastosowanie w badaniach biotransformacji *in vitro*. Wyizolowane z siateczki śródplazmatycznej komórek wątrobowych białka – mikrosomy – stanowią doskonałe źródło enzymów uczestniczących w metabolizmie ksenobiotyków (m.in. enzymów z grupy cytochromu P-450).

Zasadniczo reakcje biotransformacji dzieli się na dwie grupy: reakcje I i II fazy. W wyniku reakcji I fazy powstają produkty lepiej rozpuszczalne w wodzie, ale są one częściej silniej toksyczne od związku macierzystego [14, 16]. Głównymi reakcjami fazy I są: reakcje utleniania (w tym epoksydacji, hydroksylacji), redukcji, hydrolizy, hydratacji, N-, O-, S-dealkilacji, N-oksydacji, dehydrohalogenacji, deacetylacji. Reakcje fazy II zwane też reakcjami koniugacji polegają na przyłączeniu zaktywowanego po reakcji I fazy związku do endogennego substratu, np. kwasu siarkowego(VI) lub kwasu glukuronowego i utworzeniu produktu, który może zostać łatwo wydalony [14].

Intensywność biotransformacji oraz rodzaj powstających w jej wyniku produktów ma wpływ na to, jak dany związek bądź produkt jego przemiany oddziałuje na organizm. Substancje zawarte w środkach sprzedawanych pod nazwą „dopalacze” są agonistami m.in. receptorów

α - i β -adrenergicznych, dopaminergicznych, serotoninowych, opioidowych czy kannabinoidowych, które pośredniczą w przekazywaniu wielu różnych sygnałów do wnętrza komórki, wywołując tym samym określone reakcje organizmu.

3. Mefedron

Jednym z bardziej popularnych syntetycznych dopalaczy jest mefedron, czyli 4-metylometkatynon lub też 1-(4-metylofenilo)-2-metyloaminopropan-1-on (rycina 1). Nazwy systematyczne mefedronu wskazują na to, że jest on zarówno beta-keto analogiem amfetaminy jak i pochodną katynonu. Użytkownikom znany jest pod nazwami mef, MCAT, meow-meow czy 4-MMC [5]. Mefedron często bywa mylony przez użytkowników z metedronem (4-metoksymetkatynonem) oraz metadonem ze względu na podobieństwo w nazwie [25]. Mefedron pojawił się na rynku w 2007 roku i bardzo szybko zyskał niezwykłą popularność ze względu na działanie podobne do niektórych narkotyków.

Efekty działania mefedronu są bardzo podobne do tych występujących po zażyciu amfetaminy, 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) czy kokainy [25]. Są to przede wszystkim efekty stymulujące, takie jak euforia, poprawa nastroju, zwiększona wrażliwość zmysłów, zwiększony popęd płciowy i zwiększona wydajność intelektualna [5]. Efekty stymulujące po przyjęciu doustnym pojawiają się w przeciągu 15–45 minut, zaś po przyjęciu donosowym w ciągu kilku minut i trwają od 2 do 3 godzin [5]. Po podaniu dożylnym pozytywne efekty trwają 30 minut, zaś najsilniejszy stan, tzw. *high*, utrzymuje się od 10 do 15 minut [5]. Jednak przyjmowanie drogą dożylną nie jest sposobem często wykorzystywanym przez użytkowników tej substancji. Podobnie jak w przypadku innych dopalaczy, mefedron przyjmowany jest najczęściej doustnie lub wciągany przez nos [25].

Typowymi negatywnymi efektami obserwowanymi u osób zażywających mefedron są bóle głowy, nudności, palpacje, wymioty oraz wzmożone pocenie (tzw. mefedronowe poty) [25, 26]. Charakterystycznym objawem występującym po zażyciu mefedronu jest zasinienie palców dłoni i stóp [25, 26]. Ponadto ponad połowa użytkowników mefedronu doświadcza uczucia niepokoju prowadzącego w skrajnych wypadkach do paranoi, depresji bądź innych zaburzeń psychicznych [26]. Objawy te są tak silne, że co trzeci użytkownik obserwujący je u siebie powinien być leczony z pomocą benzodiazepin [26]. Do innych występujących często efektów ubocznych zażycia mefedronu należą trudności w koncentracji, problemy z pamięcią, bezsenność, halucynacje, urojenia, drętwienie ciała, suchość w ustach, krwawienie z nosa, brak wrażliwości na dotyk, brak apetytu, podwyższone ciśnienie krwi, bruksizm, bóle brzucha, zawroty głowy,

koszmarny senne, trudności w oddychaniu oraz zmęczenie [3, 5, 10]. Przy zażyciu dożylnym możliwe jest wystąpienie szczególnie nasilonych efektów ubocznych [6].

Innymi niepożądanymi skutkami zażycia mefedronu, podobnie jak w przypadku innych katynonów, są możliwości wystąpienia brzegowej wazokonstynkcji, czyli skurczu mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych oraz problemów z funkcjonowaniem serca zwłaszcza u osób z dysfunkcjami kardiologicznymi [25]. Istnieje także możliwość wystąpienia parkinsonizmu będącego następstwem przewlekłego zatrucia manganem [18, 25]. Manganian(VII) potasu używany jest w domowej produkcji dopalaczy będących pochodnymi katynonu, a otrzymywanych przez utlenianie efedryny lub pseudofedryny [18].

Efekty uboczne zażycia mefedronu, jak i efekty pozytywne, są bardzo podobne do tych po zażyciu kokainy, jednak osoby stosujące oba środki stwierdziły, iż efekty stymulujące po zażyciu mefedronu są przyjemniejsze i trwają dłużej niż te po zażyciu kokainy, przy takim samym poziomie ryzyka, lecz mniejszym prawdopodobieństwie uzależnienia [25]. W porównaniu do *ecstasy*, mefedron powoduje jednak łagodniejsze „zejście” (ostatnia faza działania narkotyku) i brak objawów kaca następnego dnia [25].

W badaniach prowadzonych na zwierzętach i w badaniach *in vitro* nie został dowiedziony uzależniający potencjał mefedronu [5]. Opisany został jednak jeden przypadek mężczyzny, który uzależnił się po 1,5 roku doustnego, donosowego i doodbytniczego zażywania mefedronu [5].

Według raportu Winstock i in. z 2010 roku [25] stwierdzono w Europie ponad 10 przypadków wykrycia mefedronu w próbkach pobranych od osób zmarłych. Jednak tylko u niektórych spośród tych osób podejrzewano, że to mefedron spowodował śmierć. Nie zostało to jednak jednoznacznie potwierdzone, gdyż w moczu i krwi zmarłych wykryto także inne substancje, m.in. alkohol i środki psychotropowe [3, 20]. W przypadku 18-letniej obywatelki Szwecji oraz mężczyzny mieszkającego w Polsce skutki zażycia mefedronu uznano za bezpośrednią przyczynę śmierci, nie wykrywszy w tkankach zmarłych innych substancji psychoaktywnych mogących być przyczyną zgonu [1, 5, 26].

Nie jest znana dotąd dokładna dawka LD50 oraz ewentualne interakcje z innymi substancjami, dlatego należy uznać, że przyjmowanie mefedronu z innymi dopalaczami, narkotykami, środkami nasercowymi i psychotropowymi niesie poważne ryzyko zatrucia [25].

Mefedron, podobnie jak amfetamina czy katynon, jest sympatykomimetykiem, czyli substancją pośrednio pobudzającą współczulny układ nerwowy [25]. Mefedron wpływa na presynaptyczne receptory katecholaminowe, zwiększając wydzielanie dopaminy, nor-adrenaliny i serotoniny [26]. Mefedron jako pochodna metkatynonu może

mieć analogiczne działanie na receptory. R-metkatynon wpływa przede wszystkim na receptory dopaminowe, zaś enancjomery S również na receptory serotoninowe – podobieństwo strukturalne pozwala podejrzewać, że mefedron również posiada takie właściwości [7].

Dostępny na rynku dopalaczy tzw. uliczny mefedron jest mieszaniną racemiczną, stąd wykazuje neurotoksyczność zarówno w kierunku receptorów dopaminowych, jak i serotoninowych, co może wyjaśniać wielość efektów ubocznych wywoływanych przez tę substancję [7].

Badania nad metabolizmem mefedronu prowadzone przez Maurer i in. z użyciem moczu ludzkiego i zwierzęcego wykazały, że biotransformacja tej substancji zarówno w organizmie człowieka, jak i zwierząt, jest bardzo podobna [12]. Zgodnie z tym schematem, mefedron ulega przemianom do nor-mefedronu (tabela I), dwóch enancjomerów nor-dihydromefedronu, 4-karboksydihydromefedronu, hydroksytolilomefedronu i nor-hydroksytolilomefedronu [12]. Należy zaznaczyć, że zarówno w moczu szczurzym, jak i ludzkim, wykryto również sam mefedron, co wskazuje na to, że nie jest on metabolizowany z bardzo dużą intensywnością [12].

Głównymi reakcjami zachodzącymi podczas biotransformacji mefedronu są: N-demetylacja do aminy pierwszorzędowej, redukcja grupy karbonylowej do hydroksylowej oraz utlenienie grupy toliłowej do alkoholu, a następnie kwasu [12]. Sugeruje się, że produkty hydroksylowane ulegają metabolizmowi fazy II i wydalane są w postaci glukuronianów bądź siarczanów(VI) [12].

Przeprowadzone badania potwierdziły możliwość odniesienia modelu metabolizmu mefedronu w organizmie szczurów do człowieka z racji podobieństwa do metabolizmu zaobserwowanego u ludzi, jakkolwiek 4-karboksydihydromefedron wykryto wyłącznie w próbkach moczu ludzkiego [12].

4. Metylon

Jednym z również obecnych na polskim rynku dopalaczy jest metylon (3,4-metylenodioksymetkatynon lub 2-metyloamino-1-(3,4-metylenodioksyfenyl)propan-1-on) (rycina 1). Metylon znany jest pod nazwą MDMCAT, MDMC lub Bk-MDMA [2]. Sprzedawany jest w postaci cieczy jako „odświeżacz powietrza o zapachu wanilii” pod nazwą Explosion i zażywany doustnie w dawce ok. 100–200 mg [2, 9, 17]. Pod względem struktury metylon jest analogiem MDMA zawierającym dodatkową grupę β -ketonową i z tego powodu uważany jest za legalny odpowiednik ecstazy [2]. Badania na zwierzętach potwierdzają, że metylon wykazuje działanie podobne do MDMA, nie będąc jednocześnie substytutem amfetaminy czy 2,5-dimetoksy-4-metamfetaminy (DOM) [2]. Metylon został otrzymany po raz pierwszy

w 1996 roku jako antydepresant i lek na parkinsonizm, jednak ze względu na działanie psychostymulujące zyskał sobie popularność jako dopalacz [9].

Efekty działania metylonu są podobne do tych po zażyciu *ecstasy*, występują jednak pewne różnice [2, 13, 17]. Według Alexandra Shulgina, który jako pierwszy zsyntezował metylon, substancja ta, podobnie jak MDMA, posiada właściwości antydepresyjne oraz wywołuje efekty pozytywne i przyjemne, ale nie tak wyjątkowe i „magiczne” jak po zażyciu *ecstasy* [2].

Metylon stymuluje ośrodkowy układ nerwowy (OUN), wywołując pożądaną euforię, która jest mniejsza niż po zażyciu MDMA [16]. Możliwe jest również wystąpienie halucynacji, które czasem bywają jednak wynikiem obecności w zażywanym preparacie innej substancji psychostymulującej [8, 17]. Udokumentowano przypadek, w którym proszek kupiony jako czysty metylon zawierał jedynie 60% metylonu i 38% 5-metoksy-N-metylo-N-izopropylotryptaminy (5-MeO-MIPT) o właściwościach halucynogennych [17]. Podobnie jak MDMA i inne psychostymulanty, metylon zwiększa chęć do zawierania nowych znajomości [16].

Ze względu na działanie sympatykomimetyczne i wpływ na OUN, metylon powoduje również szereg efektów ubocznych, m.in. pocenie się, rozszerzenie źrenic, nudności, wymioty, bóle brzucha, rozdrażnienie, tachykardię i nastroje depresyjne [13, 17]. Nie udokumentowano dotąd toksycznych właściwości metylonu ani jego potencjału uzależniającego, ale nie można wykluczyć ryzyka uzależnienia przy chronicznym zażywaniu, zwłaszcza że udokumentowane zostały przypadki przedawkowania [9].

Powyższe efekty występujące po zażyciu metylonu są wynikiem jego aktywności w stosunku do neurotransmiterów serotoninowych, dopaminowych i noradrenalinowych [2, 13]. Metylon silnie hamuje wychwyt zwrotny monoamin (dopaminy, serotoniny i noradrenaliny) [2, 13]. Działanie inhibujące wychwyt zwrotny serotoniny jest trzykrotnie słabsze niż MDMA, zaś na wychwyt dopaminy i noradrenaliny takie samo, jak działanie MDMA [2, 13]. Ponadto metylon silnie zwiększa wydzielanie monoamin w synaptosomach [13]. Metylon działa na przenośniki monoamin znajdujące się w osoczu podobnie do MDMA, jednak słabiej na pęcherzykowe przenośniki monoamin [16]. Działanie hamujące metylonu na wychwyt zwrotny, jak i zwiększanie wydzielania monoamin, jest najsilniejsze wśród wszystkich pochodnych MDMA [13].

Badania nad metabolizmem metylonu przeprowadzone zostały przez Tsuchihashi i in. technikami GC-MS i LC-MS z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych (szczury) oraz analizy moczu ludzkiego pobranego od pacjentów [8, 9]. Zarówno w moczu szczurzym, jak i ludzkim, wykryto te same metabolity. W tabeli II zebrano wykryte metabolity metylonu. Głównym metabo-

litem jest 4-hydroksy-3-metoksymetkatynon (HMMC). Pozostałymi metabolitami są 3-hydroksy-4-metoksymetkatynon (3-OH-4-MeO-MC) oraz 3,4-metylenodioksykatynon (MDC), których stężenie w moczu jest około pięciokrotnie mniejsze od HMMC [8, 9]. Metylon nie jest jednak całkowicie metabolizowany – po 48 godzinach szczur wydalą z moczem około 12% przyjętej dawki w postaci niezmienionej [9]. Stężenie metylonu najwyższe było po 4 godzinach od zażycia, jednak nadal niższe od HMMC, co wskazuje na szybki metabolizm tej substancji po zażyciu [9].

Podsumowując należy stwierdzić, że głównymi reakcjami biotransformacji metylonu są: N-demetylacja prowadząca do MDC, demetylacja ugrupowań dimetoksylowych do pośredniego diolu, a następnie O-demetylacja jednej z grup hydroksylowych prowadząca do otrzymania HMMC i 3-OH-4-MeO-MC [8, 9]. Ponad 80% oznaczonego w moczu HMMC i 3-OH-4-MeO-MC wykryte zostało w formie związanej, natomiast metylon i MDC w postaci częściowo związanej [9].

Przypuszcza się, że wszystkie z wykrytych związków ulegają przemianom II fazy, prowadząc do glukuronianów i siarczanów(VI), bowiem hydroliza kwasowa zwiększyła stężenie metylonu, HMMC, 3-OH-4-MeO-MC oraz MDC w formie niezwiązanej w moczu [8].

Biotransformacja metylonu jest bardzo podobna do biotransformacji innych katynonów zawierających ugrupowanie ketonowe w pozycji β , z tą jednak różnicą, że nie powstaje spodziewana pochodna MDEP (3,4-metylenodioksyfedryna) będąca wynikiem redukcji grupy ketonowej [9]. Ponadto, ze względu na strukturę podobną do MDMA, metylon dzieli drogi biotransformacji również z *ecstasy* – metabolity metylonu są odpowiednikami metabolitów MDMA [9].

5. 3,4-metylenodioksypirowaleron

Innym popularnym wśród użytkowników dopalaczy środkiem jest 3,4-metylenodioksypirowaleron (MDPV, rycina 1), znany też pod nazwą metylenodioksyprirolidynoketon (MDPK) [4]. Potoczne nazwy MDPV to Magic, Super Coke i *peevee* [4]. MDPV ma działanie stymulujące – w mniejszych dawkach wykazuje efekty podobne do metylofenidatu, w większych do kokainy [4]. Jego działanie porównywane jest także do działania pirowaleronu i metylenodioksymetamfetaminy [18]. Analogicznie do fenyloamin, gdzie przyłączenie grupy metylenodioksylowej do pierścienia aromatycznego zwiększa właściwości psychomimetyczne, MDPV będący metylenodioksylową pochodną pirowaleronu posiada silniejsze od niego właściwości psychostymulujące [19]. Oprócz tego MDPV znany jest również jako afrodyzjak, ponieważ zwiększa pobudzenie seksualne [14]. Substancja ta może być przyjmowana doustnie w postaci kapsułek, poprzez

palenie, donosowo, doodbytniczo lub dożylnie. Preparat ten występuje najczęściej w postaci wolnej zasady lub chlorowodoru [24]. Typowa jednorazowa dawka wynosi 5–20 mg, ale powszechne jest wielokrotne zażywanie MDPV w ciągu jednej sesji [4]. Dawka wyższa od 10–15 mg powoduje silniejsze efekty negatywne podczas tzw. zejścia [4]. Istotnym faktem jest to, że dawka aktywna MDPV jest 20–30 razy mniejsza od dawki aktywnej kokainy, metylonu czy mefedronu [4].

Oczekiwany efektami stymulującymi występującymi po zażyciu MDPV są m.in.: wzrost energii, niewielka euforia, zwiększona koncentracja, pobudzenie seksualne oraz łagodne efekty empatogeniczne [4]. Uważa się, że w mniejszych dawkach MDPV może być stosowany do samodzielnego leczenia ADHD [4]. Ze względu na strukturalne podobieństwo do metylofenidatu mającego zastosowanie jako środek dopingujący, również MDPV może posiadać taką właściwość, dlatego nie powinien być zażywany przez sportowców [18].

Efektami ubocznymi związanymi z zażywaniem MDPV są: zmęczenie, bezsenność, szczykościsk, gorączka, wzmożone pocenie, arytmia serca, rozszerzenie źrenic, bóle głowy, brak apetytu, bóle nerek, drętwienie ciała, dreszcze oraz problemy z oddychaniem [4]. Przedawkowanie MDPV wywołuje długotrwałe ataki paniki i uczucie niepokoju [4]. Efekty toksyczne wywołane przedawkowaniem lub długotrwałym przyjmowaniem MDPV mogą być bardzo poważne – odnotowano przypadki anemii hemolitycznej i methemoglobinemii [4]. Ponadto wystąpić mogą poważne następstwa psychopatologiczne, takie jak depresja, myśli samobójcze, anhedonia, dezorientacja czy zaburzenia widzenia [4].

Efekty negatywne i pozytywne wywołane przez MDPV związane są z faktem, że oddziałuje on na receptory noradrenalinowe i dopaminowe, inhibując wychwyt zwrotny z czterokrotnie mniejszą siłą niż metylofenidat [4]. Działanie psychostymulujące MDPV jest dwa razy słabsze niż działanie mieszaniny racemicznej amfetaminy [15]. W niższych dawkach MDPV powoduje łagodną stymulację ośrodkowego układu nerwowego, zaś w dużych dawkach wykazuje efekty bardzo podobne do kokainy [4].

Badania nad biotransformacją MDPV z wykorzystaniem mikrosomów ludzkiej wątroby i cytochromu P-450 prowadzone przez Strano-Rossi [19] metodą GC-MS wykazały, że około 80% MDPV pozostaje niezmienione. Z jednej strony może to świadczyć o bardzo słabej biotransformacji MDPV, z drugiej może wynikać z tego, iż do mikrosomów wątrobowych dodano MDPV w nadmiarze [19]. Oprócz MDPV w analizowanych próbkach wykryto również katecholowe i metylokatecholowe pochodne pirowaleronu [19]. Głównymi reakcjami biotransformacji postulowanymi przez autorów są otwarcie pierścienia metylenodioksylowego oraz reakcja metylacji jednej z grup hydroksylowych z udziałem katecho-

lometylotransferazy [19]. Badania nad metabolizmem fazy II wykazały, że 50% spośród wszystkich wykrytych metabolitów przekształcane jest do pochodnej siarczanowej, zaś 40% do pochodnej glukuronowej [19].

Badania z wykorzystaniem moczu szczurzego, ludzkiego oraz mikrosomów wątrobowych człowieka przeprowadzone technikami GC-MS i chromatografii cieczowej sprzężonej z wysokorozdzielczym spektrometrem mas przez Meyer i in. pozwoliły na bardziej szczegółowe poznanie przemian MDPV w organizmie zarówno zwierzęcym, jak i ludzkim [11]. W pracy tej zebrano również widma masowe produktów biotransformacji oraz przeprowadzono analizę ich fragmentacji. Jako model biotransformacji MDPV potraktowano przemiany tej substancji w organizmie szczurów. Produktami wykrytymi w moczu szczurzym były zarówno pochodne katecholowe, jak i metylokatecholowe pirowaleronu wyszczególnione w tabeli III. Ponadto stwierdzono, że zmiany w strukturze metabolitów zachodzą nie tylko w obrębie ugrupowania metylodioksowego, ale również łańcucha węglowodorowego oraz pierścienia pirolidynowego [11]. Metabolitami tymi są: demetylenylo-MDPV powstający w wyniku demetylacji MDPV, demetylenylo-metylo-MDPV powstający w wyniku metylacji hydroksylowej, demetylenylo-okso-MDPV będący wynikiem hydroksylacji pierścienia pirolidynowego, a następnie dehydrogenacji do laktamu [11]. Gdy reakcji tej ulega MDPV, powstającym produktem jest okso-MDPV, zaś gdy ulega jej demetylenylo-metylo-MDPV, powstaje demetylenylo-metylo-okso-MDPV [11]. W wyniku oksydacji węgla w łańcuchu oraz otwarciu pierścienia pirolidynowego i oksydacji do kwasu karboksylowego powstaje karboksy-okso-MDPV [11]. Demetylenacja pierścienia metylenodioksyloвого połączona z metylacją jednej z grup hydroksylowych prowadzi do powstania dwóch diastereoizomerów demetylenylo-metylo-karboksy-okso-MDPV [11]. W wyniku hydroksylacji w pozycji 4 w łańcuchu węglowodorowym powstaje demetylenylo-alkilo-hydroksy-MDPV, który w wyniku metylacji jednej z grup hydroksylowych przyłączonych do pierścienia aromatycznego prowadzi do powstania demetylenylo-metylo-alkilo-hydroksy-MDPV [11]. Produkt ten może powstać także w następstwie hydroksylacji węgla w pozycji 4 łańcucha węglowodorowego demetylenylo-metylo-MDPV, który ulegać może hydroksylacji w pozycji 5 pierścienia aromatycznego, w wyniku czego powstaje demetylenylo-metylo-fenylo-hydroksy-MDPV [11]. Ponadto pierścień pirolidynowy może ulec degradacji do pierwszorzędowej aminy, prowadząc do powstania demetylenylo-N,N-bisdealkilo-MDPV i demetylenylo-metylo-N,N-bisdealkilo-MDPV [11]. W związku z tym można wyróżnić 8 reakcji biotransformacji MDPV i jej metabolitów: demetylację pierścienia metylenodioksylowego, metylację aromatycznego diolu, hydroksylację łańcucha propylowego, utlenienie powstałego alkoholu

do ketonu, hydroksylację w pozycji 2 pierścienia pirolidynowego połączoną z otwarciem pierścienia i utlenieniem powstającego aldehydu do kwasu karboksylowego, hydroksylację pierścienia aromatycznego w pozycji 5 oraz degradację pierścienia pirolidynowego do aminy I-rzędowej [11].

Biotransformacji fazy II ulega część produktów fazy I, prowadząc do pochodnych glukuronowych. Miejsce połączenia z kwasem glukuronowym nie zostało dokładnie ustalone za wyjątkiem demetylenylo-metylo-MDPV i demetylenylo-metylo-okso-MDPV, gdzie grupa glukuronowa przyłączona jest w pozycji 4 w pierścieniu aromatycznym [11].

W przypadku organizmu ludzkiego badania wykazały, iż reakcje biotransformacji MDPV katalizowane są przez cytochromy CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2 [11]. W moczu ludzkim wykryto niemal wszystkie spośród substancji zaproponowanych w ścieżce biotransformacji MDPV w organizmie szczurów z wyjątkiem produktów karboksy-okso-MDPV, demetylenylo-metylo-karboksy-okso-MDPV oraz demetylenylo-metylo-fenylo-hydroksy-MDPV [11]. Biotransformacja II fazy była niemal identyczna z ustaloną w badaniach z wykorzystaniem moczu szczurów, które są dobrym modelem do badań nad przemianami MDPV w organizmie [11].

6. Podsumowanie i wnioski

Poznanie biotransformacji dopalaczy stanowi kluczowy element analizy tego typu substancji m.in. w moczu czy krwi osób, u których podejrzewa się ich zażywanie. Wiele spośród dopalaczy metabolizowanych jest z dużą intensywnością, inne, jak MDPV, w znacznie części wydalone są w postaci niezmiennionej, choć ich biotransformacja prowadzi do powstania bardzo wielu produktów.

W związku z faktem syntezy coraz większej liczby nowych substancji o działaniu odurzającym, których użycie nie jest zabronione przez prawo, ale które podejrzewa się o możliwość powodowania poważnych skutków ubocznych, niezbędne jest nieustanne prowadzenie badań nad wpływem tych substancji na organizm ludzki oraz szlakami ich biotransformacji w ustroju. Dopiero dalsze badania pozwolą skutecznie radzić sobie z konsekwencjami zdrowotnymi przyjmowania tego typu substancji, jak i problemem społecznym związanym z dużą popularnością dopalaczy zwłaszcza wśród młodzieży.