



archiwum medycyny sądowej i kryminologii

Praca oryginalna
Original paper

Martyna Maciów-Głąb, Karol Kula, Małgorzata Kłys, Sebastian D. Rojek

Nowe związki psychoaktywne w dowodach rzeczowych w praktyce eksperckiej Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej UJCM w latach 2010–2015

New psychoactive substances in substantive evidence in expert practice of the Department of Forensic Medicine, UJCM in the years 2010–2015

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska
Chair and Department of Forensic Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Streszczenie

Cel pracy: Badanie polegało na analizie materiału dowodowego w postaci 2075 preparatów zawierających nowe substancje psychoaktywne (NPS).

Materiał i metody: Materiał ten stanowiły tabletki, kapsułki, proszki, susz roślinny i kadzidełka przesłane do Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej UJCM przez stacje sanitarno-epidemiologiczne w latach 2010–2015, celem ich identyfikacji na rzecz kontroli prawnej. Analizę badanych próbek przeprowadzono przy zastosowaniu autorskiej procedury analitycznej obejmującej metodę GC-EI-MS, po metanolowej ekstrakcji analitów z materiału dowodowego.

Wyniki: Opracowano obszerną, otwartą bazę widm mas zidentyfikowanych związków. A zgromadzone wyniki posłużyły do oceny trendów zmieniającego się rynku NPS. W wyniku analizy stwierdzono w badanych produktach: pochodne piperazyny (m.in. BZP, MPMP, TFMPP), pochodne katynonu (m.in. pentedron, 3-MMC, butylon, 4-MEC), pochodne pirowaleronu (MDPV, nafyron, α -PVP, α -PVT), syntetyczne kannabinoidy (m.in. AM-2201, UR-144, XLR-11, JWH073, JWH081, PB-22, AB-CHMINACA).

Wnioski: Badania prowadzone w latach 2010–2015 wskazują na zmniejszającą się liczbę składników aktywnych w preparatach. Wykazano ponadto, że wprowadzanie kolejnych nowelizacji ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii wpływało na eliminowanie z rynku kolejnych związków i zastępowanie ich nowymi pochodnymi. Od 2011 r. na rynku nie obserwuje się pochodnych piperazyny.

Słowa kluczowe: nowe substancje psychoaktywne (NPS), GC-EI-MS, identyfikacja w materiale dowodowym.

Abstract

Aim of the study was to analyse of 2075 evidences containing new psychoactive substances (NPS).

Material and methods: The prepared samples were identified employing an analytical procedure where the analytes were investigated by gas chromatography-electron impact mass spectrometry (GC-EI-MS) using a created library of mass spectra.

Results: The analysis revealed the following substances in the investigated products: piperazine derivatives (including BZP, MPMP, TFMPP), cathinone derivatives (including: pentedrone, 3-MMC, butylone, 4-MEC), pyrovalerone derivatives (MDPV, naphyrone, α -PVP, α -PVT), synthetic cannabinoids (such as AM-2201, UR-144, XLR-11, JWH073, JWH081, PB-22, AB-CHMINACA). Research conducted in 2010–2015 made it possible to track changes in the composition of investigated preparations.

Conclusions: The following relationships has been shown: number of components decreased and in the end of 2015 dominated preparations with single component; introduction of amendments Act on Preventing Drug Addiction affect the elimination from the market of one compounds and replacing them by their derivatives; since 2011 on the market of 'legal highs' we did not observe occurrence of compounds of piperazine group.

Key words: new psychoactive substances (NPS), GC-EI-MS, identification.

Wprowadzenie

Nowe substancje psychoaktywne (*new psychoactive substances* – NPSs), wprowadzone na rynek narkotykowy pod nazwami narkotyków projektowanych lub narkotyków zmodyfikowanych, zgodnie z przepisami regulującymi funkcjonowanie systemu wczesnego ostrzegania Unii Europejskiej (UE), to każdy „nowy środek odurzający” lub „nowy lek psychotropowy”, który nie został zamieszczony w wykazach załączonych do Jednolitej konwencji ONZ o środkach odurzających z 1961 i 1971 r. (odpowiednio), a który może stanowić porównywalne zagrożenie dla zdrowia publicznego, jak substancje wymienione w tych wykazach [1]. Sprzedaż tzw. środków zastępczych ma na celu ucieczkę przed konsekwencjami handlu związkami objętymi kontrolą prawną.

Nowe substancje psychoaktywne występują w postaci proszków, tabletek, kapsułek oraz suszu roślinnego. Postacie te różnią się zarówno sposobem przyjmowania, jak i składem [2, 3]. W proszkach, tabletkach i kapsułkach najczęściej występowały związki z grupy katynonów, piperazyn, tryptamin itp., w suszach roślinnych zaś, w analizowanym okresie zazwyczaj składnikami aktywnymi były syntetyczne kannabinoidy [4].

Producenci i sprzedawcy preparatów z NPS, chcąc uczynić swą ofertę możliwie najatrakcyjniejszą, tworzą niezwykle wymyślne nazwy tych produktów. Wzorują się m.in. na bohaterach filmów fantastycznych, nazwach produktów do codziennego użytku. W ten sposób na rynku są dostępne nowe związki psychoaktywne, np. w solach do kąpielii, odżywkach do kwiatów, kadzidłach zapachowych, amuletach szczęścia, rozpalkach do pieca, środkach do czyszczenia AGD, a nawet „częstkach boga”, które mają wyzwalać duchowe uniesienia użytkowników [5].

Celem niniejszej pracy było przedstawienie wyników identyfikacji głównych składników produk-

Introduction

According to the legislation governing the EU Early Warning System, new psychoactive substances (NPS), introduced into the drug market as designer drugs or modified drugs, are defined as „new intoxicants” or „new psychotropic drugs”, which have not been included in the lists annexed to the United Nations Uniform Convention on Narcotic Drugs from 1961 and 1971 (respectively), which can pose a comparable threat for public health, as substances specified in those lists [1]. Selling of the so-called „substitutes” is intended to escape the consequences of trade of compounds covered by legislation.

New psychoactive substances may be found in products that appear in the form of powders, tablets, capsules and dried plants. These forms differ in both the administration method, and composition [2, 3]. The most commonly identified substances that were present in powders, tablets and capsules were cathinones, piperazines, tryptamines etc., while in dried plants the most typical active compounds were synthetic cannabinoids in the analyzed time period [4].

In order to make their offer as attractive as possible, manufacturers and sellers of NPS-containing preparations create extremely fancy names for these products. They are inspired, among others, by the heroes of the fantasy films, as well as the names of everyday products. In this way, there are new psychoactive compounds available on the market, for example in the bath salts, flower conditioners, scent incenses, luck amulets, sticks to the oven, household cleaners, or even „God’s particles”, that are to release spiritual exaltations of their consumers [5].

The aim of this study was to present the results of identification of the main compounds of products containing NPS, that were detained by the Sanitary Inspection within the framework of the legally justi-

tów zawierających NPS, zatrzymanych przez Inspekcję Sanitarną w ramach prawnie uzasadnionej akcji, skierowanej przeciwko dilerom i producentom tych środków. Wyniki dają podstawę do określenia zmieniających się trendów w popularności NPS na rynku narkotykowym w 5-letnim interwale czasowym (2010–2015). Narzędziem metodycznym w realizacji tego celu były opracowane procedury analityczne obejmujące przygotowanie preparatów i analizy identyfikacyjne metodą GC-EI-MS oraz metodami wspomagającymi LC-MS i HPLC-DAD. Uzyskane dane pozwoliły na opracowanie biblioteki widm mas badanych związków, służącej jako baza w dalszych badaniach identyfikacyjnych w praktyce opiniodawczej.

Materiał i metody

Materiał badawczy

Do analizy wykorzystano materiał dowodowy w postaci preparatów zawierających w składzie NPS, przesłany do Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej UJCM przez stacje sanitarno-epidemiologiczne w latach 2010–2015 celem ich identyfikacji. Ogólna liczba badanych preparatów w tym okresie wynosiła 2075. Były to tabletki, kapsułki, proszki, susz roślinny i kadzidełka. W poszczególnych latach jednakże zmieniły się liczby poszczególnych rodzajów badanych preparatów. W ogólnej puli przeważały preparaty w postaci suszu roślinnego w porównaniu z proszkami, kapsułkami i tabletkami razem. Problem ten przedstawiono w tabeli I.

Odczynniki chemiczne i wzorce

Metanol czystości HPLC pochodził z firmy Merck (Niemcy). Wzorce nowych substancji psy-

fied action against dilers and manufacturers of those products. The results provide a foundation for identifying the changing trends in NPS popularity on the drug market over a 5-year timeframe, in the years 2010–2015. The methodological tools for achieving this goal were the analytical procedures, including preparation of the samples as well as identification analyzes utilizing the GC-EI-MS method and the supporting methods LC-MS and HPLC-DAD. The obtained data allowed to develop a mass spectral library of examined compounds, serving as a groundwork for further identification in the consultative practice.

Material and methods

The study material

NPS-containing samples sent to the Cathedral and Department of Forensic Medicine of the Jagiellonian University Medical College by the sanitary and epidemiological stations for the identification purposes in the years 2010–2015 were used in the analysis. The total of 2075 samples were tested within the above-mentioned time period. There were tablets, capsules, powders, dried plants, and incense sticks, however the quantitative structure of the tested materials was shifting in the individual years. The dried plants predominated in the overall material, while the powders, capsules and tablets all together were less numerous. This problem was illustrated in Table I.

Chemical reagents and patterns

The HPLC purity grade methanol was from Merck (Merck Co., Darmstadt, Germany). Patterns

Tabela I. Zestawienie liczby dowodów rzeczowych w latach 2010–2015

Table I. Evidence materials in the years 2010–2015

Rok Year	Tabletki, proszki, kapsułki Tablets, powders, capsules	Materiał roślinny Plant material	Suma dowodów The sum of the evidence
2010	540	403	943
2012	7	34	41
2013	82	169	251
2014	159	187	346
2015	246	248	494
Suma Sum	1034	1041	2075

toksyfenylo-)-N-(2-metoksybenzylo)etanoamina (25C-NBOMe), etylofenidat, 4-fluoroamfetamina (4-FA)

- **naturalnie występujące substancje psychoaktywne** – dimetylotryptamina (DMT), harmalina, harmina, johimbina, kofeina, mitrafilina, lidokaina;
- **syntetyczne kannabinoidy** – 3-CAF, 5F-AKB-48, A-834735, AB-FUBINCA, AM-694, AM-2201, AB-PINACA, AM-2233, AKB-48 (APINACA), MDMB-CHMICA (MMB-CHMINACA), AB-CHMINACA, CP-47,497, CP-47,497 – homolog C8, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, JWH-398, HU-210, NM-2201 (CBL-2201), RCS-4 (BTM-4, E-4, OBT-199, SR-19), UR-144, XLR-11, THJ-2201 (5-fluoro THJ-018), PB-22, BB-22, MMB-2201,
- **inne** – difenidyna, 3-fluorofenmetrazyna (3-FPM), 2-aminoindan (2-AI), AH-7921.

Przygotowanie próbek

Materiał w postaci tabletek, zawartości kapsułek i proszków poddawany był wstępnej homogenizacji, następnie odważano po 50 mg homogenatu, który z kolei ekstrahowano przez 24 godziny za pomocą 5 ml metanolu. Ekstrakty odwirowywano (7,5 min, 1400 obr/min) i rozcieńczano 10-krotnie metanolem. Metanolowe roztwory wzorcowe przygotowywano w stężeniu 10 µg/ml.

Materiał roślinny poddawany był wstępnej homogenizacji i odważany po 100 mg. Następnie odważkę ekstrahowano za pomocą 10 ml metanolu przez 24 godziny. Po odwirowaniu (7,5 min, 4500 obr/min) ekstrakt rozcieńczano 10-krotnie przy użyciu metanolu. Metanolowe roztwory wzorcowe przygotowywano w stężeniu 10 µg/ml.

Metoda analityczna

Do analizy materiału zastosowano w sumie 3 różne techniki: GC-MS – jako metodę podstawową oraz dwie metody wspomagające identyfikację, w próbkach wątpliwych – LC-MS oraz HPLC-DAD. Poniżej przedstawiono szczegółowe parametry metody podstawowej.

Do analizy zastosowano chromatograf gazowy TraceGC sprzężony ze spektrometrem mas PolarisQ fir-

- tamine (MDEA), 3,4-methylenedioxymethylamphetamine (MDMA), methylphenidate, 2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine (25C-NBOMe), ethylphenidate, 4-fluoroamphetamine (4-FA),
- **naturally occurring psychoactive substances** – dimethyltryptamine (DMT), harmaline, harmine, yohimbine, caffeine, mitraphylline, lidocaine;
- **synthetic cannabinoids** – 3-CAF, 5F-AKB-48, A-834735, AB-FUBINCA, AM-694, AM-2201, AB-PINACA, AM-2233, AKB-48 (APINACA), MDMB-CHMICA (MMB-CHMINACA), AB-CHMINACA, CP-47,497, CP-47,497 – homolog C8, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, JWH-398, HU-210, NM-2201 (CBL-2201), RCS-4 (BTM-4, E-4, OBT-199, SR-19), UR-144, XLR-11, THJ-2201 (5-fluoro THJ-018), PB-22, BB-22, MMB-2201,
- **others** – diphenidine, 3-fluorophenmetrazine (3-FPM), 2-aminoindane (2-AI), AH-7921.

Samples preparation

The material in the form of tablets, capsules content and powders was pre-homogenised. Subsequently, 50 mg of homogenate was weighed out, which in turn was extracted for 24 hours with 5 ml of methanol. The extracts were centrifuged (7.5 min, 1400 rpm), and diluted tenfold with methanol. Methanolic standard solutions were prepared at a concentration of 10 µg/ml.

The plant material was pre-homogenized and divided into weighed portions of 100 mg each. The weighed amount was then extracted with 10 ml of methanol for 24 hours. After centrifugation (7.5 min, 4500 rpm), the extract was diluted 10-fold using methanol. Methanolic standard solutions were prepared at a concentration of 10 µg/ml.

Analytical method

A total of 3 different techniques were used for the analysis: GC-MS as the basic method, and two supporting methods of identification, in case of doubtful samples – LC-MS and HPLC-DAD. The detailed parameters of the basic method are presented below.

The TraceGC gas chromatograph coupled with the Thermo Electron PolarisQ mass spectrometer

my Thermo Electron. Rozdzielenie chromatograficzne prowadzono na kolumnie kapilarnej HP-5MS-UI (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm). Chromatograf gazowy wyposażony był w dozownik typu *split/splitless*, pracujący w trybie *splitless*, utrzymywany w temperaturze 250°C. Zastosowano programowany gradient temperatury – temperatura początkowa wynosiła 50°C i utrzymywana była przez 1 min, następnie kolumnę podgrzewano z szybkością 40°C/min do 280°C, temperatura ta utrzymywana była przez 12 min. Przez kolumnę chromatograficzną przepływał hel ze stałym ciśnieniem 19 psi. Temperatura linii transferowej wynosiła 290°C. Spektrometr mas wyposażony był w analizator mas typu pułapki jonowej. Detektor mas pracował w trybie jonizacji elektronowej. Temperatura źródła jonów wynosiła 200°C, prąd emisji katody 10 μA, a energia wiązki bombardujących elektronów miała wartość równą 70 eV. Spektrometr mas pracował w opcji skanowania całkowitego prądu jonowego w zakresie m/z 40–650 amu. Objętość nastrzyku próbki na kolumnę chromatograficzną wynosiła 1 μl.

Biblioteka widm mas

Opracowano bibliotekę widm mas analizowanych substancji psychoaktywnych z wykorzystaniem programu AMDIS (*Automated Mass Spectral Deconvolution and Identification System*), który dołączony jest do pełnych wersji komercyjnie dostępnej biblioteki widm mas NIST (*National Institute of Standards and Technology*). Program ten pomaga analizować i interpretować widma GC-MS. Szczególnie przydatny wydaje się w przypadku dużego tła biologicznego oraz w przypadkach pików koelujących. Program ten pozwala zarówno na utworzenie własnej biblioteki widm mas, jak i na przeszukiwanie biblioteki NIST pod kątem interesujących nas pików. Dodatkową zaletą tego programu jest automatyczna dekonwolucja pików, która polega na matematycznym rozpleceniu chromatogramu i oddzieleniu matrycy, która przeszkadza w analizie widma.

Biblioteka została opracowana w 2010 r., a w następnych latach była uzupełniana o kolejne związki, które wykrywano w materiale dowodowym. Na koniec omawianego okresu biblioteka zawierała 113 związków, których widma mas i czasy retencji uzyskano, wykorzystując certyfikowane wzorce substancji. Parametry programu AMDIS:

was used for the analysis. The chromatographic separation was carried out using the capillary column (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm). The gas chromatograph was equipped with a split/splitless dispenser operating in the splitless mode, and maintained at a temperature of 250°C. A programmable temperature gradient was applied – the initial temperature was 50°C, and it was maintained for 1 min. Then the column was heated at a rate of 40°C/min. till 280°C, and such temperature was maintained for 12 min. Helium was the carrier gas, and the column flow-rate was maintained with a constant pressure of 19 psi. The temperature of the transfer line was 290°C. The mass spectrometer was equipped with an ion trap mass analyzer. The mass detector operated in the electron ionization mode. The ion source temperature was 200°C, the cathode emission current was 10 μA, and the beam energy of the electron bombardment was 70 eV. The mass spectrometer operated in the total ion current scanning mode, at the m/z range of 40–650 amu. The sample injection volume was 1 μl.

Mass spectra library

The mass spectra library of the analyzed psychoactive substances was developed using the AMDIS program (*Automated Mass Spectral Deconvolution and Identification System*), which is attached to the full version of the commercially available NIST mass spectra library (*National Institute of Standards and Technology*). This program helps to analyze and interpret the GC-MS spectra. It seems to be particularly useful when a considerable biological background appears, as well as in the cases of co-eluting peaks. This program allows both creating personal mass spectral library and NIST library searching for the peaks of interest. An additional advantage of the program is the automatic peaks deconvolution, which consists in the mathematical disentangling of the chromatogram with the separation of the matrix that interferes with the spectral analysis.

The library was developed in 2010, and it was supplemented with further compounds that were detected in the evidence during the subsequent years. At the end of the discussed period, the library contained 113 compounds, whose mass spectra and retention times were obtained using certified reference materials. The AMDIS program parameters:

Tabela II. Dane analityczne monitorowanych związków
Table II. Analytical parameters of the monitored compounds

Lp. No.	Nazwa Name	Masa cząsteczkowa Molecular weight	Główne jony w jonizacji elektronowej Main ions in electron ionization
fenyloetyloaminy phenylethylamines			
1.	25-C-NBOMe	335,8	121, 150, 91
2.	etylofenidat ethylphenidate	247,3	91, 65, 92
3.	fentermina phentermine	149,2	58, 91, 42
4.	fluoroamfetamina fluoroamphetamine	153,2	44, 109, 36
5.	MBDB	207,3	72, 135, 89
6.	MDA	179,2	56, 135, 176
7.	MDEA	193,3	72, 44, 135
8.	MDMA	193,3	58, 135, 77
9.	metylofenidat methylphenidate	233,3	84, 56, 91
10.	PMA	165,2	44, 122, 121
11.	PMMA	179,3	58, 121, 78
naturalnie występujące substancje psychoaktywne naturally occurring psychoactive substances			
12.	DMT	188,3	58, 129, 102
13.	harmalina harmaline	214,3	213, 214, 198
14.	harmina harmine	212,3	212, 169, 197
15.	johimbina yohimbine	354,4	353, 354, 169
16.	kofeina caffeine	184,2	194, 109, 67
17.	lidokaina lidocaine	234,3	86, 87, 58
18.	mitrafilina mitraphylline	368,4	223, 368, 69
syntetyczne kannabinoidy synthetic cannabinoids			
19.	3-CAF	382,4	270, 212, 239
20.	5F-AKB-48	383,5	355, 233, 294
21.	A-834'735	339,5	324, 257, 242
22.	AB-CHMINACA	356,5	312, 241, 145
23.	AB-FUBINACA	368,4	324, 253, 109
24.	AB-PINACA	435,3	215, 286, 145
25.	AKB48 (APINACA)	365,5	215, 337, 145
26.	AM-2201	359,4	359, 284, 342
27.	AM2233	458,3	98, 70, 99

Tabela II. Cd.
Table II. Cont.

Lp. No.	Nazwa Name	Masa cząsteczkowa Molecular weight	Główne jony w jonizacji elektronowej Main ions in electron ionization
28.	AM694	435,3	435, 232, 220
29.	BB-22	384,5	271, 188, 189
30.	CP-47,497	318,5	215, 233, 216
31.	CP-47,497-C8	332,5	215, 233, 216
32.	HU-210	386,6	302, 386, 301
33.	JWH-018	341,5	341, 284, 214
34.	JWH-019	355,5	355, 284, 228
35.	JWH-073	327,4	327, 200, 284
36.	JWH-081	371,5	371, 354, 370
37.	JWH-122	355,5	355, 298, 338
38.	JWH-200	384,5	100, 229, 141
39.	JWH-203	339,9	214, 144, 116
40.	JWH-250	335,4	214, 215, 144
41.	JWH-251	319,4	214, 144, 319
42.	JWH-398	375,9	375, 214, 318
43.	MDMB-CHMICA	384,5	240, 328, 144
44.	MMB2201	362,5	232, 248, 144
45.	NM2201 (CBL-2201)	375,4	233, 144, 116
46.	PB-22 (QUPIC)	358,4	245, 188, 130
47.	RCS-4	321,4	321, 264, 135
48.	THJ-2201 (5-fluoro THJ 018)	360,4	271, 359, 360
49.	UR-144	311,5	214, 296, 229
50.	XLR-11	328,5	144, 130, 232
katynony cathinones			
51.	2,3-dimetyloetkatynon (2,3-DMEC) 2,3-dimethylethcathinone (2,3-DMEC)	241,8	72, 44, 77
52.	2,4-dimetyloetkatynon (2,4-DMEC) 2,4-dimethylethcathinone (2,4-DMEC)	241,8	72, 44, 77
53.	2-EEC (2-etyloetkatynon) 2-EEC (2-ethylethcathinone)	241,8	72, 77, 44
54.	2-metyloetylokatynon (2-MEC) 2-methylethcathinone (2-MEC)	191,2	72, 44, 65
55.	2-MMC	177,2	58, 65, 91
56.	3,4-dimetoksy-PHP 3,4-dimethoxy-PHP		140, 84, 141
57.	3,4-dimetyloetkatynon (3,4-DMEC) 3,4-dimethylethcathinone (3,4-DMEC)	241,8	72, 44, 77
58.	3,4-DMMC	191,3	58, 77, 103
59.	3-chlorometkatynon (3-CMC) 3-chloromethcathinone (3-CMC)	234,1	58, 75, 56
60.	3-EEC (3-etyloetkatynon) 3-EEC (3-ethylethcathinone)	241,8	72, 44, 42

Tabela II. Dane analityczne monitorowanych związków
Table II. Analytical parameters of the monitored compounds

Lp. No.	Nazwa Name	Masa cząsteczkowa Molecular weight	Główne jony w jonizacji elektronowej Main ions in electron ionization
61.	3-metyloetylokatynon (3-MEC) 3-methylethcathinone (3-MEC)	191,2	72, 44, 65
62.	3-MMC	177,2	58, 91, 65
63.	4-chlorometkatynon (4-CMC) 4-chloromethcathinone (4-CMC)	234,1	58, 75, 42
64.	4-etyloetkatynon (4-EEC) 4-ehylethcathinone (4-EEC)	241,8	72, 44, 77
65.	4-etyloetkatynon (4-EMC) 4-ethylmethcathinone (4-EMC)	191,3	58, 56, 42
66.	4-etylo-NN-dimetylokatynon (4-etylo-N,N-DMC) 4-ethyl-NN-dimethylcathinone (4-ethyl-N,N-DMC)	241,8	72, 42, 44
67.	4-fluoropentadron (4-FPD) 4-fluoropentadron (4-FPD)	245,7	44, 86, 95
68.	4-MeO-PCP (4-metoksyfencyklidyna, metoksydina) 4-MeO-PCP (4-methoxyphencyclidine, methoxydine)	273,4	121, 272, 230
69.	4-Me-PHP (PV4)	295,9	140, 141, 84
70.	4-metoksy-PV8 (4-MeO-PV8, 4-metoksy-PHPP) 4-methoxy-PV8 (4-MeO-PV8, 4-methoxy-PHPP)	325,9	154, 84, 155
71.	4-metyloetkatynon (4-MEC) 4-methylethcathinone (4-MEC)	191,2	72, 91, 119
72.	4-metylopentadron (4-MPD) 4-methylpentadron (4-MPD)	241,8	86, 91, 65
73.	4-metylobufedron (BZ-6378) 4-methylbuphedron (BZ-6378)	227,7	72, 42, 91
74.	5-APB	175,2	56, 172, 131
75.	5-EAPB	203,3	72, 44, 131
76.	5-MAPB	189,3	58, 131, 77
77.	6-APB	175,2	56, 131, 172
78.	brefedron brephepdrone	242,1	58, 75, 155
79.	bufedron buphedron	177,2	72, 77, 57
80.	butylon (bk-MBDB) butylone (bk-MBDB)	221,3	72, 57, 149
81.	dibutylon (bk-DMBDB) dibutylone (bk-DMBDB)	235,3	86, 71, 56
82.	dietylokatynon diethylcathinone	205,3	100, 72, 77
83.	dimetylon (bk-MDDMA) dimethylone (bk-MDDMA)	221,2	72, 70, 44
84.	etylon (bk-MDEA) ethylone (bk-MDEA)	221,3	72, 44, 149
85.	flefedron (4-FMC) flephedron (4-FMC)	181,2	58, 95, 56

Tabela II. Cd.
Table II. Cont.

Lp. No.	Nazwa Name	Masa cząsteczkowa Molecular weight	Główne jony w jonizacji elektronowej Main ions in electron ionization
86.	isopentedron isopentadrone	191,2	120, 118, 42
87.	katynon cathinone	149,2	44, 77, 105
88.	MDPBP	261,3	112, 149, 70
89.	MDPV	275,3	126, 127, 149
90.	mefedron (4-MMC) mephedrone (4-MMC)	177,2	58, 91, 65
91.	MeOPPP	405,5	98, 56, 77
92.	metkatynon (efedron) methcathinone (ephedrone)	163,2	58, 77, 56
93.	metylon (bk-MDMA) methylone (bk-MDMA)	207,2	58, 149, 56
94.	MXP, metoksyfenidyna MXP, methoxphenidine	295,4	204, 121, 188
95.	nafyron naphyrone	281,4	126, 127, 155
96.	NEB	191,3	86, 58, 77
97.	N-etylokatynon N-ethylcathinone	177,2	72, 44, 77
98.	pentedron pentadrone	191,3	86, 44, 77
99.	PV8	259,4	154, 84, 155
100.	PV9	273,4	168, 77, 105
101.	α -PVP	231,3	126, 77, 84
102.	α -PVT	237,3	126, 84, 111
piperazyny piperazines			
103.	BZP	176,3	91, 134, 176
104.	mCPP	196,7	154, 156, 196
105.	MeBZP	191,3	105, 148, 190
106.	MPMP	190,3	91, 119, 190
107.	pFPP	180,2	138, 180, 122
108.	pMeOPP	192,3	150, 135, 192
109.	TFMPP	230,2	188, 230, 172
inne others			
110.	2-AI (2-aminoindan) 2-AI (2-aminoindane)	133,2	116, 133, 91
111.	3-fluorofenmetrazyna 3-fluorophenmetrazine	195,2	56, 123, 71
112.	AH-7921	329,3	126, 58, 84
113.	difenidyna diphenidine	265,4	174, 91, 65

- wielokrotna identyfikacja przypadająca na zdekonwolowany przez program pik,
- minimalny stopień dopasowania widma mas: 45%,
- identyfikacja na podstawie widma mas, bez uwzględniania czasu retencji (weryfikacja czasu retencji należała do operatora),
- dekonwolucja (rozdzielczość – wysoka, czułość – bardzo wysoka, wymagania względem kształtu piku – średnie).
- multiple identification per peak deconvoluted by the program,
- the minimum degree of mass spectra matching: 45%,
- identification based on the mass spectrum, with no retention time considered (verification of the retention time was the responsibility of the operator),
- deconvolution (resolution – high, sensitivity – very high, requirements for peak shape – medium).

Wyniki

Parametry analityczne monitorowanych związków

Identyfikacja objęła 2075 preparatów z zawartością NPS, w których zidentyfikowano 113 substancji. W tabeli II przedstawiono kontrolowane w procesie analitycznym substancje wraz z parametrami w postaci czasów retencji, mas cząsteczkowych oraz monitorowanymi jonami w jonizacji elektronowej, w kolejności zgodnie z malejącą intensywnością. W tabeli II zamieszczono 11 fenyletyloamin, 7 naturalnie występujących substancji psychoaktywnych, 32 syntetyczne kannabinoidy, 52 katynony, 7 piperazyn oraz 4 związki nieskasyfikowane w wymienionych grupach. Część związków wykazuje zbliżoną fragmentację, dając ten sam główny jon (o najwyższej intensywności) np. jon 72 obserwowany jest dla bufedronu, butylonu, etylokatinonu, 4-MEC, MDEA, a jon 58 m.in. dla PMMA, fenterminy, DMT, buphedronu, flefedronu, mephedronu, metkatynonu, metylonu, 3,4-DMMC, 3-MMC i 2-MMC. Taka sytuacja dodatkowo utrudnia analizę identyfikacyjną oraz kładzie szczególny nacisk na analizę za pomocą autorskich baz danych opracowanych na podstawie certyfikowanych substancji wzorcowych.

Analiza proszków i tabletek

Na podstawie uzyskanego materiału można zaobserwować zmniejszającą się liczbę składników czynnych w preparatach – 2010 r. o wiele częściej zdarzały się preparaty 2–3-składnikowe niż w latach kolejnych (2012–2015). Na rycinie 1. przedstawiono rozkład częstości występowania poszczególnych monitorowanych związków, z którego wynika, że

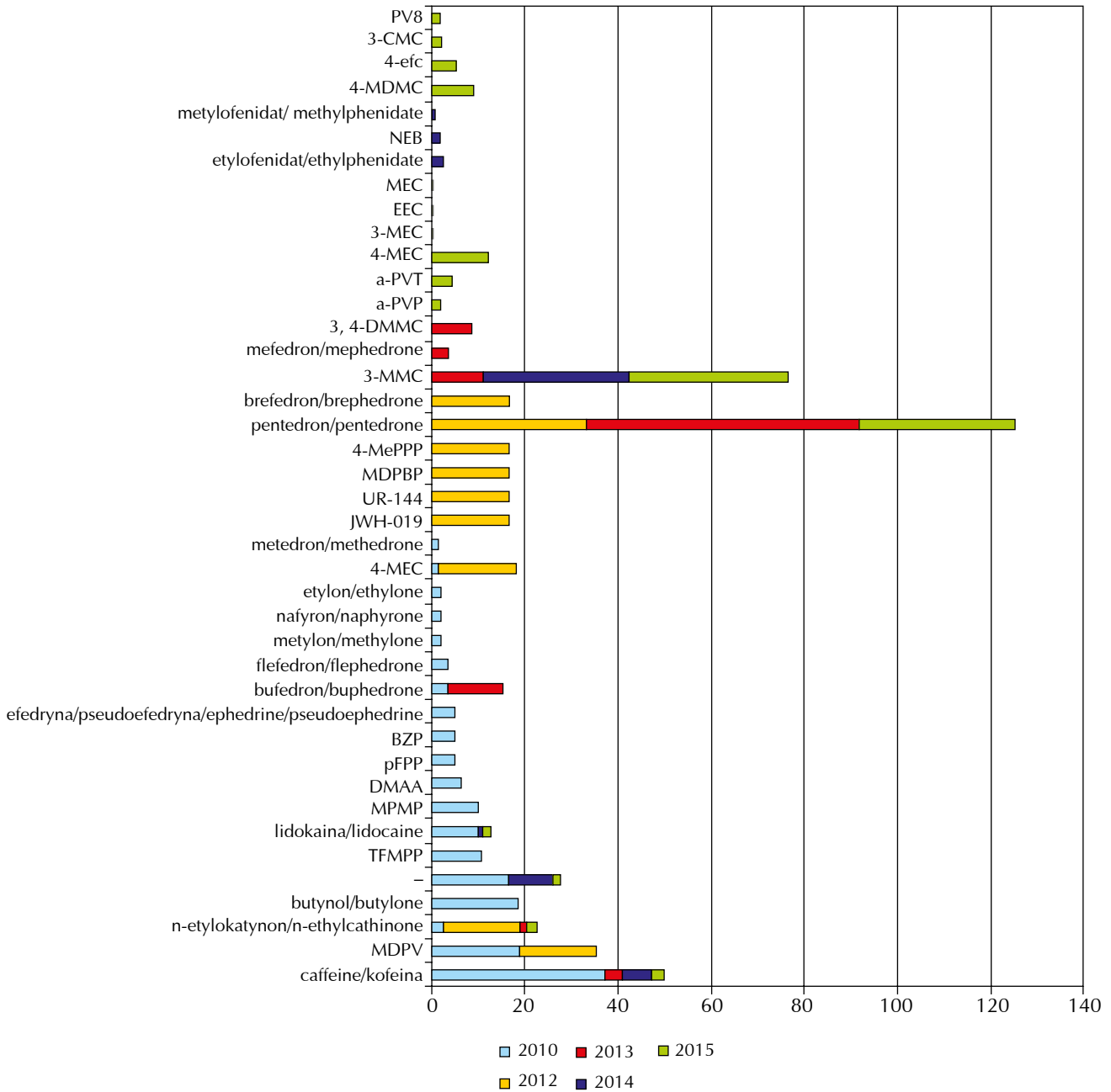
Results

Analytical parameters of the monitored compounds

The identification covered 2075 NPS-containing samples. Among those, 113 substances were identified. The substances controlled in the analytical process along with certain parameters – retention times, molecular weights and ions monitored in electron ionization, are presented in Table II according to decreasing intensity. Table II contains 11 phenylethylamines, 7 naturally occurring psychoactive substances, 32 synthetic cannabinoids, 52 cathinones, 7 piperazines and 4 compounds not classified in the above mentioned groups. Some compounds show similar fragmentation, giving the same main ion (of the highest intensity), e.g. ion 72 is observed for buphedrone, butylone, ethylcathinone, 4-MEC, MDEA, while ion 58 for PMMA, phentermine, DMT, brephedrone, flephedrone, mephedrone, methcathinone, methylone, 3,4-DMMC, 3-MMC i 2-MMC. This situation additionally impedes the identification analysis and it highlights the role of the proprietary databases developed on the basis of certified reference substances.

The analysis of powders and tablets

Based on the obtained material, a decrease in the number of active ingredients may be observed. The samples containing 2–3 compounds were much more common in 2010 than in subsequent years (2012–2015). Figure 1 presents the distribution of the frequency of the occurrence for the individual compounds. In the year 2010 the most frequently added substances were caffeine, butylone and



Ryc. 1. Częstość występowania poszczególnych związków w preparatach proszków, tabletek i kapsułek („-” – brak składnika aktywnego; EEC – mieszanina izomerów 3- i 4-, MEC – mieszanina izomerów 3- i 4-)

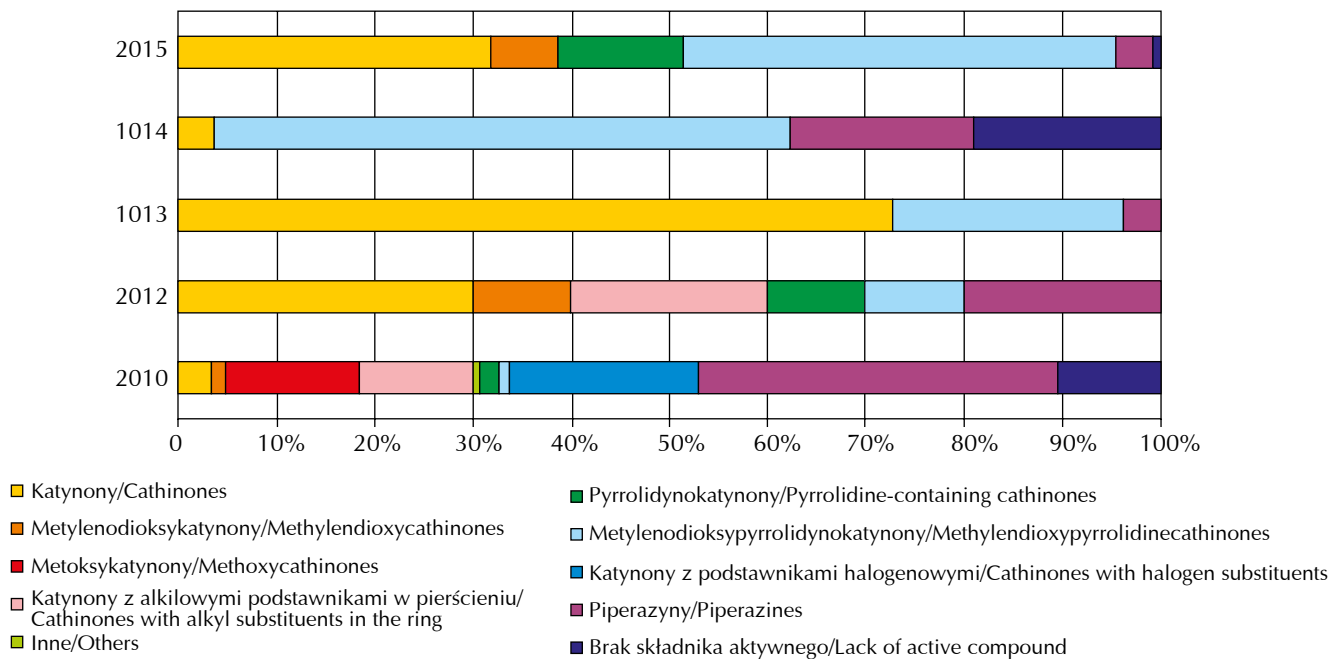
Fig. 1. The frequency of individual compounds in the powders, tablets and capsules samples („-” – lack of active compound; EEC – 3- and 4- isomers mixture, MEC – 3- and 4- isomers mixture)

w 2010 r. najczęściej dodawanymi substancjami były kofeina, butylon i MDPV. Związki te w kolejnych latach zostały zastąpione przez pentedron i 3-MMC.

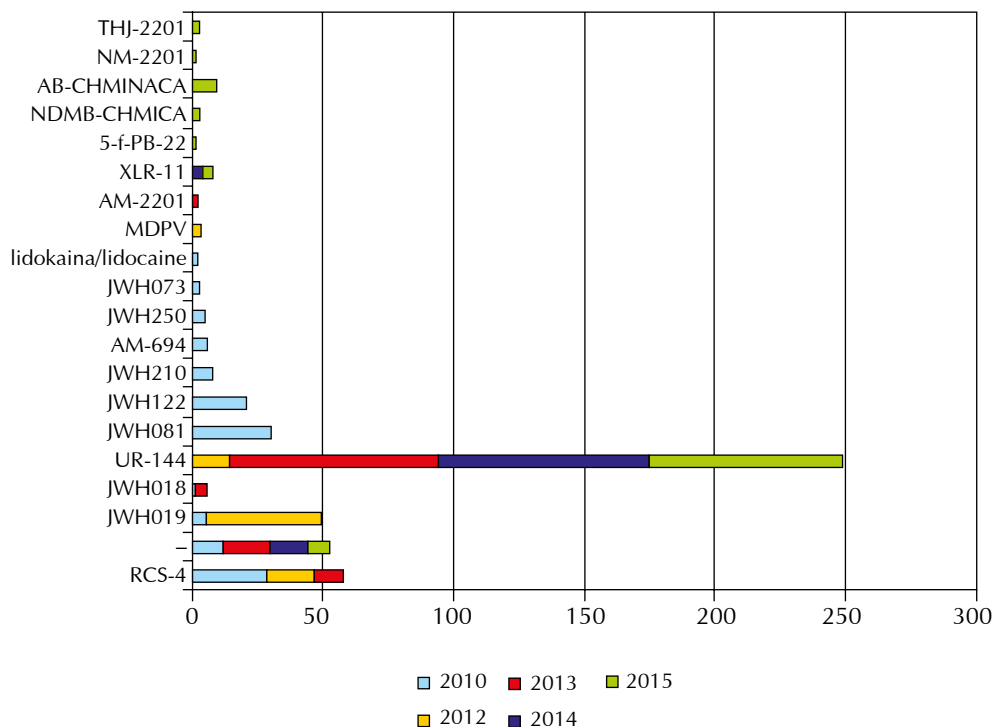
Na rycinie 2. wykazano najczęściej występujące grupy związków, do których należą monitorowane

MDPV, which were replaced by pentedrone and 3-MMC in the following years.

Figure 2 presents the most frequent groups of compounds which cover new psychoactive substances being monitored. The most commonly add-

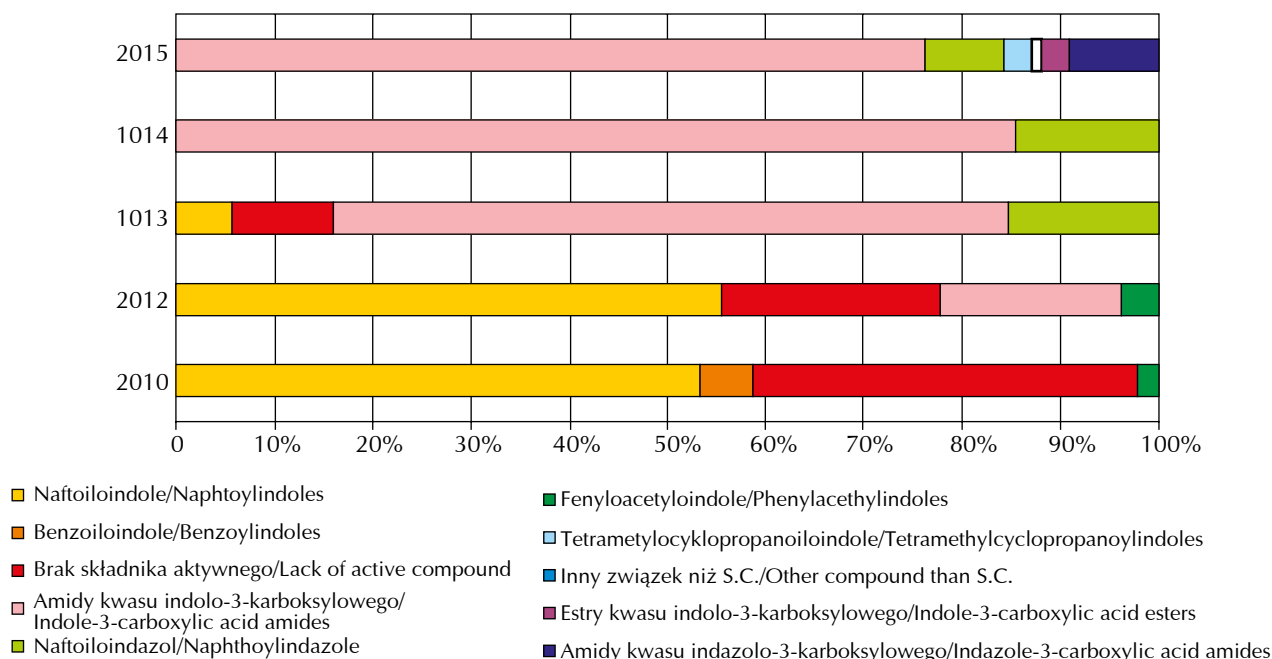


Ryc. 2. Grupy związków występujące w badanych preparatach proszków, tabletek i kapsułek
Fig. 2. Groups of compounds present in the tested samples of powders, tablets and capsules



Ryc. 3. Częstość występowania poszczególnych związków w preparatach w postaci suszu roślinnego („–” – brak składnika aktywnego)

Fig. 3. The frequency of individual compounds in the samples of dried plants („–” – lack of active compound)



Ryc. 4. Podgrupy syntetycznych kannbinoidów występujące w badanych preparatach w postaci suszu roślinnego
Fig. 4. Subgroups of synthetic cannabinoids present in tested samples of the dried plants

nowe substancje psychoaktywne. Katynony były grupą związków najczęściej dodawaną do badanych preparatów. Z tych też powodów prześledzono również zmieniające się trendy w konkretnych podgrupach katynonów (zaznaczone odcieniami niebieskiego na ryc. 2.). Jak się okazuje, na początku badanego okresu w preparatach znajdowano związki należące do różnych podgrup katynonów (w tym metylenodioksykatynonów, pirrolidynokatynonów, metylenodioksypirrolidynokatynonów i katynonów prostych), które w następnych latach zastąpiono głównie przedstawicielami katynonów prostych oraz katynonów z podstawnikami alkilowymi w pierścieniu.

Analiza materiału roślinnego

W przypadku analizy próbek suszu roślinnego zaobserwowano podobną tendencję w kierunku zmniejszającej się liczby składników badanych preparatów.

Na rycinie 3. przedstawiono rozkład częstości występowania monitorowanych związków, z którego wynika, że na początku badanego okresu w preparatach najczęściej identyfikowano JWH-081 i RCS-4, natomiast w późniejszym czasie głównie- UR-144.

ed group of compounds were cathinones. For these reasons changing trends in specific subgroups of cathinones (marked with different shades of blue on Fig. 2) were also investigated. At the beginning of the studied period the representatives of different subgroups of cathinones were found, including methylenedioxcathinones, pyrrolidincathinones, methylenedioxy-pyrrolidincathinones and simple cathinones. During the following years they were replaced, first of all, by simple cathinones representatives as well as the cathinones with alkyl substituents in the ring.

Analysis of the plant materials

A similar tendency towards the decreasing number of ingredients was observed in the dried plants samples analysis.

Figure 3 presents the distribution of the frequency of the occurrence for the individual compounds being monitored. At the beginning of the studied period the most frequently identified compounds in the samples were JWH-081 and RCS-4, while at the later period UR-144 was the most common.

Figure 4 demonstrates the most common subgroups of synthetic cannabinoids, covering the new

Na rycinie 4. wskazano najczęściej występujące podgrupy syntetycznych kannabinoidów, do których należą monitorowane nowe substancje psychoaktywne. Naftoilindole i benzoilindole, które w początkowym okresie były często dodawane do preparatów roślinnych, zostały w kolejnych latach zastąpione związkami z grupy tetracyklopropanoilindoli.

Dyskusja

Narkotykowa historia ludzkości obejmuje kilka tysięcy lat [6]. Przez większość tego czasu ludzkość stosowała w celach odurzenia przede wszystkim rośliny zawierające naturalne składniki psychoaktywne. Dopiero gwałtowny rozwój chemii organicznej w połowie XIX w. rozpoczął erę syntetycznych substancji psychoaktywnych.

W latach 80. ubiegłego stulecia po raz pierwszy pojawiło się pojęcie narkotyków projektowanych lub narkotyków zmodyfikowanych (*designer drugs*). Wprowadził je Gary Henderson [6], który w ten sposób nazywał nowo syntetyzowane narkotyki, takie jak np. fencyklidyna, fentanyl, 4-metyloaminoreks. W założeniu miały być one lekami nowej generacji. Ich właściwości psychoaktywne jednakże szybko przearanżowały profil potencjalnych odbiorców i związki te trafiły na rynek narkotykowy. Na przełomie lat 80. i 90. poprzedniego stulecia na rynek narkotykowy wkroczyły także pochodne fenyletyloaminy. Następnie pojawiały się związki z grupy tryptamin, a z początkiem XXI wieku na rynku narkotykowym zagościły pochodne piperazyny i katinonu [6, 7].

W 1994 r. John W. Huffman zsyntetyzował i scharakteryzował farmakologicznie szereg związków oddziałujących na receptory kannabinoidowe

psychoactive substances being monitored. Naphthoylindoles and benzoylindoles, which in the initial period were frequently added to the plant preparations, were replaced by compounds representing the tetracyclopropanoylindole group in the following years.

Discussion

The drug history of mankind covers several thousand years [6]. For the majority of this time the humanity used, first of all, plants containing natural psychoactive substances for the purposes of intoxication. The rapid development of the organic chemistry in the mid-19th century began the era of the synthetic psychoactive substances.

In the 1980s the term “designer drugs” or modified drugs appeared for the first time. It was introduced by Gary Henderson [6] to call the newly synthesized drugs, such as phencyclidine, fentanyl, 4-methylaminorex. They were supposed to be new generation medications, however their psychoactive properties quickly rearranged the profile of the potential recipients. Subsequently, they hit the drug market. At the turn of the 80s and 90s of the previous century, phenylethylamine derivatives entered the drug market. Then the tryptamine group appeared, and at the beginning of the 21st century the piperazine and cathinone derivatives entered the drug market [6, 7].

In 1994, John W. Huffman synthesized and pharmacologically characterized a number of compounds interacting with CB1 cannabinoid receptors with the intention of clarifying the relationship between the structure of the active substance and its receptor affinity [8]. After 20 years, these com-

Tabela III. Wyjaśnienie skrótów nazw grup syntetycznych kannabinoidów

Table III. Explanation of the abbreviations for the names of synthetic cannabinoid groups

Przedrostek, charakterystyczny dla grupy A prefix, characteristic of a group	Przykładowy związek Exemplary compound	Osoba/zespół Person/team
JWH	JWH-018	John W. Huffman, 1994
HU	HU-210	Raphael Mechoulam, Hebrew University, 1960
AM	AM-2210	Alexandros Makriyannis
RCS	RCS-4	Research Chemical Suppliers
WIN	WIN 55,212-2	Sterling Winthrop

CB₁, z zamiarem wyjaśnienia związku pomiędzy strukturą substancji aktywnej a jej powinowactwem receptorowym [8]. Po 20 latach związki te znalazły inne zastosowanie. Zaczęto je mianowicie nanosić na materiał roślinny i sprzedawać jako legalną alternatywę marihuany (*legal high*, *herbal high*) pod nazwą JWH, pochodzącą od nazwiska badacza. Grupa ta liczy ok. 146 różnych związków i dominuje na rynku syntetycznych kannabinoidów [9]. Nazwy grupy syntetycznych kannabinoidów pochodzą od osób lub zespołów, które je zsyntetyzowały po raz pierwszy. W tabeli III podano przykładowo pochodzenie niektórych akronimów syntetycznych kannabinoidów.

Eksperti z programu o akronimie UNDCP (*United Nations International Drug Control Programme*) sądzą, że XXI wiek przyniesie ze sobą większe zagrożenie ze strony narkotyków zmodyfikowanych niż klasycznych, pochodzenia naturalnego [1]. O ile pod koniec XX wieku pojawiało się zaledwie kilka nowych narkotyków projektowanych rocznie, to XXI wiek niesie ze sobą dużo większe zagrożenie. W okresie niecałych ośmiu lat bowiem (od maja 2005 do grudnia 2012 r.) pojawiło się 236 nowych substancji psychoaktywnych [6], obecnie jest ich ponad 620.

Nowo syntetyzowane substancje nie podlegają żadnej kontroli prawnej. Pojawiła się zatem potrzeba opracowania mechanizmów, które pozwolą na ocenę ryzyka, jakie te związki ze sobą niosą, oraz procedur, które pozwolą na szybkie wprowadzenie ich pod kontrolę. W reakcji na nowe zagrożenie powstał unijny System Wczesnego Ostrzegania o Nowych Narkotykach (EWS) [10]. W ramach tego systemu corocznie przygotowywany jest raport na temat aktualnego obrazu europejskiej sceny narkotykowej przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA).

Jak wynika z badań własnych i raportów EMCDDA [11], w tabletkach i proszkach dominującą grupę stanowią katynony. Niestety, informacje na temat wskaźników używania tych związków są bardzo ograniczone. Jedynie dla Zjednoczonego Królestwa (Anglii i Walii) dostępne są wiarygodne badania uwzględniające katynony. Według badań sondażowych (2012/13) szacuje się, że w 2013 r. wśród osób dorosłych w wieku od 16 do 59 lat mefedronu używało 0,5% populacji, co stanowi spadek w stosunku do 1,1% z lat 2011/12 i 1,4% z lat 2010/11.

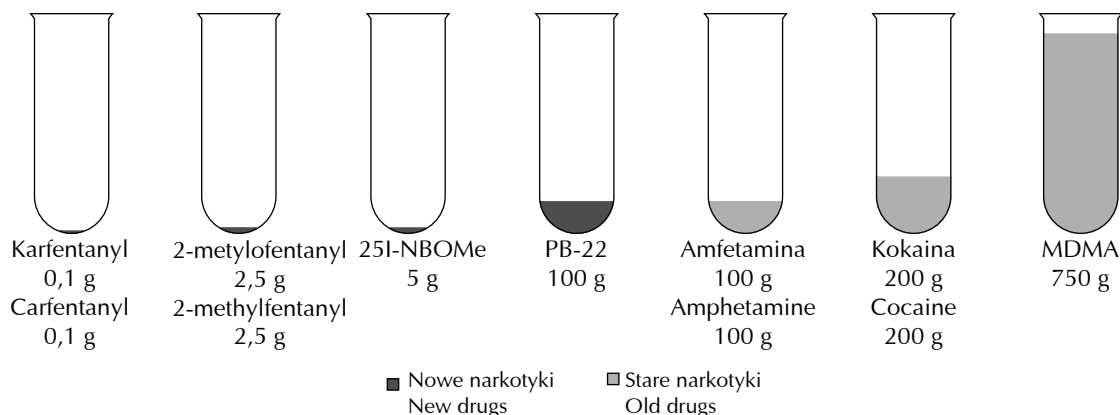
pounds were adopted for different application. They were started to be applied to plant material and sold as a legal alternative to marijuana (*legal high*, *herbal high*) under the name JWH, from the name of the researcher. This group counts about 146 different compounds and it has dominated the synthetic cannabinoid market [9]. The names of synthetic cannabinoid groups come from individuals or teams who have synthesized them for the first time. The origin of certain acronyms of synthetic cannabinoids is presented in Table III.

According to the UNDCP (United Nations International Drug Control Programme) experts position, the 21st century is likely to bring a greater threat coming from modified than classic drugs of natural origin [1]. While at the end of the 20th century there were only a few new drugs designed annually, the 21st century brings a much greater threat. In less than eight years (from May 2005 to December 2012), 236 new psychoactive substances appeared [6], and currently there are over 620 of them.

Newly synthesized substances are not subject to any legal control. Thus, there was a need to develop mechanisms to assess the risks associated with those substances and procedures to quickly put them under control. In response to new threats, the EU Early Warning System on new drugs was created (EWS) [10]. Within its framework, the report on the current picture of the European drug scene is being prepared annually by the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

According to our own research as well as EMCDDA reports, cathinones constitute the dominant group in tablets and powders. Unfortunately, information on the indicators of the use of these compounds is very limited. The reliable studies concerning cathinones use are merely available for the United Kingdom (England and Wales). According to the latest surveys (2012/13) it is estimated that among adults aged 16 to 59, mephedrone was used by 0.5% of the population in 2013. Thus, when compared to 1.1% in 2011/12 and 1.4% in 2010/11 a decrease was noted. The results of an unrepresentative study of people regularly attending clubs in the United Kingdom also show a decline in mephedrone use in the last year (from 19.5% in 2011 to 13.8% in 2012) [11].

High impact on the human body – a crucial feature of the new psychoactive substances – trig-



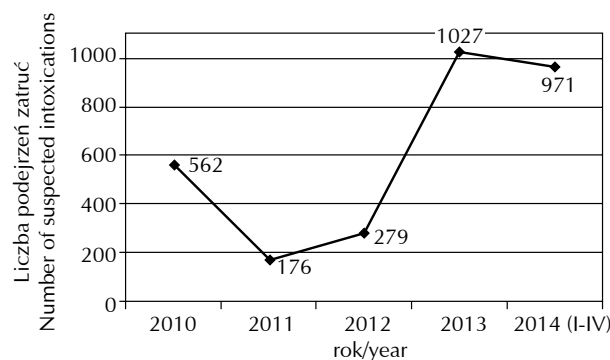
Ryc. 5. Ilość czystej substancji potrzebna do wyprodukowania 10 000 dawek narkotyku [8]

Fig. 5. The amount of pure substance needed to produce 10,000 doses of the drug [8]

Wyniki niereprezentatywnego badania osób regularnie uczęszczających do klubów w Zjednoczonym Królestwie również wykazują spadek używania mefedronu w ostatnim roku (z 19,5% w 2011 r. do 13,8% w 2012 r.) [11].

Niezwykle istotną cechą nowych substancji psychoaktywnych jest ich duża siła działania na organizm ludzki, co wyzwała w konsekwencji szereg problemów. Okazuje się, że relatywnie niewielka dawka niektórych NPS jest w stanie wywołać oczekiwane efekty odurzenia. To z kolei powoduje niskie stężenia tego ksenobiotyku we krwi, a w efekcie generuje problemy z ich wykrywalnością dostępnymi metodami analitycznymi. Niski potencjał wykrywalności NPS pociąga za sobą problemy z egzekwowaniem przepisów prawa. Efektywność siły oddziaływania narkotyku powoduje, że relatywnie mała masa NPS może posłużyć do wyprodukowania wielu dawek. Porównując ilości aktywnych składników w preparatach narkotykowych do wyprodukowania podobnej liczby dawek obserwuje się wielokrotnie niższe ilości nowych narkotyków projektowanych w porównaniu z klasycznymi. Problem ten przedstawiono na rycinie 5. dla wybranych narkotyków, opierając się na Europejskim Raporcie Narkotykowym z 2014 r. [11].

Zjawisko nadużywania NPS jest przedmiotem zainteresowania różnych gremiów specjalistów w Polsce. Raport Głównego Inspektora Sanitarnego z 2013 r. [12] oraz dane konsultanta krajowego w dziedzinie toksykologii [13] na temat interwencji medycznych i hospitalizacji spowodowanych podejrzeniem zażycia NPS wskazują, że w latach



Ryc. 6. Liczba podejrzeń zatruc NPS w Polsce w latach 2010–2014 (opracowano na podstawie [10])

Fig. 6. Number of suspected intoxications with NPS in Poland in the years 2010–2014 (based on [10])

gers a number of subsequent problems. It turns out that a relatively small dose of some NPS is able to induce the expected effects of intoxication. Available analytical methods possess limited potential of NPS detection, due to low blood concentrations of certain xenobiotics. Subsequent problems with law enforcement may appear then. High NPS efficacy allows to produce multiple doses of the drug from the limited amount of initial substance. Several times lower amounts of active ingredients are required to produce similar number of doses of the new designer drugs when compared to the classical narcotics. Based on the European Drug Report 2014, this problem was illustrated in Fig. 5 [11].

The NPS abuse is of interest of various professional bodies in Poland. According to the Chief Sanitary Inspector Report from 2013 [12] and data from

2010–2014 doszło do ponad 3000 tego rodzaju działań służb medycznych u osób podejrzewanych o zażycie NPS. Dane pochodzące z powyższego raportu przedstawiono na rycinie 6., wskazując na dynamikę liczby interwencji.

Można zauważyć wyraźne obniżenie tej liczby w 2011 r., tuż po zmasowanych kontrolach Inspekcji Sanitarnej w tzw. *smart shopach* i w efekcie ich likwidacji. Jednak już 2 lata później mamy do czynienia z 10-krotnym zwiększeniem liczby przypadków, co wskazuje na narastający problem i nieskuteczność podjętych środków legislacyjnych w kontroli rynku NPS.

W nurt omawianego zagadnienia w zakresie NPS wpisuje się tematyka niniejszej pracy. Badania polegające na detekcji i identyfikacji związków psychoaktywnych w preparatach narkotykowych stały się możliwe dzięki zastosowaniu właściwych metod analitycznych. Opracowano metodę identyfikacji 113 NPS przy zastosowaniu GC/MS, która jest metodą „otwartą” i może być cały czas aktualizowana zgodnie z trendami zmieniającego się rynku narkotykowego.

W większości przypadków analiza przebiegała bezproblemowo, jednakże w niektórych przypadkach pojawiły się pewne problemy związane z identyfikacją poszczególnych składników. Niejednokrotnie związki podlegające analizie to niewiele różniące się analogi strukturalne (jak JWH-019 i JWH-122), czy też izomery położeniowe (jak butylon i etylon). Pociąga to za sobą równie dyskretne różnice w widmach mas poszczególnych związków. A to z kolei wiąże się z możliwością pomyłki, szczególnie w przypadku identyfikacji na podstawie teoretycznego widma mas. Problematiczne bywają również produkty pyrolizy niektórych związków w dozowniku chromatografu gazowego. Za przykład może posłużyć UR-144. Prawdopodobnie w wyniku pirolizy obok piku charakterystycznego dla samego związku pojawia się drugi, znacznie mniejszy, o widmie zbliżonym do widma mas związku JWH-203. Dopiero weryfikacja czasów retencji wyznaczonych za pomocą certyfikowanych wzorców jednoznacznie i precyzyjnie wskazuje, że mamy tu do czynienia z produktem przekształcenia UR-144, a nie dodatkowym związkiem. Należy zatem podkreślić ogromną rolę własnej, stale aktualizowanej biblioteki widm mas w identyfikacji poszczególnych składników „dopalaczy”. Wykorzystanie programu AMDIS usprawnia pracę poprzez

the national consultant in the field of toxicology [13] on medical interventions and hospitalizations caused by suspicion of NPS use, over 3,000 medical services interventions occurred in people suspected of taking NPS in the years 2010–2014. Data from the above mentioned report are presented in Fig. 6. They illustrate the dynamics of the number of interventions.

A significant decrease of this number was observed in 2011, just after the massive inspections of the Sanitary Inspection in the so-called smart shops and their subsequent shutdown. Two years later, however, there was a 10-fold increase in the number of cases, which indicates a growing problem and ineffectiveness of the legislative measures taken to control the NPS market.

This paper addresses the similar range of NPS issues. Research involving the detection and identification of psychoactive compounds in drug preparations has become possible due to the implementation of the appropriate analytical methods. NPS identification method was developed for 113 compounds using GC/MS. This is an “open” method which can be constantly updated in line with the trends of the changing drug market.

In most cases, the analysis proceeded without problems. In some cases, however, certain problems associated with the identification of individual components encountered. The compounds subjected to analysis could be sometimes structural analogues of a small difference (such as JWH-019 and JWH-122), or positional isomers (like butylone and ethylone). This entails discrete differences in the mass spectra of the individual compounds, which in turn can lead to confusion, especially in the case of the theoretical mass spectrum-based identification. Pyrolysis products of some compounds in the gas chromatograph dispenser may be also problematic. The UR-144 can serve as an example here. Probably as a result of pyrolysis, next to the peak characteristic of the compound itself the second much smaller peak appears, close to the mass spectrum of the JWH-203 compound. Only the retention times verification with the use of certified standards clearly and precisely indicates that we are dealing here with the UR-144 transformation product, not with the separate compound. Therefore, one should emphasize the huge role of one's own, constantly updated library of mass spectra in the identification of individual

możliwość przeszukiwania chromatogramów, przez bibliotekę NIST (*National Institute of Standards and Technology*), a przede wszystkim poprzez własną bibliotekę w sposób automatyczny, po wstępnej dekonwolucji chromatogramu, czyli matematycznym rozpleceniu chromatogramu i oddzieleniu pików od matrycy.

Drugi aspekt podjętego zagadnienia związany jest z wykorzystaniem otrzymanych wyników do analizy zmieniających się trendów na rynku NPS. Jesień 2010 r. przyniosła zmasowaną akcję wycelowaną w nowe zjawisko quasi-legalnych substancji psychoaktywnych. Rząd polski, chcąc rozprawić się z rynkiem NPS, skierował inspektorów sanitarnych wraz z policją na kontrolę sklepów, hurtowni i możliwych miejsc produkcji NPS. Decyzja o kontroli i ewentualnym zamknięciu została wydana przez Głównego Inspektora Sanitarnego, zgodnie z ustawą z 14 marca 1985 r. o Państwowej Inspekcji Sanitarnej. Podjęte kontrole zaowocowały zamknięciem 1378 sklepów z preparatami zawierającymi NPS [12]. Po tej akcji na pewien czas sklepy zniknęły z ulic polskich miast, co dobrze obrazuje brak zabezpieczonych dowodów rzeczowych w 2011 r. (tab. I). Handel NPS przeniósł się wówczas do Internetu. Sytuacja jednak zaczęła się zmieniać od 2012 r., kiedy to tzw. *smart shops* znów zaczęły się pojawiać. Właściciele sklepów zaczęli sprzedawać towar w sposób bardziej zwoalowany, nie reklamując go już jako „dopalacz”, ale np. sole do kąpieli czy amulety szczęścia, mimo to dostępność tego rodzaju środków znów stała się większa. Patrząc na dane w tabeli I, można odnieść mylne wrażenie, że w 2012 r. liczba preparatów zawierających NPS była znacznie mniejsza. Należy mieć na uwadze, że środki na badanie tych produktów były wówczas skromniejsze, a zatem z dużych partii zabezpieczonych przez inspektorów do badań przesyłany był jedynie niewielki odsetek dowodów. Jak podaje raport Głównego Inspektora Sanitarnego, w 2012 r. z zatrzymanych prawie 20 000 sztuk produktów, pobrano jedynie 443 próbki do badań laboratoryjnych, co stanowi 2,2% (!) [12].

Na początku badanego okresu dowody w postaci proszków, tabletek i kapsulek zawierały szereg substancji, należących do różnego rodzaju grup chemicznych (ryc. 1., 2.). Często jeden dowód rzeczowy zawierał więcej niż jedną substancję. W 2010 r. dominowały wprawdzie katynony, ale głównie te z ugrupowaniem metylenodioksy (głównie butylon

components of products such as „boosters”. The use of the AMDIS program improves the work, giving the ability of automatic chromatograms searching by both the NIST library (National Institute of Standards and Technology) and one’s own library, after the initial deconvolution of the chromatogram, i.e. mathematical unraveling of the chromatogram and peaks separation from the matrix.

The second aspect of the issue is related to the use of the results obtained to analyze the changing trends on the NPS market. In autumn of 2010 a massive action aimed at the new phenomenon of quasi-legal psychoactive substances was carried out. To deal ultimately with the NPS market, the Polish government directed the sanitary inspectors along with the police to inspect stores, wholesalers and possible NPS production sites. The decision on control and possible closure was issued by the Chief Sanitary Inspector, in accordance with the Act of March 14, 1985 on the State Sanitary Inspection. The carried inspections resulted in the closure of 1378 stores offering the NPS-containing preparations [12]. After this action, the shops disappeared from the streets of Polish cities for some time, which is well illustrated by the lack of secured material evidence in 2011 (Table I). NPS trade moved to the Internet at that time. The situation, however, began to change since 2012, when the so-called smart shops have started to appear again. Store owners began to sell the goods in a more veiled way, without advertising them as “boosters”, but, for example, as bath salts or amulets of happiness. Still, the availability of such products increased again. Looking at the data in Table I one could get a misleading impression that the number of the NPS-containing preparations was significantly lower in 2012. It should be noted however that the funds for testing such products were more restricted then, and only a small percentage of evidence was sent from large batches secured by the inspectors. According to the report of the Chief Sanitary Inspectorate in 2012, only 443 samples were collected for laboratory tests out of almost 20,000 of products retained, which is 2.2% (!) [12].

At the beginning of the studied period, evidence in the form of powders, tablets and capsules, contained a number of substances belonging to various types of chemical groups (Figs. 1, 2). Frequently, one physical evidence contained more than one substance. In the year 2010 cathinones predominated, especially those

oraz z podstawnikiem w postaci pierścienia pirrolidynowego i ugrupowania metylenedioxy (głównie MDPV), w preparatach występowały również związki z grupy piperazyn, które jednak zupełnie zniknęły z rynku po 2010 r. Tendencje zmieniały się w kolejnych latach. Związki dodawane do preparatów na początku 2010 r. zostały objęte zasięgiem nowelizacji ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 10 czerwca 2010 r (m.in. metkatynon, mefedron) i powoli zaczęły znikać z rynku. W ich miejsce pojawiły się analogi, np. N-etylokatynon, 3-MMC. Zmniejszyła się też liczba dodawanych składników do pojedynczego produktu i na koniec rozważanego okresu (2015 r.) na rynku obecne były głównie preparaty jednoskładnikowe. Zmniejszyła się też ogólna liczba związków, które były identyfikowane w preparatach. Od 2013 r. można było mówić o dominacji pentedronu i 3-MMC (izomeru położeniowego mefedronu), które należą do podgrupy katynonów prostych i katynonów z podstawnikiem alkielowym w pierścieniu.

Podobne tendencje zauważono po analizie próbek suszu roślinnego, które do końca omawianego okresu (2015 r.) dominowały na rynku „dopalaczy” w porównaniu z liczbą zabezpieczanych proszków, tabletek i kapsułek (tab. I). Na koniec 2015 r. mieliśmy do czynienia z produktami zawierającymi jeden składnik aktywny, zmniejszyła się też gama syntetycznych kannabinoidów (ryc. 3.). Związki popularne na początku 2010 r. objęto zasięgiem nowelizacji ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 10 czerwca 2010 r (m.in. JWH-073, JWH-250, JWH-398 należące do grupy naftoilindoli) i zniknęły one zupełnie z rynku. W ich miejsce stopniowo zaczęły się pojawiać nowe związki, o coraz bardziej wymyślnych podstawnikach. Od 2013 do połowy 2015 r. najbardziej popularnym związkiem identyfikowanym w mieszankach roślinnych był UR-144 zawierający w swojej strukturze pierścień cyklopropylowy (ryc. 3., 4.). Związek ten obecnie znajduje się na liście kontrolowanych środków odurzających grupy I N [15]. W 2010 r. identyfikowano dodatki lidokainy czy MDPV – syntetycznego katynonu, typowo żązywanych doustnie, do mieszanek roślinnych, które podawane są zazwyczaj drogą inhalacji, co mogło mieć nieprzewidywalne konsekwencje dla zdrowia użytkowników. Tendencja ta jednak się nie zachowała. Można zatem sądzić, że był to jedynie problem z zachowaniem czystości i dokładności przy produkcji tych preparatów.

with methylenedioxy-group (mainly butyl), and with the pyrrolidine ring substituent and methylenedioxy-group (mainly MDPV). There were also piperazines in the preparations, which, however, completely disappeared from the market after 2010. Trends changed in the following years. The compounds added to the preparations at the beginning of 2010 were covered by the scope of the amendment to the Act on counteracting drug addiction of 10 June 2010 (e.g. methcathinone, mephedrone) and gradually disappeared from the market. They were replaced by analogues, e.g. N-ethylcathinone, 3-MMC. The number of ingredients added to a single product also decreased, and at the end of the considered period (2015) mainly single-component preparations were present on the market. The number of compounds that were identified in the preparations was also decreasing. Since 2013 pentedrone and 3-MMC (position isomer of mephedrone) predominated, which belong to the subgroup of simple cathinones and cathinones with an alkyl substituent in the ring.

Similar trends were noted for the dried plants samples, which dominated the drug market by the end of the discussed period (2015), when compared to the powders, tablets and capsules (Table I). First of all, at the end of 2015 we were dealing with products containing one active ingredient, and the range of synthetic cannabinoids was also reduced (Fig. 3). Compounds popular at the beginning of 2010 were covered by the scope of the amendment to the Act on counteracting drug addiction of 10 June 2010 e.g. JWH-073, JWH-250, JWH-398, belonging to the naphthylindoles group and have disappeared completely from the market. New compounds with more and more ingenious substituents gradually took their place. From 2013 to mid-2015, the most popular compound identified in plant mixtures was UR-144, containing a cyclopropyl ring in its structure (Figs. 3, 4). This compound is currently on the list of controlled narcotic drugs group I N [15]. In 2010 the additives of lidocaine or MDPV (a synthetic cathinone, typically taken orally) to plant mixtures intended for inhalation were identified. This could have unpredictable consequences for the users' health. This trend, however, has not been preserved. Therefore it can be suggested that it just reflected a problem with maintaining purity and accuracy in the production process.

W pracy wykazano związek między wprowadzeniem nowelizacji ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii a zmianami składu „dopalaczy”. W pierwszym okresie, gdy ustawodawcy dosyć szybko wprowadzali kolejne związki na listę substancji kontrolowanych, rynek był wyjątkowo dynamiczny (lata 2010, 2012). Między 2012 a 2015 r. rynek NPS w Polsce zaczął się stabilizować. Nie pojawiały się wówczas żadne nowelizacje ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, a tym samym producenci nie byli „zmuszeni” do syntezy nowych pochodnych. Ostatnia nowelizacja ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z 2015 r. [15], która swym zasięgiem objęła 114 (!) nowych substancji, spowodowała jednak kolejną rewolucję na rynku „dopalaczy”. Zaczęły pojawiać się zupełnie nowe pochodne katynonów i syntetycznych kannabinoidów – 3-CMC, THJ-2201, AB-CHIMINACA itp., które są modyfikacją struktur związków objętych kontrolą ustawową. Oczywiście jest, że nie można pozwolić, aby substancje powodujące realne zagrożenie zdrowia i życia ludzi były legalnie sprzedawane w sklepach, do których dostęp mają również nieletni. Czy jednak te nowe substancje, które zastąpiły poprzednie, nie stanowią jeszcze większego zagrożenia dla nieświadomych użytkowników? Podobne tendencje zauważa m.in. Elliott [16]. Opisuje sytuację w Wielkiej Brytanii, kiedy na początku nowego tysiąclecia pojawiające się piperazyny zyskiwały coraz większą popularność, po czym w 2009 r. większość z nich została objęta kontrolą prawną antynarkotykową. Tuż po tym z rynku „dopalaczy” zaczęto wycofywać piperazyny i zastępować je pochodnymi katynonu. Zauważa on również, że w obrębie katynonów zmiany w składzie „dopalaczy” oraz najczęściej wykrywane związki w danym okresie były ściśle związane ze zmianami w ustawodawstwie. Podaje przykład bardzo popularnego do 2010 r. w Wielkiej Brytanii mefedronu, który w momencie delegalizacji (kwiecień 2010 r.) został zastąpiony analogiem strukturalnym – nafyronem.

Rozprzestrzeniające się zjawisko sprzedaży nowych substancji psychoaktywnych, nad którymi nie ma kontroli prawnej, sprawia, że obecnie funkcjonujące systemy wczesnego ostrzegania, oceny wpływu na zdrowie i życie ludzi oraz w ich konsekwencji obejmowania nowych związków kontrolą są niewystarczające. Rodzi się zatem potrzeba opracowania systemu spełniającego nowe warunki – bardziej efektywnego i dostosowanego do stale zmieniającego się rynku narkotykowego. Istnieje konieczność naukowej oceny ryzyka związa-

Our study demonstrated the relationship between the introduction of the amendment to the Act on Counteracting Drug Addiction and the changes in the composition of „boosters”. In the first period, when the legislators quickly introduced further compounds to the list of controlled substances, the market was exceptionally dynamic (years 2010, 2012). Between 2012 and 2015, the NPS market in Poland began to stabilize. There were no amendments to the Act on Counteracting Drug Addiction, thus no pressure on producers to synthesize new derivatives existed. However, the latest amendment to the Act on Counteracting Drug Addiction (2015), which covered 114 new substances, has caused another revolution on the “legal highs” market. Completely new derivatives of cathinones and synthetic cannabinoids – 3-CMC, THJ-2201, AB-CHIMINACA, etc. began to appear, which are in fact counterparts of the substances covered by statutory control framework. Obviously, substances that pose a significant threat to human health and life should not be legally sold in stores accessible also to minors. The question is, however, whether these new substances, which replaced the previous ones, pose even a greater threat to unaware users. Similar tendencies were noted by Elliott [16]. He describes the situation in Great Britain, when at the beginning of the new millennium, emerging piperazines gained popularity. Then, in 2009, most of them were covered by anti-narcotic legislation. Shortly after that, piperazines began to be withdrawn from the “legal highs” market and replaced with cathinone derivatives. Moreover, Elliott noticed that within cathinones, changes in the composition of “legal highs” and the most frequently detected compounds in a given period, were closely related to changes in legislation. He gives an example of mephedrone, which was very popular in the United Kingdom until 2010. After its delegalization (April 2010) it was replaced by a structural analogue – a naphyrone.

The spreading sale of the new psychoactive substances, which are not covered by legal control shows that current early warning systems as well as contemporary procedures for the health risks assessment and putting compounds under control, are insufficient. Therefore, there is a need to develop a system that is more effective and adapted

nego z nowo pojawiającymi się związkami, przed objęciem ich kontrolą prawną. Szczególnie jest to ważne przy tak dużej liczbie NPS, ponieważ szybkie wprowadzanie kolejnych związków powoduje wiele nowych problemów. Jednym z nich jest generowanie ogromnych kosztów dla organów ścigania, które muszą stale dostosowywać się do zmieniających przepisów. Laboratoria muszą zaopatrzyć się w niezbędne, drogie, certyfikowane wzorce nowych substancji, ustawicznie szkolić analityków, opracować testy do szybkiego wykrywania nowych narkotyków, szkolić psy do wykrywania środków itp., co pochłania czas i pieniądze. A wszelkie starania skutecznie utrudnia dynamiczny rynek i zmieniająca się oferta substancji. Następnym argumentem przemawiającym za ostrożnym działaniem w sprawie nowych substancji jest celowość kontroli prawnej. Może bowiem dojść do sytuacji, kiedy substancja o wątpliwych lub wręcz żadnych właściwościach psychoaktywnych zostanie objęta tą samą kontrolą prawną co groźna w skutkach dla użytkowników, np. heroina. Ponadto wytwarzanie, obrót i posiadanie substancji, która potencjalnie nie stwarza zagrożenia dla życia ludzi, mogłyby zostać obwarowane podobnymi sankcjami. Kolejny argument przemawiający za umocowaniem kontroli nowych związków na podstawach naukowych oraz zachowaniem powściągliwości w szybkości wprowadzania tych związków do ustawy jest dość kontrowersyjny. Ilekroć mianowicie pojawia się nowelizacja ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, wzmagają się aktywność producentów w zakresie wytworzenia nowej pochodnej kontrolowanego związku, aby uniknąć odpowiedzialności karnej. Nawet niewielka modyfikacja wyjściowej struktury może doprowadzić do dramatycznych konsekwencji dla potencjalnych użytkowników nowych substancji psychoaktywnych, może się bowiem zmienić ich potencjał farmakologiczny lub mogą się nasilić efekty uboczne [17].

Pojawienie się nowych substancji na rynku światowym wyzwala rozwój innowacyjnych obszarów badawczych, w tym analitycznych, klinicznych i medyczno-prawnych, co prowadzi do tworzenia systemowych baz danych. Praca ta, jak stanowi jej cel i realizacja, może wzbogacić dorobek w tej dziedzinie.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

to the constantly changing drug market. There is a need to scientifically assess the risks associated with emerging compounds before putting them under legal control. This is especially important with such a large number of NPS, because the rapid introduction of subsequent compounds results in a number of new problems. One of them is generating huge costs for law enforcement agencies, which must constantly adapt to changing legislature. Laboratories must obtain the necessary, expensive, certified patterns of new substances, constantly train the analysts, develop quick diagnostic tests, train dogs to detect new drugs, etc., which consumes time and money. On the other hand, the dynamic market and the changing offer of substances effectively hinder any efforts. The next argument in favor of prudent action on new substances is the desirability of the legal control. A substance with doubtful or even no psychoactive properties could be possibly covered by the same legal control, as a dangerous one (for example heroin). Moreover, the production, marketing and possession of a substance that does not pose a threat to human life, could be subjected to similar sanctions. Another argument in favor of evidence-based control and restrained covering of the new substances by the legislation is quite controversial. Whenever an amendment to the Act on Counteracting Drug Addiction appears, the activity of producers in the scope of creating new derivatives increases in order to avoid criminal liability. It should be noted however, that even a small modification of the initial structure can lead to dramatic consequences for potential users of new psychoactive substances, because their pharmacological potential may change or side effects may increase [17].

The emergence of new substances on the global market triggers the development of innovative research areas, including analytical, clinical and medico-legal, leading to the creation of system databases. Our study is another voice in the discussion and may contribute to this scientific field.

The authors declare no conflict of interest.

Piśmiennictwo

References

1. Decyzja Rady Europy 2005/387/WSiSW z dnia 10 maja 2005 r. w sprawie wymiany informacji, oceny ryzyka i kontroli nowych substancji psychoaktywnych, 2005.
2. Maciów-Głąb M, Rojek S, Kula K, Kłys M. Nowe narkotyki zmodyfikowane w toksykologii sądowej. Arch Med Sądowej Kryminol 2014; 64: 20-33.
3. Zuba D, Byrska B, Maciów M. Comparison of "herbal highs" composition. Anal Bioanal Chem 2011; 400: 119-126.
4. Europejski raport narkotykowy. Tendencje i osiągnięcia. EMCDDA, 2016.
5. Zawilska J. Czy wiesz, czym są mefcia, kaszłak, tabletki zapomnienia? Substancje psychoaktywne używane w celach pozamedycznych. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 2014.
6. Szukalski B. Narkotyki. Kompendium wiedzy o środkach uzależniających. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2005.
7. Narcotic Educational Foundation of America California Narcotic Officers' Association Drug Abuse Education Provider of the: DESIGNER DRUGS: the analog game, 2000.
8. Huffman JW, Dai D. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. Bioorganic Med Chem Lett 1994; 4: 563-566.
9. Zawilska JB, Wojcieszak J. Spice/K2 drugs – more than innocent substitutes for marijuana. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17: 509-525.
10. <http://www.emcdda.europa.eu/activities/action-on-new-drugs>, dostęp online 27.04.2015
11. Europejski raport narkotykowy. EMCDDA, 2014.
12. Posobkiewicz M. Raport Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie środków zastępczych-trzy lata zwalczania dopalaczy w Polsce. GIS, 2013.
13. Raport w sprawie zatruc dopalaczami. PSSE, Kołobrzeg 2014.
14. Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z dnia 2 lutego 2012 r., Dz.U. 2012, poz. 124.
15. Ustawa o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z dnia 24 kwietnia 2015 r., Dz.U. 2015, poz. 875.
16. Elliott S. Cat and mouse: the analytical toxicology of designer drugs. Bioanalysis 2011; 3: 249-251.
17. Kidawa M, Chojecki D. Nowe narkotyki oraz „dopalacze” w kontekście europejskim i światowym. <http://www.narkomania.org.pl/czytelnia/nowe-narkotyki-dopalacze-kontekście-europejskim-swiatowym>, dostęp online 19.05.2015.

Adres do korespondencji

Martyna Maciów-Głąb
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
ul. Grzegórzecka 16
31-531 Kraków, Polska
e-mail: martyna.maciow@uj.edu.pl

Address for correspondence

Martyna Maciów-Głąb
Chair and Department of Forensic Medicine
Jagiellonian University Medical College
Grzegórzecka 16
31-531 Krakow, Poland
e-mail: martyna.maciow@uj.edu.pl