

## Abstrakt

Předkládaná dizertační práce popisuje formou komentáře k vlastním originálním publikacím výsledky výzkumu problematiky kanabinoidů, tj. fytokanabinoidů a některých syntetických kanabinoidů, jejich farmakokinetiky a účinků.

Práce je složena ze čtyř tematických okruhů: farmakokinetika delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC) a kanabidiolu (CBD) u potkanů v závislosti na způsobu podání; časový profil THC u člověka (po inhalační aplikaci) a implikace pro bezpečnost v dopravě; farmakokinetický profil syntetických kanabinoidů u potkanů; extrakce a stanovení fytokanabinoidů v rostlinném materiálu.

Předmětem prvního okruhu dizertační práce bylo stanovení farmakokinetických profilů THC, CBD po jejich jednotlivém a kombinovaném podání (váhový poměr 1:1) potkanům s ohledem na podání obvyklá u člověka, a to podání inhalační, perorální a subkutánní. V průběhu studie byl sledován časový profil hladin THC a jeho metabolitů (11-hydroxy-tetrahydrokanabinol, 11-OH-THC; kyselina 11-nor-delta-9-karboxytetrahydrokanabinolová, THCOOH) a/nebo CBD v séru a mozcích zvířat ve 24 hodinovém experimentálním intervalu. Kromě inhalačního podání, po aplikaci perorální a subkutánní koadministrace CBD inhibovala metabolismus THC, což vedlo k nárůstu koncentrací THC v séru i mozku pokusných potkanů, vzhledem ke kontrolním hodnotám po podání samotného THC. Překvapivým výsledkem studie byla skutečnost, že po perorální i subkutánní administraci samotného CBD byl THC prokázán v séru i mozku pokusných zvířat - tzn., že jde o in vivo potvrzení předchozích výsledků z in vitro experimentů dokumentujících také konverzi CBD na THC. Výsledky předkládané práce přináší nové poznatky pro případné nové lékové formulace kanabinoidů, zejména z hlediska možných metabolických interakcí. Samotná in vivo konverze CBD na THC bude podkladem pro detailnější výzkum v této oblasti, zejména s ohledem na případné terapeutické užití kanabidiolových přípravků člověkem a také na forenzní hodnocení nálezů psychotropních látek

Předmětem druhého oddílu bylo sledování časového profilu hladin THC v séru rekreačních a chronických uživatelů konopných drog. Interval sledování byl bezprostředně po užití běžné inhalační dávky drogy, tedy jedné cigarety/ jointa, a to až do 24 hodin po aplikaci. Naše studie potvrdila výsledky dřívějších kontrolovaných

kinetických studií, a sice že u rekreačních uživatelů není THC detekovatelný běžnou metodou již v horizontu cca 4 hodin po užití, zatímco u chronických uživatelů je THC detekovatelný i po více než 24 hodinách abstinence. V tomto kontextu je nutné zdůraznit, že mnozí chroničtí uživatelé měli již před počátkem vlastního experimentu bazální hladinu THC z předchozích dávek, způsobenou redistribucí THC z lipofilních depot zpět do krve. Konzumace konopných drog má individuální vliv na kognitivní a psychomotorické schopnosti uživatele. Praktickou forenzní otázkou zůstává, jak dlouho mohou přetrvávat psychotropní efekty THC u chroniků po poslední dávce drogy i po deletrující abstinenci. U chronických uživatelů jsou dokumentovány případy dlouhodobého nepříznivého ovlivnění neurokognitivních funkcí. Krevní hladina THC u řidičů tak sama o sobě nemusí přímo korelovat s mírou ovlivnění CNS. V řadě zemí byla proto z preventivních důvodů a ve snaze snížit rizika v dopravě zavedena tzv. per se legislativa založená na analytickém principu s minimální tolerancí k nálezům drog v krvi řidiče, tedy i THC. Rozlišení akutní a chronické konzumace konopných drog při posuzování bezpečnostních rizik zejména v dopravě je stále předmětem mnoha studií.

Třetí oddíl byl věnován porovnání farmakokinetiky nových syntetických kanabinoidů (SK) a THC po subkutánním podání experimentálními potkanům. Syntetické kanabinoidy jsou látky původně vyvinuté pro výzkum a modulaci endokanabinoidního systému, v posledních letech se však ve velké míře objevují na drogovém trhu, jelikož mimikují účinky přírodních kanabinoidů. Studované SK jsou deriváty indolů (JWH-073 a JWH-210). Jde o lipofilní velmi potentní látky s vysokou afinitou k endogenním kanabinoidním receptorům CB1 a CB2 a v tomto ohledu je jejich užití spojeno s vysokou incidencí nežádoucích účinků. V průběhu experimentu byly stanoveny farmakokinetické profily JWH-073, JWH-210 v séru potkanů a THC v 24 hodinovém intervalu. U studovaných SK byl pozorován odlišný farmakokinetický průběh vzhledem k THC, vysvětlitelný zřejmě jejich rozdílnou lipofilitou, a tedy i následnou redistribucí v krvi. JWH-210 vykazoval bifázický profil se dvěma maximy, analogický se subkutánním podáním THC, zatímco JWH-073 dosáhl maxima v séru až 4 hodiny po aplikaci. Námi zjištěný časový průběh hladin studovaných SK koreluje dobře s publikovanými daty v jiných studiích, což dokládá konzistentnost nálezů.

Poslední okruh byl věnován extrakci fytokanabinoidů z rostlinného materiálu, konkrétně z květenství *Cannabis sativa*. Extrakce fytokanabinoidů (a následně

stanovení jejich obsahu) má význam nejen forenzní při zjišťování potence THC v zabaveném rostlinném materiálu, ale s rozvojem lékařského využití marihuany i pro určení zastoupení jednotlivých kanabinoidů v konkrétních odrůdách s ohledem na jejich terapeutické indikace. V tomto směru jsou v praxi rozšířené extrakční postupy s využitím organických rozpouštědel, která jsou však často toxická, jak s ohledem na životní prostředí, tak i na lidské zdraví. Proto byla připravena série alternativních organických rozpouštědel, tzv. deep eutectic solvents (DES) na bázi netoxických výchozích látek, v tomto případě terpenů a přírodních organických kyselin a testována jejich extrakční účinnost pro vybrané fyto-kanabinoidy (THC, CBD a jejich karboxylované homology). Nejvyšší extrakční účinnosti dosahovala eutektická kapalina na bázi mentolu a kyseliny octové, a to nejen mezi testovanými DES, ale především v porovnání s často využívanou extrakční směsí methanol/chloroform, kdy byly zaznamenány vyšší výtěžky až v řádu desítek procent. Vzhledem k povzbudivým výsledkům této pilotní studie mohou být eutektické kapaliny využity nejen v oblasti zelené analytické chemie, ale mají potenciál i pro farmaceutický průmysl (např. tinktury kanabinoidů na bázi těchto kapalin).