

KANABINOLE — BUDOWA, DZIAŁANIE, METABOLIZM I METODY OZNACZANIA

WSTĘP

Konopie są znaną od bardzo dawna rośliną uprawną o wielokierunkowych zastosowaniach włókienniczych i technicznych. Konopie siewne (*Cannabis sativa*) należą do gatunku konopio-watych (*Cannabaceae*) i dzielą się na trzy podgatunki: konopie zwyczajne (*Cannabis sativa* subsp. *vulgaris* s. *spontanea*), konopie indyjskie (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) i konopie dzikie (*Cannabis sativa* subsp. *ruderalis*). Podgatunki te mogą się między sobą krzyżować, tworząc odmiany różniące się pod względem morfologicznym, biologicznym i użytkowym. Niektóre z nich zawierają dość znaczne ilości substancji psychoaktywnych i wykorzystywane są do wywoływania stanów euforycznych. Często prowadzi to do uzależnienia.

W celu wywołania odurzenia używane są górne liście i szczyty rośliny *Cannabis* oraz żywica wydzielana przez gruczołowate włoski kwiatostanów żeńskich w okresie kwitnienia. Najbardziej znane preparaty otrzymywane z *Cannabis* to: marihuana (*Herba cannabis*) - górne liście i szczyty rośliny, haszysz (*Resina cannabis*) - wysuszona żywica oraz haszysz płynny (*Oleum cannabis*) - olej haszyszowy. Haszysz powstaje przez gotowanie w wodzie liści i łodyg konopi. Powoduje to wypadanie nierozpuszczalnej w wodzie żywicy, która po oziębieniu przyjmuje postać półstałej masy. Olej haszyszowy otrzymuje się przez ekstrakcję z konopi substancji aktywnych za pomocą rozpuszczalników organicznych. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje ciemno zabarwiona ciecz o konsystencji syropu.

Oficjalne zaliczenie przetworów z konopi do grupy narkotyków nastąpiło w r. 1924 na Second Opium Conference w Genewie (1). Obecnie marihuana zajmuje wśród narkotyków pierw-

sze miejsce pod względem rozpowszechnienia i popularności wśród młodych ludzi w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Zachodniej. Jej masowe stosowanie rozpoczęło się przed kilkunastu laty. Badania przeprowadzone w r. 1972 w USA wykazały, że 52 % studentów uniwersytetów amerykańskich próbowało marihuanę przynajmniej raz, 26 % - używa ją przynajmniej trzy razy w tygodniu, a około 5 % - od przeszło 2 lat pali ją codziennie (38). Z analogicznych badań, wykonanych w r. 1979 wśród studentów kanadyjskich, wynika, że 50 % badanych zażywało preparaty Cannabis (8). W r. 1976 liczbę ludzi stosujących preparaty z konopi szacowano na 300 milionów (21). Szczególne zaniepokojenie społeczne budzi wzrastająca liczba uczniów szkół średnich, którzy stale używają marihuany.

BUDOWA

W roślinach gatunku Cannabis wykryto ponad 400 związków należących do 18 różnych klas chemicznych, a wśród nich ponad 60 związków zwanych kanabinolami lub kanabinoidami (ang. cannabinoids) zaliczanych do terpenofenoli. Najwyższa zawartość kanabinoli występuje w żywicy wydzielanej przez epidermalne włoskowate gruczoły na powierzchni liści i kwiatostanów żeńskich w okresie kwitnienia, nieco mniej w górnych liściach i szczytowych częściach rośliny, a najmniej - w nasionach i korzeniach (25). Zawartość kanabinoli zależy ponadto od typu rośliny oraz okresu zbierania.

Chociaż psychoaktywne właściwości konopi znane są od ponad 2000 lat, dopiero w r. 1964 udało się wyizolować i ustalić strukturę najbardziej czynnych kanabinoli: delta¹-tetrahydrokanabinolu (delta¹-THC) i jego izomeru delta¹⁽⁶⁾-tetrahydrokanabinolu (delta¹⁽⁶⁾-THC) (29). Psychoaktywne działanie obu izomerów jest podobne, ale zawartość delta¹⁽⁶⁾-THC w konopiach znacznie niższa (rys. 1).

W piśmiennictwie, przy tworzeniu nazw kanabinoli wykorzystuje się dwie struktury chemiczne o zupełnie innej numeracji atomów: dibenzopiran i monoterpenoid (rys. 2).

Większość autorów amerykańskich preferuje system oparty na numeracji pierścienia dibenzopiranu, natomiast w publikacjach europejskich dominuje nazewnictwo oparte raczej na układzie monoterpenu. Stanowi to duże utrudnienie zarówno dla czytelników, jak i autorów i bywa źródłem nieporozumień terminologicznych. W tym artykule stosowana jest nomenklatura oparta na strukturze monoterpenu m.in. dlatego, że część kanabinoli nie posiada w ogóle pierścienia piranu (np. kanabidiol). Tak więc główny psychoaktywny składnik konopi będziemy nazywać Δ^1 -tetrahydrokanabinolem (skrót Δ^1 -THC), a nie Δ^9 -tetrahydrokanabinolem (Δ^9 -THC), jak brzmi nazwa wywodząca się ze struktury dibenzopiranu, a jego izomer różniący się lokalizacją wiązania podwójnego w pierścieniu - $\Delta^1(6)$ -tetrahydrokanabinolem ($\Delta^1(6)$ -THC), a nie Δ^8 -THC. Na ogół przyjmuje się, że wyjściową substancją w przemianach prowadzących do Δ^1 -THC jest kwas kanabidiolowy (CBDA), który ulega dekarboksylacji do kanabidiolu (CBD), a ten - w wyniku przegrupowania wewnątrzcząsteczkowego - przekształca się w Δ^1 -THC. Przemiany te zachodzą w okresie dojrzewania konopi. Aromatyzacja pierścienia w cząsteczce THC prowadzi do kanabinolu (CBN). Istnieją również sugestie, że związkami macierzystymi kanabinoli jest wyizolowany niedawno kanabigerol (CBG) (rys. 3).

Kanabinol nie występuje w świeżej roślinie, powstaje natomiast w wyniku utleniania THC podczas palenia (7,28,30).

W ostatnich latach wyizolowano ponadto z konopi kanabichromen (CBC), tetrahydrokanabiwarynę (THCV), propylotetrahydrokanabinol (PTHC), kwas kanabigerolowy (CBGA), tetrahydrokanabitriol (THCT), kanabicyklol (CBCL), kanabiwarynę (CBV), kanabidiwarynę (CBDV), oraz kwas tetrahydrokanabinolowy (THCA) (17). Związki te wykazują na ogół znikomą aktywność, ale ich sumaryczne działanie ma wpływ na ogólną psychoaktywność preparatów konopi.

Podjęto próby ustalenia zależności między budową kanabinoli i ich aktywnością (SAR - Structure-Activity-Relationship). Polega to na badaniu psychoaktywności syntetycznych analogów strukturalnych znanych kanabinoli w celu usta-

lenia wpływu poszczególnych elementów struktury (grup funkcyjnych, podstawników itp.) na aktywność związku. W przypadku leków metoda ta pomaga wytyczyć nowe kierunki syntezy prowadzące do otrzymywania preparatów o korzystniejszym działaniu leczniczym i słabszych działaniach ubocznych.

A oto ważniejsze ustalenia SAR dla kanabinoli (40):

1. Warunkiem psychoaktywności jest obecność układu benzopirany z grupą hydroksylową w pozycji 2' oraz alkilowego lub alkoksyłowego podstawnika w pozycji 4'. Rozerwanie pierścienia piranowego bardzo wyraźnie obniża lub znosi aktywność związku.
2. Estryfikacja grupy hydroksylowej w pozycji 2' oraz zastąpienie jej grupą aminową nie wpływa na aktywność, podczas gdy eteryfikacja tej grupy lub jej zastąpienie grupą sulfhydrylową (SH) zmniejsza aktywność lub ją eliminuje.
3. Metylowy podstawnik przy C-2 nasila aktywność ośrodkowa związku.
4. Wprowadzenie do aromatycznego pierścienia kanabinolu elektroujemnych grup, np. karboksylowej (COOH) lub acetylowej (-CO-CH₃) pozbawia cząsteczkę kanabinolu aktywności.

DZIAŁANIE

Sporadyczne używanie małych lub średnich dawek preparatów Cannabis powoduje początkowo odhamowanie, gadatliwość, niekontrolowane wybuchy śmiechu, uczucie odprężenia i euforii, a następnie senności. Towarzyszy temu zaburzenie poczucia czasu. Może również wystąpić osłabienie świeżej pamięci, uczucie dezorientacji, a także nasilenie ostrości słuchu, wzroku, dotyku i smaku. Skróceniu ulega czas, w którym pacjent jest zdolny do koncentracji uwagi. Czasem obserwuje się zaburzenie równowagi i stabilizacji w pozycji stojącej oraz lekkie drżenie. Zaburzeniu ulega zdolność wykonywania złożonych czynności ruchowych. Pojawia się uczucie niepokoju i lęku. Jednakże ostre objawy występują rzadko (44).

Przy sporadycznym używaniu dużych dawek może wystąpić zjawisko synestezji polegające na tym, że wrażenia zmysłowe

odczuwane są inaczej niż zwykle, np. przekształcanie się bodźców dźwiękowych w doznania świetlne. Pojawiają się omamy rzekome (pseudohalucynacje) czyli obrazy zmysłowe nie uważane przez pacjenta za obiektywne ani wywołane przez realne zjawiska zewnętrzne. Prawdopodobieństwo wystąpienia szkodliwych konsekwencji psychologicznych zwiększa się ze wzrostem przyjmowanej dawki. Ocena sytuacji jest zaburzona, czas reakcji zwolniony. Nawet proste czynności motoryczne mogą ulegać zaburzeniu. Występuje mieszanie przeszłości, teraźniejszości i przyszłości. Pojawiają się prawdziwe halucynacje i uczucie depersonalizacji charakteryzujące się przekonaniem pacjenta, że jego osobowość uległa zmianie. Często pacjent doznaje uczuć strachu i paniki, które zastępują wcześniejszą euforię. Czasem pojawia się obawa, że nieprzyjemne skutki użycia narkotyku nigdy nie ustąpią. Efekty te występują częściej po doustnym przyjęciu preparatu niż po jego wdychaniu, gdyż pacjent nie ma wówczas praktycznie kontroli nad wielkością dawki.

Bardzo wysokie dawki wywołują ostre klasyczne psychozy, charakteryzujące się dezorientacją, omamami, urojeniami obrazowymi i silnym pobudzeniem. Użycie preparatów Cannabis może także ujawnić ukrytą schizofrenię.

Przewlekłe stosowanie niskich dawek preparatów Cannabis może doprowadzić do wytworzenia łagodnej zależności. Ryzyko takiej zależności jest większe u osobników z zaburzeniami emocjonalnymi, którzy sięgają po preparaty Cannabis w celu uwolnienia się od stresu.

Regularne używanie wysokich dawek preparatów wywołuje tzw. zespół amotywacyjny, charakteryzujący się nasilonymi zmianami osobowości, obniżonym napędem, osłabieniem ambicji i motywacji, apatią, skróconym okresem zdolności koncentracji, obniżoną zdolnością realizacji złożonych planów, niezbornością myślenia oraz derealizacją czyli wrażeniem, że otaczająca rzeczywistość uległa zmianie.

Systematyczne używanie dużych dawek preparatów Cannabis prowadzi do uzależnienia. Wytwarza się u osób biorących stale pragnienie przeżywania doznań psychicznych wywołanych

przez te preparaty, które stopniowo zaczynają odgrywać w ich życiu pierwszoplanową rolę. Ich brak wywołuje niepokój, a następnie uczucie paniki. U osób przyjmujących codziennie wysokie dawki preparatów Cannabis, nagle przerwanie przyjmowania może wywołać zespół odstawienia (abstynencyjny), na który najczęściej składają się zaburzenia snu, drażliwość, utrata łaknienia, stopniowy spadek wagi ciała, nerwowość. Czasem występują dreszcze, pocenie się, biegunka, podwyższona temperatura. Zespół abstynencyjny trwa zwykle ok. tygodnia, ale niektóre jego objawy utrzymują się znacznie dłużej (44).

Preparaty te zaburzają wiele czynności mózgu istotnych dla sprawnego kierowania pojazdami: koordynację ruchów, zdolność percepcji, czujność itp. Chociaż stopień zaburzenia tych funkcji zależy od dawki, u wrażliwego osobnika już wypalenie jednego "skręta" może spowodować dostrzegalne zmiany.

THC wywiera wpływ na czynność różnych narządów u zwierząt i ludzi, m.in. wywołuje zaburzenia czynności podwzgórza w zakresie kontroli nad regulacją temperatury, równowagi wodnej, pragnienia, łaknienia oraz cyklu sen-czuwanie (8), a także obniżenie sekrecji hormonów podwzgórza - tyreoliberyny (TRF), kortykoliberyny (CRF) i gonadoliberyny (GRF). Powstaje więc mniej hormonów przedniego płata przysadki: prolaktyny, kortykotropiny, lutropiny i tyreotropiny, a to z kolei wywołuje zmniejszenie aktywności sekrecyjnej gruczołów docelowych (tarczyca, jądra, jajniki, nadnercza) (2,8). Np. THC podany dożylnie w dawce 3 mg/kg obniża o 90% poziom tyreotropiny w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia syntezy trójiodotyroniny (T_3) i tyroksyny (T_4).

U kobiet uzależnionych od kanabinoli występują zaburzenia owulacji (cykle miesięczne bezowulacyjne lub z krótką fazą lutealną). Badania na myszach wykazały, że THC może powodować również zaburzenia w rozwoju płodu (2).

THC wywiera wpływ na męski układ rozrodczy, m.in. poprzez hamowanie czynności wyższych "pięter" osi podwzgórzo-przysadkowo-gonadowej. U mężczyzn obserwowano zmiany his-

tologiczne w jądrach oraz zmniejszenie ilości plemników w płynie nasiennym. U myszy THC wywoływał zaburzenia spermatogenezy, polegające na aberacjach chromosomalnych w spermato cytach (2).

Warto podkreślić, że oprócz efektów szkodliwych takich jak np.: działanie uzależniające, hamowanie czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej i podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, kanabinole wykazują pewne właściwości lecznicze i były stosowane jako środki przeciwwymiotne u pacjentów poddawanych terapii cytostatycznej, jako leki przeciwbólowe po zabiegach operacyjnych oraz obniżające ciśnienie w gałce ocznej w jaskrze. Na przekór jednak początkowym nadziejom (5), jakie wiązano z lekami tej grupy - Nabilanem i Levonantradolem - ich zastosowanie okazało się ograniczone z uwagi na silne objawy uboczne (3,15,36).

Mechanizm działania kanabinoli nie jest dotąd znany, ale można sądzić, że jeden z "punktów uchwytu" znajduje się w ośrodkowym układzie nerwowym (8). Donoszono o ich wpływie na różne układy neuroprzekaznikowe w mózgu (9), jednak nie udało się wyizolować swoistego receptora kanabinoli. Są dane wskazujące, że delta¹-THC działa na błony komórkowe w sposób podobny do leków znieczulających (22), jednak stężenia, w jakich reaguje on z błonami są nieporównywalnie niższe niż środków znieczulających. Może to wskazywać na istnienie bardzo specyficznego miejsca działania. Atrakcyjną hipotezą jest mechanizm polegający na zastępowaniu tokoferolu w błonach przez THC (12) z uwagi na podobieństwo strukturalne obu związków. Za hipotezą "błonową" przemawia również duża różnorodność efektów wywoływanych przez kanabinole.

METABOLIZM

Kanabinole są związkami silnie lipofilnymi (dla THC współczynnik podziału oktanol-woda wynosi 6000:1) i w osoczu wiążą się z lipoproteinami. Z osocza są one szybko wychwytywane przez wątrobę, tkankę tłuszczową, mózg, śledzionę, płuca i gonady. Wg. Lembergera (20) eliminacja THC z osocza od-

bywa się dwufazowo: faza szybka trwa 15-40 min., a faza wolna - do 24 godzin.

Chroniczne przyjmowanie THC prowadzi do jego kumulacji w tkance tłuszczowej i w wątrobie, a także w gruczołach ślinowych, gruczołach dokrewnych oraz w mózgu (33). THC wykryto również w mleku matek używających marihuany oraz w moczu i kale urodzonych przez nie dzieci (25).

Ważną rolę w badaniach metabolizmu kanabinoli odegrało zastosowanie związków radioaktywnych. Miras wyizolował ^{14}C delta¹-THC z konopi wyhodowanych w atmosferze $^{14}\text{CO}_2$ (31), a Burstein i wsp. (6,34) opracowali metodę syntezy chemicznej delta¹-THC znakowanego węglem ^{14}C i trytem.

W organizmie ludzkim metabolizm kanabinoli, podobnie jak i innych ksenobiotyków, przebiega dwufazowo. W pierwszej fazie następuje wprowadzenie do cząsteczki grup hydroksylowych i ich ewentualne utlenianie do aldehydów i kwasów karboksylowych, co powoduje wzrost polarności (zmniejszenie lipofilności) związków, a jednocześnie stanowi przygotowanie do drugiej fazy metabolizmu, polegającej na sprzęganiu metabolitów z kwasem glukuronowym lub wyższymi kwasami tłuszczowymi. O ile jednak sprzęganie z kwasem glukuronowym, dzięki bardzo wysokiej jego polarności, prowadzi do produktów o właściwościach hydrofilnych, "przystosowanych" do eliminacji z ustroju z moczem, to produkty sprzęgania (a właściwie estryfikacji) z długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi odznaczają się wysoką lipofilnością, gromadzą się więc w ustrojowych lipidach, co oczywiście bardzo utrudnia proces ich wydalania. Między innymi dlatego po wypaleniu papierosa z marihuany lub użyciu innych preparatów z konopi, metabolity kanabinoli tak długo utrzymują się w moczu (19).

Rysunek 4 przedstawia ważniejsze szlaki metaboliczne delta¹-tetrahydrokanabinolu. Główny jego metabolit - kwas delta¹-tetrahydrokanabinolo-7-karboksylowy* (delta¹-THC-7-

*W piśmiennictwie dotyczącym kanabinoli można spotkać również nazwy ich kwasowych metabolitów tworzone w oparciu o inną zasadę. Uwzględnia ona fakt, że grupa karboksylowa przyłączona jest do C-1 w związku uboższym od THC o grupę metylową (C-7). Przy tych założeniach nazwa kwasu delta¹-tetrahydrokanabinolo-7-karboksylowego (delta¹-THC-7-COOH) brzmi: kwas 7-nor-delta¹-tetrahydrokanabinolo-1-karboksylowy (7-nor-delta¹-THC-1-COOH).

COOH) powstaje w wyniku hydroksylacji THC w pozycji 7 i utleniania grupy alkoholowej do aldehydowej, a następnie karboksylowej. Powstały kwas może ulegać dalszym przemianom, polegającym na odłączeniu dwuwęglowego fragmentu w łańcuchu bocznym pierścienia aromatycznego z utlenieniem węgla 3'' do grupy karboksylowej. Tworzy się w ten sposób kwas 4'',5''-bisnor-delta¹-tetrahydrokanabinolo-7,3''-dikarboksylowy (4'',5''-bisnor-delta¹-THC-7,3''(COOH)₂). Ważnym torem przemian THC jest również hydroksylacja w pozycji 6 beta i 7 z utworzeniem 6 beta, 7-dihydroksy-delta¹-tetrahydrokanabinolu (6 beta,7(OH)₂-delta¹-THC). Inne przemiany THC, jak jego epoksydacja i hydroliza epoksydu z utworzeniem 1,2-dihydroksypochodnej oraz wysycenie wiązania podwójnego i powstanie heksahydrokanabinolu (HHC), mają mniejsze znaczenie (11).

W Tabeli 1 zestawiono kwaśne metabolity THC znalezione w moczu ludzi używających preparaty z konopi. Nie zamieszczono w niej 7 metabolitów, które pojawiają się w moczu w ilościach śladowych.

W papierosie z marihuany, która zawiera 1-3 % tetrahydrokanabinolu, znajduje się 5-20 mg tego psychoaktywnego związku (26). Podczas palenia papierosa następuje rozkład ok. 50 % aktywnej substancji. Do krwi dostaje się od 2-56 % THC zawartego w dymie marihuany (23). Zależy to od warunków palenia, głębokości wdechu ("zaciąganie się"), czasu przebywania dymu w drogach oddechowych itp. Doświadczeni palacze potrafią zaciągać się znacznie bardziej wydajnie niż początkujący. Przyjmuje się, że w standardowych warunkach odsetek ten wynosi ok. 20.

Oprócz kanabinoli dym papierosów z marihuany zawiera w fazie gazowej tlenek węgla, aldehyd octowy, akroleinę, nitrozaminę i chlorek winylu. Znalezione w nim również dwukrotnie więcej substancji o działaniu rakotwórczym (benzopiren, benzoantracen) niż w dymie papierosa tytoniowego o tej samej wadze.

Zauważalne efekty działania THC pojawiają się zwykle kilka minut po wypaleniu papierosa i trwają od 1 do 2 godzin.

Poziom THC w osoczu po wypaleniu standardowego papierosa z marihuany osiąga w ciągu kilku minut wartość ponad stu nanogramów na mililitr, jednak w ciągu 40 minut spada do 10 ng/ml, a po 4-6 godzinach wynosi już tylko 1 ng/ml. Podobne zmiany stężenia w czasie obserwuje się po dożylnym podaniu THC (rys. 5). Warto dodać, że THC wywiera działanie na mózg w stężeniu nanomolowym (10^{-9} mola), a więc ok. 100 000 razy niższym niż alkohol (32).

Podstawowy kwaśny metabolit tetrahydrokanabinolu - kwas delta¹-tetrahydrokanabinolo-7-karboksylowy, można wykrywać w osoczu już kilkanaście minut po wypaleniu marihuany, a więc stwierdzenie jednoczesnego występowania w osoczu THC i jego głównego metabolitu może wskazywać na stosunkowo niedawne użycie przetworów konopi i stan intoksykacji pacjenta.

Przy doustnej drodze podania biodostępność jest ponad 3-krotnie niższa niż przy paleniu i wynosi ok. 6 %. Stężenie THC we krwi wzrasta powoli, osiągając wartość maksymalną mniej więcej po godzinie, przy czym jest ona znacznie niższa niż po paleniu lub podaniu dożylnym (rys. 6). Przy podaniu THC per os efekty jego działania na ośrodkowy układ nerwowy pojawiają się po 30-60 minutach i mogą utrzymywać się ok. 5 godzin.

Po dożylnym podaniu THC jego metabolity pojawiają się we krwi w ciągu ok. 10 minut i utrzymują się ok. 3 dni. Pod względem ilościowym dominują delta¹-THC-7-COOH i 7-hydrokso-THC. Ponadto zidentyfikowano 6 alfa-hydrokso-THC i 6 beta-hydrokso-THC (43). Tetrahydrokanabinol podany dożylnie lub wdychany do płuc podczas palenia marihuany, dociera do mózgu i innych narządów z ominięciem wątroby. Dlatego efekt jest szybszy i silniejszy niż przy podawaniu per os (11).

W ślinie po wypaleniu papierosa z marihuany, poziom THC może w ciągu godziny osiągnąć wartość ok. 100 ng/ml, jednak w ciągu następnych kilku godzin spada do ok. 5 ng/ml.

U ludzi 80-90 % wchłoniętej dawki THC wydala się w ciągu 5 dni, z tego 80 % w kale, a reszta w moczu (14). Frakcja przechodząca do moczu zawiera głównie metabolity kwaśne,

m.in. kwas delta¹-THC-7-COOH. Pojawiają się one w moczu zwykle ok. półtorej godziny po wypaleniu papierosa i utrzymują w nim, w wykrywalnych ilościach, przez szereg dni (14). Metabolity obojętne stanowią tylko 5 % kanabinoli zawartych w moczu, w tym ok. 1 % przypada na THC.

Szybkość wydalania metabolitów kanabinoli po paleniu marihuany wykazuje bardzo znaczne różnice osobnicze oraz zależne od czasu wahania u jednego osobnika.

Przynajmniej kilka spośród uhydroksylowanych metabolitów THC, w tym 7-hydroksy-THC, wykazuje aktywność porównywalną ze związkami macierzystymi, natomiast większość metabolitów kwaśnych jest tej aktywności pozbawiona (40).

Stopień, w jakim metabolity przyczyniają się do psychoaktywności preparatów z konopi nie jest znany, istnieją jednak przynajmniej dwa dowody ich udziału w ogólnym efekcie. Po pierwsze "high" (szczyt przyjemnych doznań) po doustnym przyjęciu THC wykazuje inną "jakość", z tendencją do odczuć dysforycznych, niż "high" po wdychaniu THC z dymem. Po drugie, brak jest korelacji między "high" a stężeniem niezmetabolizowanego THC w osoczu (35).

ANALIZA W PŁYNACH USTROJOWYCH

Wykrywanie i oznaczanie kanabinoli w materiale biologicznym stanowi trudny problem analityczny z powodu dużej liczby metabolitów, powstających w ustroju z THC oraz ich bardzo niskich stężeń.

Metody analityczne stosowane do badania kanabinoli można podzielić na 2 grupy: metody immunochemiczne służące do wstępnego skryningu (selekcji, "przesiewania" badanych próbek) i chromatograficzne, które dzięki swej selektywności i niezawodności mogą być wykorzystywane do confirmacji dodatnich wyników skryningowych.

Istota metod immunochemicznych polega na kompetycji między znakowanym i nieznakowanym związkiem z grupy kanabinoli (antygenem) o miejsca wiążące w cząsteczce przeciwciała swoistego dla antygeny. Przeciwciała otrzymuje się wstrzyku-

jąc zwierzętom doświadczalnym (najczęściej królikom) odpowiednio immunogeny (albuminę sprzęgniętą z cząsteczką THC lub jego metabolitu).

Obecnie stosuje się głównie 2 typy metod immunochemicznych: radioimmunologiczną (Radioimmunoassay - RIA) i immunoenzymatyczną (Enzyme Immunoassay - EIA). Różnią się one rodzajem zastosowanego "znacznika". W RIA jest to atom pierwiastka promieniotwórczego (tryt, J^{125}), a w EIA - cząsteczka enzymu (16). Przy oznaczeniach radioimmunologicznych do moczu dodaje się znaną ilość THC znakowanego pierwiastkiem promieniotwórczym oraz swoistego dla THC przeciwciała i mieszaninę poddaje krótkiej inkubacji. Następnie oddziela się - przez wirowanie - kompleks antygen-przeciwciało i oznacza aktywność promieniotwórczą osadu lub supernatantu w liczniku gamma. Przy pomiarze radioaktywności supernatantu wynik dodatni jest wtedy, gdy otrzymuje się wartość równą lub wyższą od tzw. "dodatniej kontroli" (positive control), przygotowanej w identyczny sposób jak badany mocz. Odwrotnie przy pomiarze radioaktywności osadu (kompleks znakowanego antygeny z przeciwciałem) - dodatni wynik jest wtedy, gdy otrzymuje się wartość aktywności promieniotwórczej równą lub niższą od dodatniej kontroli. RIA odznacza się bardzo wysoką czułością (1-5 ng/ml). Ilość materiału potrzebna do wykonania badania jest bardzo mała, a czas przygotowania próbki - krótki. Zastosowanie automatycznego pipetowanie i pomiaru radioaktywności pozwala szybko wykonywać duże serie oznaczeń. Wady RIA to konieczność stosowania materiału promieniotwórczego (pracownia izotopowa) oraz wysoki koszt odczynników i aparatury pomiarowej.

W metodzie immunoenzymatycznej "znacznikiem" kanabinolu jest cząsteczka enzymu. W odróżnieniu od RIA, EIA jest techniką "jednofazową" (homogeneous enzyme immunoassay), tj. nie wymagającą oddzielania kompleksu antygen-przeciwciało (odpada więc wirowanie osadu).

Najczęściej stosowanym wariantem metody immunoenzymatycznej jest EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) (18). Wykrywanie kanabinoli tą metodą opiera się na kompe-

tycji między THC oraz jego metabolitami, zawartymi w badanej próbce i THC znakowanym enzymem o wiązanie z przeciwciałem. Do moczu dodaje się przeciwciało, glukozo-6-fosforan (substrat dla enzymu) oraz THC znakowany dehydrogenazą glukozo-6-fosforanu*. Enzym ten wykazuje aktywność jedynie w formie niezwiązanej. Związany z przeciwciałem - traci tę aktywność. Czasteczki kanabinoli obecne w badanej próbce moczu, współzawodnicząc z THC znakowanym enzymem o wiązanie z przeciwciałem, zwiększają ogólną aktywność enzymu. Im większe więc stężenie kanabinoli w badanej próbce, tym wyższa aktywność enzymu.

Zaletami tej metody są: krótki czas wykonania próby, wyeliminowanie substancji promieniotwórczych oraz etapu wirowania. Wadą może być konieczność zachowania stałej, ściśle określonej temperatury pomiaru oraz uwzględnienia wpływu siły jonowej środowiska, a także nieco mniejsza czułość próby w porównaniu z RIA.

Stosowane są dwa warianty EMIT: EMIT d.a.u. (drugs of abuse in urine) przeznaczony dla laboratoriów wykonujących duże serie oznaczeń oraz EMIT st (single test) przystosowany do badania w warunkach "półowych".

Innym wariantem metody immunoenzymatycznej, zasługującym na uwagę ze względu na dużą prostotę wykonania, jest Abuscreen EIA, wprowadzony ostatnio przez firmy Hoffmann-La Roche (41). Test opiera się na kompetycji o przeciwciało między nieznakowanymi kanabinolami (kwas delta¹-THC-7-COOH i inne), zawartymi w badanej próbce moczu i THC sprzężonym z enzymem (peroksydazą). Materiał badany nie wymaga żadnej wstępnej "obróbki". Próbkę moczu miesza się z THC sprzężonym z enzymem, a następnie dodaje perełkę pokrytą warstewką przeciwciała skierowanego przeciw kanabinolom. Po krótkiej inkubacji perełki płuże się i dodaje roztwór substratu dla enzymu sprzężonego z THC. Reakcję enzymatyczną zatrzymuje się po 10 minutach za pomocą kwasu siarkowego i mierzy in-

*Oprócz dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu do znakowania substancji uzależniających stosowane są również inne enzymy, np. dehydrogenaza jablczanowa, peroksydaza, lizozym, fosfataza alkaliczna.

tensywność barwy przy 492 nm. Wynik uznaje się za ujemny lub dodatni zależnie od tego, czy intensywność uzyskanego zabarwienia jest większa czy mniejsza niż dla dodatniego kalibratora zawierającego 50 ng/ml.

Najniższe stężenie narkotyku w próbce materiału biologicznego, które może być jeszcze wykryte daną metodą nosi nazwę czułości. Często stosuje się jednak pojęcie "cutoff"* oznaczające taką granicę stężenia, która daje wysokie prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowego wyniku. Jest to jakby sztuczne podniesienie granicy czułości metody (przez "obcięcie" strefy wątpliwych wyników), aby zmniejszyć lub wyeliminować możliwość wyników w rzeczywistości ujemnych, dla których otrzymuje się rezultat (fałszywie) dodatni. Na przykład metody EMIT i Abuscreen są wystarczająco czułe, by wykrywać stężenie metabolitów THC poniżej 20 ng/ml, jednak producent zaleca podniesienie tej granicy i uznawanie za dodatnie tylko tych wyników, które przekraczają wartość cutoff - 50, albo nawet 100 ng/ml. Zmniejsza to nie tylko prawdopodobieństwo wyników fałszywie dodatnich, ale wyklucza również uznanie za dodatnie wyników badania moczu osób narażonych na bierną inhalację.

Prowadzono badania w sytuacji, kiedy osoby niepalące przebywały z palaczami marihuany w małym pomieszczeniu bez wentylacji lub w pomieszczeniu wypełnionym dymem, wytwarzanym przez specjalne urządzenie. Czuła metoda analityczna wykrywa w takich przypadkach kanabinole w moczu niepalących, jednak respektowanie zalecanego przez producenta poziomu cutoff pozwala uniknąć uznania takiego wyniku za dodatni (37).

Mocz osobnika palącego marihuanę regularnie, tzn. codziennie lub kilka razy w tygodniu, zawiera wykrywalne ilości kanabinoli w zasadzie bez przerwy. U osobnika palącego marihuanę codziennie przez kilka miesięcy, który następnie

*Polskim odpowiednikiem tego terminu mogłby być "próg czułości".

przerwał palenie, jeszcze przynajmniej przez miesiąc można wykryć w moczu kanabinole (okres ten zależy m.in. od wartości cutoff) wskutek ich kumulacji w lipidach ustrojowych. Jest więc bardzo trudno odróżnić przewlekłego używającego marihuany, który przestał palić, od osobnika, który palił i aktualnie pali nadal.

Dodatni wynik (powyżej poziomu cutoff) analizy moczu na metabolity THC oznacza więc, że badany używał preparaty z konopi godzinę lub kilka tygodni przed pobraniem próbki do badania. Uważa się, że stężenie kanabinoli w moczu poniżej 50 ng/ml może świadczyć, że narkotyki przyjęto wcześniej niż przed 36 godzinami. Z niedawnej publikacji McBurneya i wsp. (27) wynika, że kilka godzin po paleniu marihuany w moczu pojawia się "nie-kwasny" metabolit THC - 6 beta, 7-dihydroksy delta¹-THC, który - zdaniem autorów - może służyć jako swego rodzaju wskaźnik niedawnego użycia marihuany. Jeśli badanie moczu powtarza się co tydzień, to u osoby, która paliła marihuane okazjonalnie wynik badania drugiej lub trzeciej próbki powinien być ujemny. Jeśli badany stale palił marihuane, a ostatnio przestał - wyniki badania 2, 3 i 4 próbki moczu mogą być dodatnie, ale stężenia kanabinoli powinny wykazywać tendencję malejącą, aż do zupełnego zaniku.

Aktualne stężenie kanabinoli w moczu może ulegać zmianom, zależnym w dużym stopniu od ilości wypitych płynów. Im większa podaż płynów, tym większe rozcieńczenie kanabinoli w moczu. Tak więc w skrajnym przypadku ujemny wynik nie musi oznaczać, że pacjent nie przyjmował ostatnio kanabinoli.

Potwierdzające badania wykonuje się zwykle metodami bardziej swoistymi: metodą chromatografii gazowej (GC), metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) i najdoskonalszą z nich metodą chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią masową (GC/MS), która pozwala oznaczyć 0,005 ng THC w mililitrze osocza (13). Są to precyzyjne metody instrumentalne, obsługiwane przez personel o wysokich kwalifikacjach, znacznie kosztowniejsze niż próby skринingowe. Ich

użycie jest jednak konieczne zwłaszcza w sytuacjach, gdy konsekwencje wyniku fałszywie dodatniego są poważne, tj. gdy decyduje on o reputacji ludzkiej, stanowi zagrożenie egzystencji lub oznacza możliwość pozbawienia wolności itp.

Zainteresowanych Czytelników odsyłamy do prac omawiających zastosowanie tych metod do analizy kanabinoli w płynach ustrojowych (4, 10, 24, 39, 42).

PODSUMOWANIE

1. Delta¹-THC i delta¹⁽⁶⁾-THC są głównymi psychoaktywnymi kanabinolami, zawartymi w preparatach o działaniu odurzającym, takich jak marihuana i haszysz, sporządzanych z *Cannabis sativa*. Marihuana i haszysz są narkotykami o wysokim potencjale wytwarzania nałogu.
2. Działanie preparatów *Cannabis* na ośrodkowy układ nerwowy zależy od częstości przyjmowania i wysokości użytej dawki. Przy sporadycznym stosowaniu niewielkich dawek występuje uczucie odprężenia i euforii, któremu towarzyszy zaburzenie poczucia czasu oraz osłabienie zdolności koncentracji uwagi. Przewlekłe stosowanie niskich dawek może doprowadzić do łagodnej zależności. Duże dawki przyjmowane sporadycznie mogą wywoływać synestezję i omamy rzekome, a przyjmowane regularnie - tzw. zespół amotywacyjny. Systematyczne używanie dużych dawek preparatów *Cannabis* prowadzi do uzależnienia. Nagłe przerwanie przyjmowania może wywołać zespół abstynencyjny.
3. THC wpływa na sekrecję podwzgórza i gruczołów uczestniczących w procesie reprodukcji, na czynność serca i układów neuroprzekaznikowych mózgu. Próby leczniczych zastosowań THC zakończyły się niepowodzeniem z uwagi na silne działanie uboczne.
4. Najintensywniejsze przemiany metaboliczne tetrahydrokanabinolu zachodzą w wątrobie i prowadzą do powstania pochodnych hydroksylowych i karboksylowych. Biotransformacje dotyczą głównie pozycji C-7 i C-6, a w mniejszym stopniu pozycji C-2''-5'' w łańcuchu bocznym.

5. Niektóre metabolity (np 7-OH-THC) wykazują aktywność podobną do THC, a inne są jej pozbawione. Fakt ten powinien być brany pod uwagę przy rozpatrywaniu ogólnego efektu działania marihuany.
6. Do szybkiego wykrywania kanabinoli w płynach ustrojowych stosuje się głównie metody immunochemiczne (RIA, EMIT i EIA), natomiast do potwierdzenia dodatnich wyników uzyskanych tymi metodami - chromatografię gazową (GC), wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) i chromatografię gazową połączoną ze spektrometrią masową (GC/MS).

*

CANNABINOLS - STRUCTURE, ACTION, METABOLISM AND METHODS OF DETERMINATION

Summary

Tetrahydrocannabinol (δ -THC) is a main psychoactive constituent of marihuana, hashish and hashish-oil obtained from the plant *Cannabis sativa*. The last years have brought a marked increase in the prevalence of cannabis use, especially among youth. Today Cannabis preparations are estimated to be used by several hundred million people.

Cannabis preparations produce a feeling of well-being, which can be manifested as exhilaration and euphoria, distortions of time perception, mild impairment of recent memory, shortened attention span, and impaired balance and stability.

Long and persistent use of cannabis may lead to dependence. THC is metabolized mainly in the liver and transformed into hydroxylic and carboxylic derivatives in C-7 and C-8 positions.

Enzyme Immunoassay techniques of cannabinoids detection and determination in body fluids are considered most useful in clinical work.

PISMIENNICTWO

1. Abel E.L. (ed.): Marihuana: the first twelve thousand years. Plenum Press, New York 1980, 3-35; 2. Adams P.M., Barratt E.S.: Role of biogenic amines in the effects of marijuana on EEG patterns in cats. *Electroenc. Clin. Neurophysiol.*, 1976, 39, 621-625; 3. Ashton C.H.: Cannabis: dangers and possible uses. *Brit. Med. J.*, 1987, 294, 141-

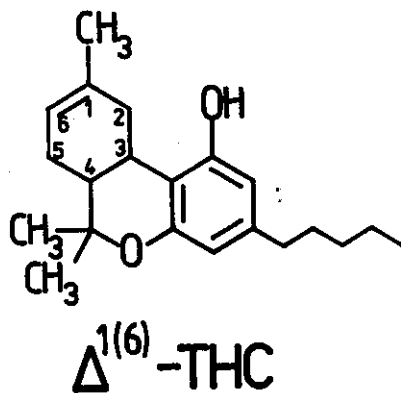
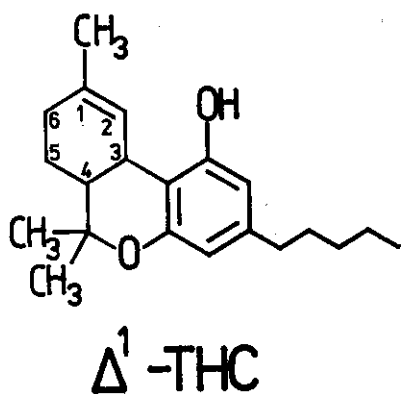
142; 4. Baker T.S., Harry J.V., Russel J.W., Myers R.L.: Rapid method for the GC/MS confirmation of 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol in urine. *J. Anal. Toxicol.*, 1984, 8, 255-259; 5. Bateman D.N., Rawlins M.D.: Therapeutic potential of cannabinoids. *Brit. Med. J.*, 1982, 284, 1211; 6. Burstein S.: In: J.A. Vinson (ed.): *Cannabinoid analysis in physiological fluids*. ACS Symposium Series 98. American Chemical Society, Washington D.C. 1979; 7. Cohen S., Stillman R.C. (eds): *The therapeutic potential of marihuana*. Plenum Medical Book Co., New York 1976; 8. Dewey W.L.: *Cannabinoid pharmacology*. *Pharmacol. Rev.*, 1986, 38, 151; 9. Domino E.F.: *Cannabinoids and the cholinergic system*. *J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 21 (suppl.), 249-255; 10. ElSohly M.A., Arafat E.S., Jones A.B.: *Analysis of the major metabolite of delta-9-tetrahydrocannabinol in urine. III. A GC/ECD procedure*. *J. Anal. Toxicol.*, 1984, 8, 7-9;

11. Halldin M.M.: *Studies on the biotransformation of tetrahydrocannabinol in man and animals*. *Acta Universitatis Uppsaliensis*, Uppsala, 1982; 12. Harvey D.J.: *Pharmacology, metabolism, pharmacokinetics and analysis of the cannabinoids*. *ISI Atlas of Science: Pharmacology*, 1987, 208; 13. Harvey D.J.: *Measurement of delta-1-tetrahydrocannabinol in plasma to the low picogram range by gas chromatography-mass spectrometry using metastable ion detection*. *J. Chromatogr.*, 1980, 202, 83-92; 14. Hunt C.A., Jones R.T.: *Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, 215, 35-44; 15. Jain A.K., Ryan J.E., McMahon F.G., Smith G.: *Evaluation of intramuscular levonandrol in acute postoperative pain*. *J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 21, 320-326; 16. Jones A.B., ElSohly H.N., ElSohly M.A.: *Analysis of the major metabolite of delta-9-tetrahydrocannabinol in urine. V. Cross-reactivity of selected compounds in a radioimmunoassay*. *J. Anal. Toxicol.*, 1984, 8, 252-254; 17. Kubalski J., Tobolska-Rydz H.: *Srodki uzalezniajace*. PZWL, Warszawa 1984, 202-211; 18. Law B., Pocok K., Moffat A.C.: *An evaluation of homogeneous enzyme immunoassay (EMIT) for cannabinoid detection in biological fluids*. *J. Forensic. Sci.*, 1982, 22, 275-281; 19. Leighty E.G., Fentiman A.F., Foltz R.L.: *Long retained metabolites of delta-9- and delta-8-tetrahydrocannabinol identified as novel fatty acid conjugates*. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1976, 14, 13-28; 20. Lemberger L., Axelrod J., Kopin I.J.: *Metabolism and disposition of tetrahydrocannabinoid in naive subjects and chronic marijuana users*. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1971, 191, 142-154.

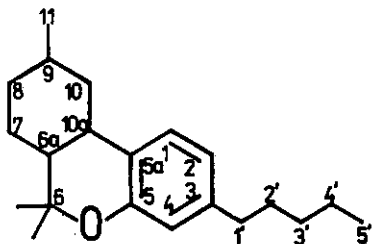
21. Lemberger L., Rubin A.: *The physiological disposition of marihuana in man*. *Life Sci.*, 1975, 17, 1637-1642; 22. Leuschner J.T., Wing D.R., Harvey D.J.: *The partitioning of delta-1-tetrahydrocannabinol into erythrocyte membranes in vivo and its effect on membrane fluidity*. *Experientia*, 1984, 40, 866-868; 23. Lindgren J.E., Ohlsson A., Agurell S., Hollister L., Gillespie H.: *Clinical effects and plasma levels of delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) in heavy and light users of cannabis*. *Psychopharmacol.*, 1981, 74, 208-212; 24. Mann P.: *Marijuana alert*. McGraw-Hill Book

- ces of acute and chronic marihuana use. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.*, 1985, 9, 209-238; 27. McBurney L.J., Bobble B.A., Sepp L.A.: GC/MS and EMIT analyses for delta-9-tetrahydrocannabinol metabolites in plasma and urine of human subjects. *J. Anal. Toxicol.*, 1986, 10, 56-64; 28. Mechoulam R.: Cannabis chemistry. In: R. Mechoulam (ed.): *Marihuana: Chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects.* Academic Press, New York 1973, 1-99; 29. Mechoulam R., McCallum N.K., Burnstein S.: Recent advances in the chemistry and biochemistry of cannabis. *Chem. Rev.*, 1976, 76, 75-112; 30. Mikes F., Waser P.G.: Marihuana components: effects of smoking on delta⁹-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Science*, 1971, 172, 1158-1159.
31. Miras C.J.: Hashish: its chemistry and pharmacology. G. Wolstenholme, J. Knight (eds), Churchill, London 1965, 37; 32. Nahas G.G.: Cannabis: toxicological properties and epidemiological aspects. *Med. J. of Australia*, 1986, 145, 82-87; 33. Nahas G.G., Leger C., Tocoque B., Hoellinger J.: The kinetics of cannabinoid distribution and storage with special reference to brain and testis. *J. Clin. Pharmacol.*; 1981, 21, 208-214; 34. Nilsson J.L., Nilsson J.M., Agurell S., Kermark B.A., Lagerlund I.: Metabolism of cannabis. XI Synthesis of delta-7-tetrahydrocannabinol and 7-hydroxytetrahydrocannabinol. *Acta Chem. Scand.*, 1971, 25, 768-769; 35. Ohlsson A., Lindgren J.E., Wahlen A., Agurell S., Hillister L., Gillespie H.K.: Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinic effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28, 409-416; 36. Orr L.L., McKernan J.F., Bloome B.: Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol: compared with placebo and prochloroperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch. Int. Med.*, 1980, 140, 1431-1433; 37. Perez-Reyes M., Giuseppe S.D., Mason A.P., Davis K.H.: Passive inhalation of marijuana smoke and urinary excretion of cannabinoids. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983, 34, 36-41; 38. Petrovic S.P.: Narkotyki i człowiek. Iskry, Warszawa 1988, 64; 39. Posey B.L., Kimble S.N.: Quantitative determination of 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in urine by HPLC. *J. Anal. Toxicol.*, 1984, 8, 234-238; 40. Razdan R.K.: Structure - activity relationship in cannabinoids. *Pharmacol. Rev.*, 1986, 38, 75-150.
41. Roche Abuscreen, Enzyme Immunoassay for Cannabinoids. April 1987 issue, Division of Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, N.Y.; 42. Rosenfeld J.M., McLeod R.A., Foltz R.L.: Solid-supported reagents in the determination of cannabinoids in plasma. *Anal. Chem.*, 1986, 58, 716-721; 43. Wall M.E., Brine D.R., Perez-Reyes M.: Metabolism of cannabinoids in man. In: M.C. Braude, S. Szara (eds): *The pharmacology of marijuana.* vol. 1, Raven Press, New York 1976, 93; 44. West L.J.: On the marihuana problem. In: D. Efron (ed.): *Psychometric drugs.* Raven Press, New York 1970.

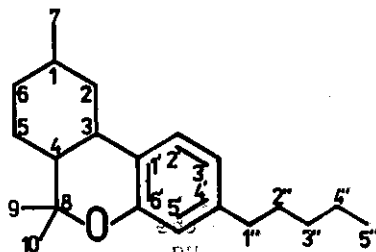
Rysunek 1. Wzory izomerów tetrahydrokanabinolu



Rysunek 2. Numeracja atomów w pierścieniu dibenzopirany i monoterpenoidu

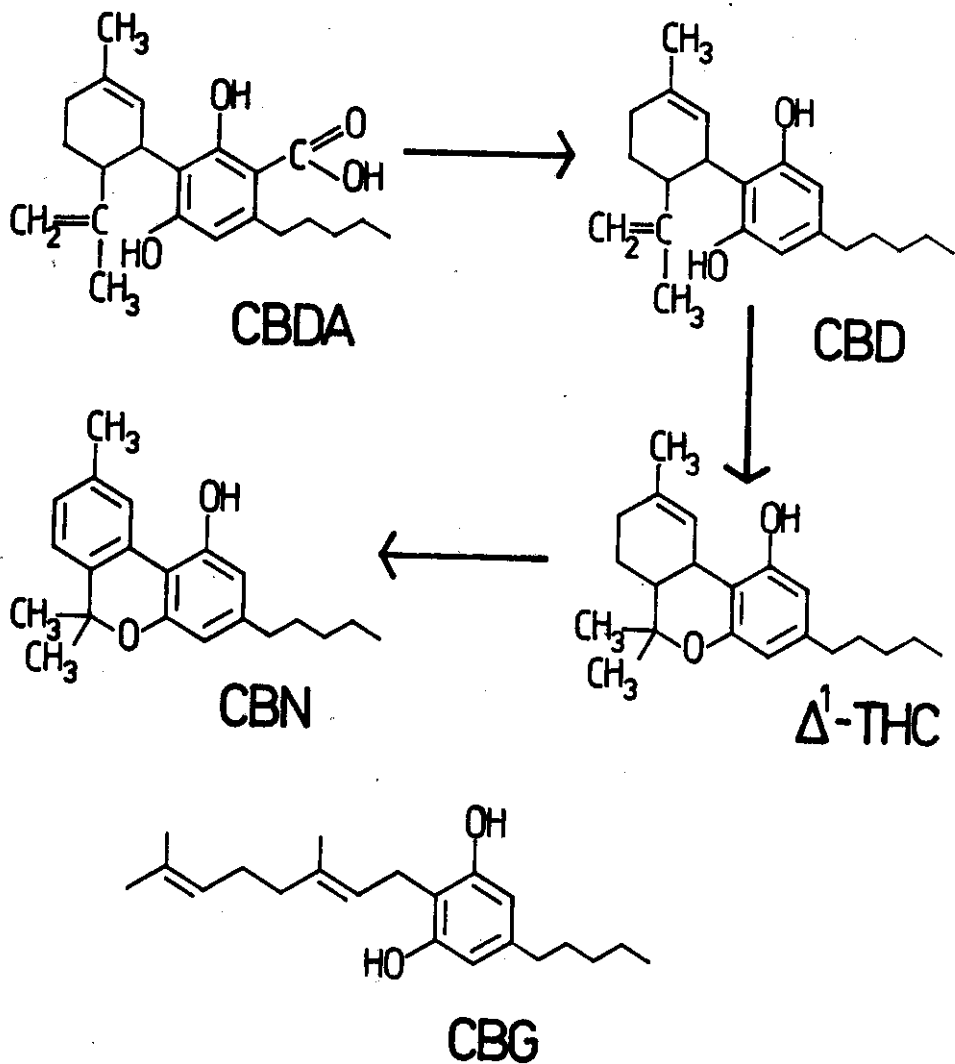


Dibenzopirany



Monoterpenoid

Rysunek 3. Prekursory tetrahydrokanabinolu



Rysunek 4. Szlaki metaboliczne delta¹-tetrahydrokanabinolu

Oznaczenia:

Delta¹-THC = delta¹-tetrahydrokanabinol; 7-OH-delta¹-THC = 7-hydroksy-delta¹-tetrahydrokanabinol; delta¹-THC-7-COOH = kwas delta¹-tetrahydrokanabinol-7-karboksylowy; Ester delta¹-THC-7-COOH = ester kwasu delta¹-tetrahydrokanabinolo-7-karboksylowego; 6 alfa OH-delta¹-THC = 6 alfa-hydroksy-delta¹-tetrahydrokanabinol; 6 beta OH-delta¹-THC = 6 beta-hydroksy-delta¹-tetrahydrokanabinol; 6-keto-delta¹-THC = 6-ke-to-delta¹-tetrahydrokanabinol; HHC = heksahydrokanabinol; 5''-OH-delta¹-THC = 5''-hydroksy-delta¹-tetrahydrokanabinol; delta¹-THC-5''-COOH = kwas delta¹-tetrahydrokanabinolo-5''-karboksylowy; EHHC = 1 alfa, 2 alfa-epoksy-heksahydrokanabinol; 1 alfa, 2 beta (OH)₂-HHC = 1 alfa, 2 beta-dihydroksy-heksahydrokanabinol; 6 beta,7(OH)₂-delta¹-THC = 6 beta,7-dihydroksy-delta¹-tetrahydrokanabinol; 4'',5''-bisnor-delta¹-THC-7,3''-(COOH)₂ = kwas 4'',5''-bisnor-delta¹-tetrahydrokanabinolo-7,3''-dikarboksylowy; Glukuronian delta¹-THC = 2-glukuronian-delta¹-tetrahydrokanabinolu.

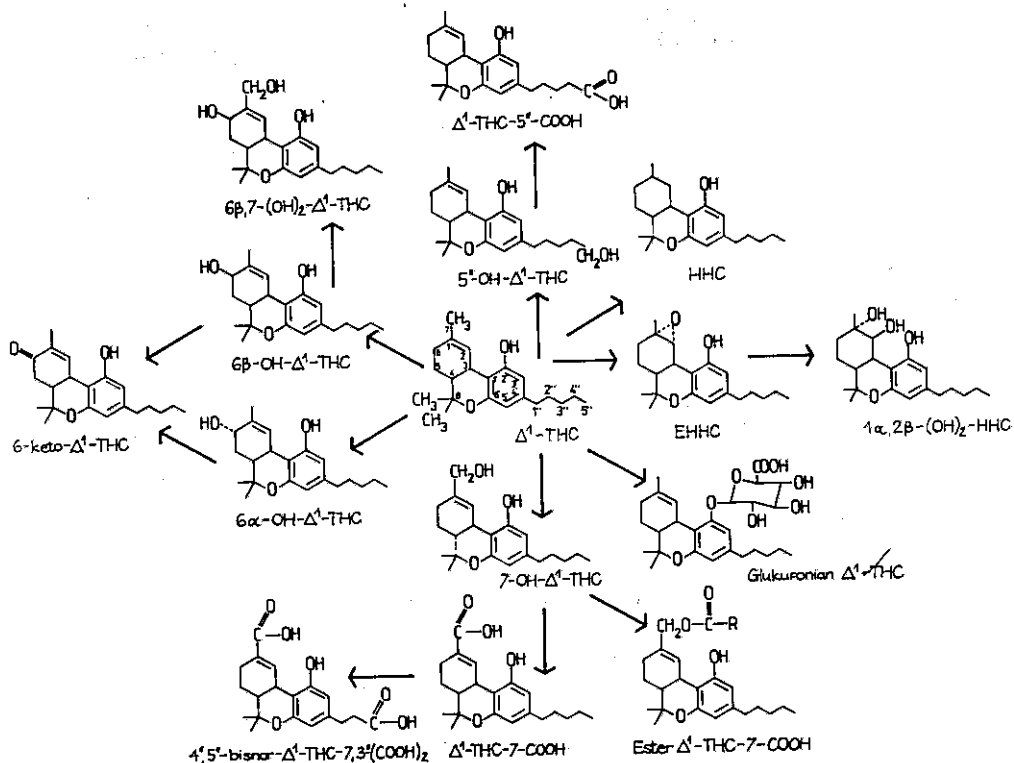
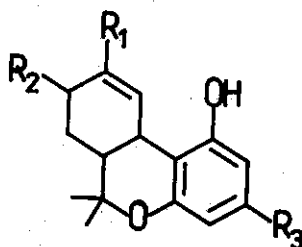


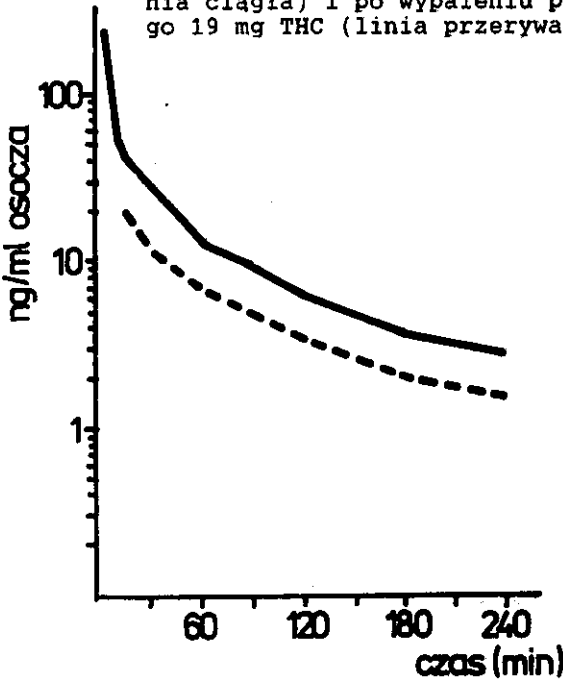
Tabela 1

Kwasowe metabolity kanabinoli w moczu ludzkim /wg 11/



| Metabolit | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Relatywna ilość |
|---|--------------------|----------------|------------------------------------|-----------------|
| kwas Δ^1 -THC-7-karboksylowy | COOH | H | C ₅ H ₁₁ | 100 |
| kwas 4'',5''-bisanor- Δ^1 -THC-3''-karboksylowy | CH ₃ | H | C ₂ H ₄ COOH | 3 |
| kwas 4'',5''-bisanor- Δ^1 -THC-7,3''-dikarboksylowy | COOH | H | C ₂ H ₄ COOH | 28,5 |
| kwas 1'',2''-dehydro-4'',5''-bisanor- Δ^1 -THC-7,3''-dikarboksylowy | COOH | H | C ₃ H ₄ COOH | 10 |
| kwas 1''-hydroksy- Δ^1 -THC-7-karboksylowy | COOH | H | C ₅ H ₁₀ OH | 1,5 |
| kwas 2''-hydroksy- Δ^1 -THC-7-karboksylowy | COOH | H | C ₅ H ₁₀ OH | 5 |
| kwas 3''-hydroksy- Δ^1 -THC-7-karboksylowy | COOH | H | C ₅ H ₁₀ OH | 4 |
| kwas 4''-hydroksy- Δ^1 -THC-7-karboksylowy | COOH | H | C ₅ H ₁₀ OH | 17 |
| kwas 3'',4'',5''-trisanor-2''-hydroksy- Δ^1 -THC-7-karboksylowy | COOH | H | C ₂ H ₄ OH | 7,5 |
| kwas 7-hydroksy-3'',4'',5''-trisanor- Δ^1 -THC-2''-karboksylowy | CH ₂ OH | H | CH ₂ COOH | 4 |
| kwas 7-hydroksy-4'',5''-bisanor- Δ^1 -THC-3''-karboksylowy | CH ₂ OH | H | C ₂ H ₄ COOH | 6 |
| kwas 6 β -hydroksy-3'',4'',5''-trisanor- Δ^1 -THC-2''-karboksylowy | CH ₃ | β -OH | CH ₂ COOH | 7 |
| kwas 6 β -hydroksy-4'',5''-bisanor- Δ^1 -THC-3''-karboksylowy | CH ₃ | β -OH | C ₂ H ₄ COOH | 8 |

Rysunek 5. Zmiany stężenia tetrahydrokanabinolu w osoczu w ciągu 4 godzin po dożylnym podaniu 5 mg THC (linia ciągła) i po wypaleniu papierosa zawierającego 19 mg THC (linia przerywana) (wg 35).



Rysunek 6. Zmiany stężenia tetrahydrokanabinolu w ciągu 6 godzin po doustnym podaniu 20 mg THC (wg 35).

