

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 11^{ΗΣ} ΜΑΪΟΥ 1967

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΜΑΞ. Κ. ΜΗΤΣΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΙΣ ΜΕΛΟΥΣ ΚΑΙ ΜΗ ΜΕΛΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.—**Μελέτη τῆς κατανομῆς καὶ ἀπεκκρίσεως ραδιενεργοῦ φυσικῆς τετραϋδροκανναβινόλης εἰς ἐπίμυας, ὑπὸ Γ. Ἰωακείμογλου, Ι. Κιμπούρη καὶ Κ. Μοΐρα ***. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

Εἰς προηγούμενην μελέτην δημοσιευθεῖσαν εἰς τὰ Πρακτικὰ τῆς Ἀκαδημίας¹ ἔξητάσαμεν συγκριτικῶς τὰς φαρμακολογικὰς ίδιότητας ἀφ' ἐνὸς τῆς οητίνης τῆς καννάβεως καὶ ἀφ' ἑτέρου τῆς ἐκ τοῦ αὐτοῦ δείγματος ληφθείσης μετὰ τὴν καῦσιν ἄχνης. Ή ἔρευνα αὗτῇ ἦτο ἀπαραίτητος, διότι δὲ τοξικομανής δὲν λαμβάνει διὰ τοῦ στόματος τὸ χασίς, ἀλλὰ τὸ καπνίζει. Εἰς παλαιότερα πειράματα ἐδίδετο εἰς πειραματόζωα διὰ τοῦ στόματος χασίς, ἥ χημικὴ σύστασις τοῦ ὅποίου διαφέρει ἀπὸ τὴν χημικὴν σύστασιν τῶν προϊόντων τῆς καύσεως, τὰ δποῖα λαμβάνει δὲ χασισοπότης ἥ ὁρθότερον δὲ χασισοκαπνιστής, διὰ τῶν ἀναπνευστικῶν ὅδῶν.

Ἡ Βρεττανικὴ CIBA FOUNDATION ἔδειξεν ίδιαίτερον ἐνδιαφέρον διὰ τὰ πειράματά μας καὶ συνεκάλεσε τὸν Ὀκτώβριον τοῦ 1964 ἐπιστημονικὸν συμπόσιον (Study Group) μὲν θέμα «Χημεία καὶ Φαρμακολογία τοῦ Χασίς». Εἰς τὸ συμπόσιον ἐκλήθησαν νὰ λάβουν μέρος, ἐκτὸς τοῦ πρώτου ἔξ ήμῶν καὶ τῶν συνεργατῶν του, 23 ἄλλοι χημικοὶ καὶ φαρμακολόγοι ἀσχολούμενοι μὲ τὰ θέματα τοῦ χασίς. Τὰ πρακτικὰ τοῦ συμποσίου ἐδημοσιεύθησαν εἰς βιβλίον τὸ 1965².

* G. JOACHIMOGLU, J. KIBURIS and C. MIRAS, Study of the distribution and excretion of radioactive natural Tetrahydrocannabinol on rats.

1. Γ. ΙΩΑΚΕΙΜΟΓΛΟΥ καὶ Κ. ΜΟΪΡΑ : Πειραματικαὶ ἔρευναι περὶ τῆς οητίνης τῆς καννάβεως, Πρακτικὰ τῆς Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν, 1963, τόμος 38ος, σελ. 105.

2. CIBA FOUNDATION, Study Group No 21, Hashish: Its chemistry and pharmacology, London, 1965.

* Ήτο φανερὸν ὅτι ἡ ὁστὸς ἀνω ἔρευνα ἔπειτε νὰ συμπληρωθῇ μὲ πειράματα ἀφορῶντα εἰς τὴν κατανομήν, ἀνταλλαγὴν καὶ ἀπέκκρισιν τῶν δραστικῶν συστατικῶν τῆς καννάβεως.

Μεταξὺ τούτων ἰδιαίτερον ἐνδιαφέρον παρουσιάζει ἡ Τετραϋδροκανναβινόλη (THC), ἥτις καὶ μέχρι σήμερον θεωρεῖται ὡς ἡ μόνη ἔχουσα ἀξιολόγους φαρμακολογικὰς ἰδιότητας, ἐνῷ δὲν ἔχει διευκρινισθῇ εἰσέτι ἡ δραστικότης τοῦ ὑπὸ διάδοσις *Ισραγλινῶν ἔρευνητῶν ἀπομονωθέντος Cannabichromene¹.

*Ἐν τούτοις οὐδεμίᾳ συστηματικὴ μελέτη ἔχει πραγματοποιηθῆ κατὰ τὴν τελευταίαν 20ετίαν ἀναφορικῶς πρὸς τὴν κατανομήν, ἀνταλλαγὴν καὶ ἀπέκκρισιν τῆς Τετραϋδροκανναβινόλης, ὥστε νὰ καταστῇ δυνατὴ ἡ ἔξακριβωσις τοῦ ρυθμοῦ καὶ τοῦ τρόπου ἀνταλλαγῆς καὶ ἀποβολῆς της, τῆς πορείας ἢν αὕτη ἀκολουθεῖ μετὰ τὴν εἰσαγωγὴν της εἰς τὸν δργανισμόν, τέλος δὲ διὰ τὴν ἔξεύρεσιν κημικῶν μεθόδων ἀνιχνεύσεως καὶ προσδιορισμοῦ τῶν προϊόντων ἀνταλλαγῆς της εἰς τὸ αἷμα καὶ τὰ λοιπὰ βιολογικὰ ὑγρά.

*Ο LOEWE² εἰς ἐργασίαν του δημοσιεύθεισαν κατὰ τὸ 1946 ἐμελέτησεν, ἐπὶ καθαρῶς φαρμακολογικῆς βάσεως, τὴν πορείαν ἔξαφανίσεως τῆς πυραεξύλης — συνθετικοῦ ὄμολόγου τῆς Τετραϋδροκανναβινόλης — ἐκ τοῦ αἵματος κυνῶν εἰς οὓς ἔχοργειτο τοῦτο ἐνδοφλεβίως.

Διεπίστωσεν οὗτος τὴν ὑπαρξίαν 1 - 10 %, τῆς χορηγηθείσης δόσεως εἰς τὸ αἷμα τῶν πειραματοζών μερικὰς ὥρας μετὰ τὴν χορήγησιν πυραεξύλης, ἥκθῃ δὲ εἰς τὸ συμπέρασμα ὅτι ἡ βραδεῖα ἐμφάνισις καὶ ἡ μακρὰ παραμονὴ ὀφείλονται εἰς τὴν βραδεῖαν μεταφοράν του ἀπὸ τὸ σημεῖον ἐφαρμογῆς εἰς τὸν τόπον ἐνεργείας.

Δὲν δίδονται ἐν τούτοις εἰς τὴν ἀνωτέρῳ μελέτην πληροφορίαι ἐπὶ τῆς κατανομῆς, ἀνταλλαγῆς καὶ ἀπεκκρίσεως τῆς πυραεξύλης.

*Η σύνθεσις φαρμακολογικῆς Τετραϋδροκανναβινόλης διὰ βιολογικῆς μεθόδου³, δι^o ἀναπτύξεως δηλαδὴ φυτῶν καννάβεως εἰς ἀτμόσφαιραν C¹⁴O₂, καὶ ἡ ἀπομόνωσις ταύτης εἰς καθαρὰν κατάστασιν ἐπέτρεψεν εἰς ἡμᾶς τὴν μελέτην τῶν ἀνωτέρω προβλημάτων ἐπὶ φαρμακοτοπικῆς βάσεως, ἥτοι διὰ μετρήσεως τῆς φαρμακευτικῆς εἰς τὸν ἴστον καὶ τὰ βιολογικὰ ὑγρά, ἀναλύσεως δὲ τῶν κατὰ τὰ διάφορα στάδια ἐπεξεργασίας των λαμβανομένων φαρμακευτικῶν αλασμάτων.

1. Y. GAONI and R. MECHOULAM : Chem. Comm. I, 20 (1966).

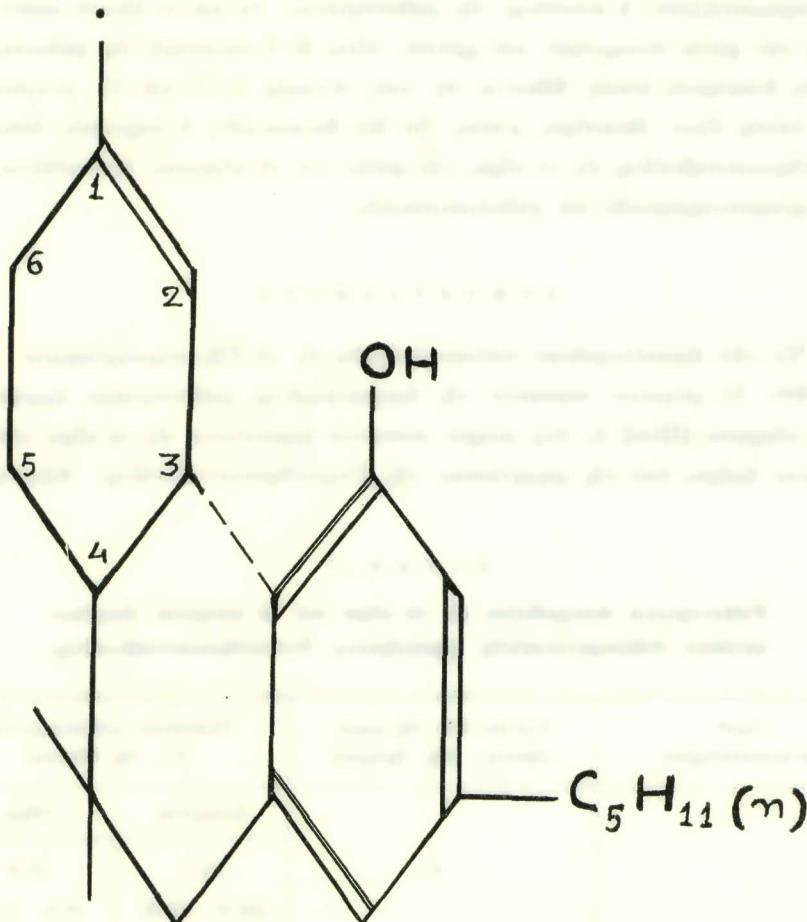
Εἰς τὴν ἐργασίαν ταύτην οἱ ἀνωτέρῳ ἔρευνηται ἀναφέρουσιν ὅτι ἡ ἐν λόγῳ ἔνωσις παρουσιάζει δραστικότητα. Νεώτερα πάντως πειράματα τῶν ίδιων δημιουργοῦν ἀμφιβολίας.

2. S. LOEWE, J. Pharmacol. Exp. Ther. 86, 294 (1946).

3. Περὶ τῆς χορηγιμοποιηθείσης μεθόδου καὶ ἄλλων λεπτομερειῶν θέλει γίνει ίδιαιτέρα ἀνακοίνωσις.

Πρόδρομος ἀνακοίνωσις τῆς μελέτης ταύτης ἐγένετο ὑφ' ἐνὸς ἐξ ἡμῶν εἰς τὸ ἀνωτέρῳ ἀναφερόμενον βιβλίον τῆς CIBA FOUNDATION.

Διὰ τὴν ἀπομόνωσιν τῆς Τετραϋδροκανναβινόλης ἔχοησιμοποιήθη χρωματογραφία ἐπὶ στήλης ἀλουμίνας καὶ ἐπὶ λεπτῆς στρώσεως πυριτικοῦ δξέος. Διὰ τῆς



ἀνωτέρῳ πορείας ἐλήφθη Δ^1 - 3,4 - trans - Τετραϋδροκανναβινόλη¹ (Σχῆμα 1) μὲ εἰδικὴν φαδιενέργειαν 7 μc/mM, ἵτις καὶ ἐθεωρήθη ἴκανοποιητικὴ διὰ τοὺς ἡμετέρους īn vivo πειραματισμούς.

1. Αὕτη ἀποτελεῖ τὸ 90 % τοῦ «κλάσματος τῶν Τετραϋδροκανναβινολῶν» τοῦ φυτοῦ, ἐνῷ τὸ 10 % ἀποτελεῖ ἡ $\Delta^{1(6)}$ - 3, 4 - trans - Τετραϋδροκανναβινόλη (Σχῆμα 1. Ὁ διπλοῦς δεσμὸς εἰς τὴν θέσιν 1,6). Ἀπὸ φαρμακολογικῆς ἀπόψεως δὲν εὑρέθη διαφορὰ μεταξὺ τῶν δύο τούτων ἰσομερῶν.

Εις τὴν παροῦσαν ἔρευναν ἐχοησιμοποιήθησαν ἄρρενες ἐπίμυες βάρους 200 - 250 γραμμαρίων, εἰς οὓς ἐχορηγοῦντο ἐνδοπεριτοναϊκῶς διαλύματα (C^{14}) Τετραϋδροκανναβινόλης εἰς προπυλενογλυκόλην.

Τὸ ποσοστὸν τῆς ἀποβαλλομένης φαρμακείας εἰς τὰ οὖρα καὶ τὰ κόπρανα τῶν πειραματοζών, ἡ πυκνότης τῆς φαρμακείας, ὡς καὶ τὸ δλικὸν ποσὸν ταύτης εἰς τὴν χολὴν συναρτήσει τοῦ χρόνου, τέλος δὲ ἡ κατανομὴ τῆς φαρμακείας εἰς τοὺς διαφόρους ίστοὺς δίδονται εἰς τοὺς πίνακας I, II καὶ III ἀντιστοίχως. Εἶναι ἐπίσης ἄξιον ίδιαιτέρας μνείας ὅτι δὲν διεπιστώθη ἡ παρουσία ἐλευθέρας Τετραϋδροκανναβινόλης εἰς τὰ οὖρα, τὴν χολὴν καὶ τὰ κόπρανα, ἔξετασθέντα πρὸς τοῦτο χρωματογραφικῶς καὶ φαρμακοτοπικῶς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

⁷Ἐκ τῶν ἀποτελεσμάτων τούτων ἀγόμεθα εἰς τὰ ἔξης συμπεράσματα :

1ον. Τὸ μέγιστον ποσοστὸν τῆς ἀποβαλλομένης φαρμακείας ἐμφανίζεται εἰς τὰ κόπρανα (Πίναξ I), ἐνῷ μικρὸν ποσοστὸν ἐμφανίζεται εἰς τὰ οὖρα κατὰ τὰς δι πρώτας ήμέρας ἀπὸ τῆς χορηγήσεως τῆς Τετραϋδροκανναβινόλης. ⁸Ἄξιοσημειώ-

ΠΙΝΑΞ Ι

**Φαρμακεία ἀνευρεθεῖσα εἰς τὰ οὖρα καὶ τὰ κόπρανα ἐπιμύων
κατόπιν ἐνδοπεριτοναϊκῆς χορηγήσεως Τετραϋδροκανναβινόλης.**

'Αριθ. πειραματοζών	Χρόνος ἀπὸ τῆς χορη- γήσεως (εἰς ήμέρας)	Ποσοστὸν φαρμακείας (% τῆς δόσεως)	
		Κόπρανα	Οὖρα
3	2	54.1 (50.8 - 57.2)	10.2 (8.5 - 11.7)
		68.3 (63.1 - 72.7)	11.9 (9.7 - 13.1)

⁷Ἐχοησιμοποιήθησαν ἐπίμυες βάρους 250 γραμμαρίων. Εἰς ἓνα ἔκαστον ἐξ αὐτῶν ἐχορηγοῦντο 1×10^5 κρούσεις / λεπτὸν (C^{14}) Τετραϋδροκανναβινόλης εἰς προπυλενογλυκόλην. Οὖρα καὶ κόπρανα συνελέγοντο καθημερινῶς ἐπὶ 5 ήμέρας. Αἱ παρατηθέμεναι τιμαὶ παριστοῦν τὰς μέσας τιμάς (ἀκρατικαὶ τιμαὶ ἐντὸς παρενθέσεων) διλούν τῶν γενομένων μετρήσεων ἐπὶ τριῶν πειραματοζών.

τον είναι τὸ γεγονὸς ὅτι, καίτοι τὸ μέγιστον ποσοστὸν τῆς εἰς τὰ κόπρανα ἀνευρισκομένης ορδιενεργείας ἀποβάλλεται κατὰ τὴν διάρκειαν τῶν 2 πρώτων ἡμερῶν, ἐν τούτοις ἵκανη ποσότης ορδιενεργείας ($2,5\%$ κατὰ μέσον ὅρου) ἀνιχνεύεται εἰς ταῦτα καὶ κατὰ τὴν 5ην ἡμέραν ἀπὸ τῆς χορηγήσεως.

2ον. Κυρίᾳ ὁδὸς ἀποβολῆς τοῦ μεγίστου τμήματος τῆς ορδιενεργείας είναι ἡ διὰ τῆς χολῆς, δεδομένου ὅτι τὸ 60% τῆς χορηγούμενης ορδιενεργείας ἀνιχνεύεται εἰς ταῦτην κατὰ τὴν διάρκειαν τῶν πρώτων 30 ὥρων ἀπὸ τῆς χορηγήσεως (Πίναξ II). Τὸ μέγιστον τῆς πυκνότητος τῆς ορδιενεργείας ἐμφανίζεται μετὰ 2 ὥρας

($\mu\text{g} \text{ ml}^{-1}$)	($\mu\text{g} \text{ ml}^{-1}$)	($\mu\text{g} \text{ ml}^{-1}$)
0.0	10.	10.

Π Ι Ν Α Ζ Ι I I

•**Απέκκρισις ραδιενεργείας διὰ τῆς χολῆς ἐπιμύων** ^{γωνII}
κατόπιν ἐνδοπεριτοναϊκῆς χορηγήσεως ραδιενεργοῦ Τετραϋδροκανναβινόλης.

Χρόνος (εἰς ὥρας)	Συγκέντρωσις ορδιενεργείας (% τῆς δόσεως / 0.1 κ. ἔκ. χολῆς)	Ολικὸν ποσὸν ορδιενεργείας (% τῆς δόσεως)
0.5 (0.0 - 0.0)	1.2 (0.0 - 0.0)	1.33
1	2.38	4.15
1.5 (1.0 - 0.0)	2.47 (1.0 - 0.0)	7.53
2.0	2.82	11.15
3.0	2.11 2.0	18.60
4.0 (0.0 0.0)	1.46 - 11.0	23.35
7.0	1.69 1.0	31.83
9.0 (1.0 0.0)	0.80 - 21.0	36.87
11.0	0.54 1.0	39.90
21.0	0.42 (0.0 - 11.0)	54.00
24.0	0.36	56.15
26.0	0.44 1.0	57.48
28.0	0.41 (0.0 - 0.0)	58.72
30.0	0.39	60.00

•**Έχοησιμοποιήμησαν ἐπίμυες βάρους 200 γραμμαρίων.** Εἰς ἓνα ἔκαστον ἐξ αὐτῶν ἔχοηγγοῦντο 0.5×10^5 κρούσεις / λεπτὸν ορδιενεργοῦ Τετραϋδροκανναβινόλης εἰς προπτενογλυκόλην κατόπιν προηγούμενου καθετηριασμοῦ τοῦ χοληδόχου πόρου. Ή χολὴ συνέλεγετο ἐπὶ χρονικὸν διάστημα 30 ὥρων. Αἱ παρατιθέμεναι τιμαὶ συνιστοῦν τὰς μέσας τιμὰς τὰς ληφθείσας ἐξ ὄλων τῶν μετρήσεων ἐκ τοιῶν πειραματοζῷων.

ἀπὸ τῆς χορηγήσεως τῆς ἐνώσεως. Μετὰ παρέλευσιν 11 ὡρῶν καὶ μέχρι τῆς 30ῆς ὥρας τὸ ἀποβαλλόμενον ποσὸν φαδιενεργείας, ἢν καὶ χαμηλόν, ἔλαττοῦται βραδύτατα.

Π Ι Ν Α Ε III

**Κατανομὴ φαδιενεργείας εἰς τοὺς ίστοὺς ἐπιμύων
κατόπιν ἐνδοπεριτοναϊκῆς χορηγήσεως φαδιενεργοῦ Τετραϋδροκανναβινόλης.**

* Ι σ τ ὄ ξ	Συγκέντρωσις φαδιενεργείας (% δόσεως / γραμμ. ίστοῦ)		* Ολικὸν ποσὸν φαδιενεργείας (% τῆς δόσεως)	
	10'	60'	10'	60'
* Ήπαρ	ἴχνη	1.36 (1.12 - 1.60)	ἴχνη	7.9 (6.8 - 9.1)
* Εγκέφαλος	»	0.15 (0.09 - 0.20)	»	0.22 (0.13 - 0.31)
Καρδία	»	0.41 (0.33 - 0.49)	»	0.28 (0.23 - 0.32)
Πνεύμων	»	0.35 (0.26 - 0.43)	»	0.34 (0.25 - 0.43)
Σπλήν	»	0.22 (0.14 - 0.30)	»	0.14 (0.08 - 0.20)
Νεφρός	»	0.48 (0.42 - 0.53)	»	0.62 (0.50 - 0.74)
Αἷμα	»	0.14 (0.11 - 0.16)	»	—
* Υποδόρειον λίπος	»	0.11 (0.09 - 0.13)	»	—

* Έχοησιμοποιήθησαν τέσσαρα πειραματόζωα βάρους 200 gr. ἔκαστον, ἄτινα ἔλαβον 0.6×10^5 χρούσεις / λεπτὸν (C^{14}) Τετραϋδροκανναβινόλης εἰς προπυλενογλυκόλην. Δύο ἐκ τῶν πειραματοζώων τούτων ἐθανατώθησαν μετὰ πάροδον 10 λεπτῶν ἀπὸ τῆς χορηγήσεως, τὰ ἔτερα δὲ δύο μετὰ πάροδον 60 λεπτῶν ἀπὸ ταύτης.

Εἰς τὸν παρατιθέμενον πίνακα δίδονται αἱ μέσαι τιμαὶ (ἀκραῖαι τιμαὶ ἐντὸς παρενθέσεων) αἱ ληφθεῖσαι ἐξ ὅλων τῶν γενομένων μετρήσεων δι' ἀμφότερα τὰ ζεύγη τῶν πειραματοζώων.

3ον. Ή Τετραϋδροκανναβινόλη είσερχομένη εἰς τὸν δργανισμὸν ὑφίσταται ἀνταλλαγὴν, τὰ δὲ προϊόντα τῆς ἀνταλλαγῆς εἶναι περισσότερον πολικὰ ἀπὸ τὴν Τετραϋδροκανναβινόλην. Ή φύσις καὶ ὁ ἀριθμὸς τῶν προϊόντων τούτων ἀνταλλαγῆς τῆς μελετᾶται ἥδη ὑφ' ἡμῶν.

Εἶναι λίαν πιθανὸν ὅτι ἡ ἀνταλλαγὴ τῆς Τετραϋδροκανναβινόλης ἐπιτελεῖται εἰς τὸ ἥπαρ, εἰς δὲ, ὡς ἐκ τοῦ πίνακος III ἐμφαίνεται, ἡ τιμὴ τῆς συγκεντρώσεως τῆς φαρμακευτικῆς, μίαν ὥραν ἀπὸ τῆς χορηγήσεως τῆς ἐνώσεως, εἶναι πολὺ μεγαλυτέρα τῆς τῶν ὑπολοίπων ἔξετασθέντων ἰστῶν.

4ον. Ή μεταφορὰ τῶν προϊόντων ἀνταλλαγῆς τῆς Τετραϋδροκανναβινόλης εἰς τὴν χολὴν εἶναι ταχεῖα, ὡς προκύπτει ἐκ τῆς ὑψηλῆς τιμῆς τοῦ λόγου τῶν πυκνοτήτων φαρμακευτικῆς χολῆς πρὸς αἷμα. Ή παρατεταμένη ὅθεν ἐμφάνισις φαρμακευτικῆς εἰς τὴν χολὴν καὶ εἰς τὰ κόπρανα δύναται νὰ ἀποδοθῇ, τοῦλάχιστον ἐν μέρει, οὐχὶ εἰς βραδεῖαν ἀνταλλαγῆς καὶ ἀπέκκρισιν τῶν προϊόντων ἀνταλλαγῆς τῆς Τετραϋδροκανναβινόλης εἰς τὴν χολὴν, ἀλλὰ μᾶλλον εἰς βραδεῖαν ἀπορρόφησιν τῆς ἐνώσεως, ἀποφις ἡτις ἐνισχύεται ἀπὸ τὸ γεγονὸς ὅτι χαμηλὸν ποσοστὸν φαρμακευτικῆς ἀνευρίσκεται εἰς τοὺς ἰστοὺς μίαν ὥραν ἀπὸ τῆς χορηγήσεως, ἐνῷ 30 ὥρας ἀπὸ ταύτης ἀνευρέθησαν σημαντικὰ ποσὰ φαρμακευτικῆς εἰς τὰ ὑγρὰ ἐκπλύσεως τοῦ περιτοναίου.

S U M M A R Y

C^{14} -labelled Tetrahydrocannabinol (THC), prepared biosynthetically by growing cannabis plants in an atmosphere of $C^{14}O_2$, was injected intraperitoneally to male adult rats.

Radioactivity excreted in the urine and faeces of these rats during five days after intraperitoneal injection of solutions of (C^{14}) THC in propylenoglycol, was 11,9 % and 68,3 % respectively.

Sixty percent of the injected dose was recovered from the bile during a period of 30 hours after injection.

No detectable amounts of free THC was found in bile and urine. Its products of biotransformation are more polar compounds, the number and constitution of which is yet unknown.