



Farmacodinàmia i farmacocinètica de catinones

Raúl López i José M. Martínez

Departament de Farmacologia i Química Terapèutica.

Universitat de Barcelona

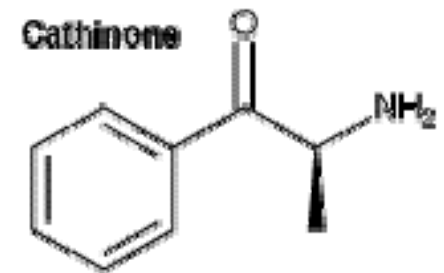
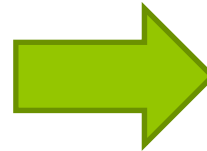


UNIVERSITAT DE BARCELONA



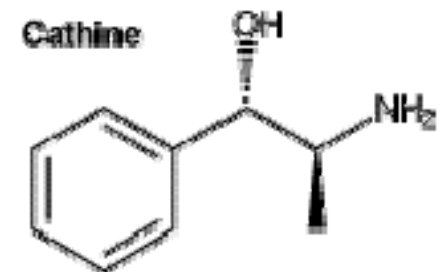
Catinona

- *Khat (Catha edulis)*



(S)-2-amino-1-phenylpropan-1-one

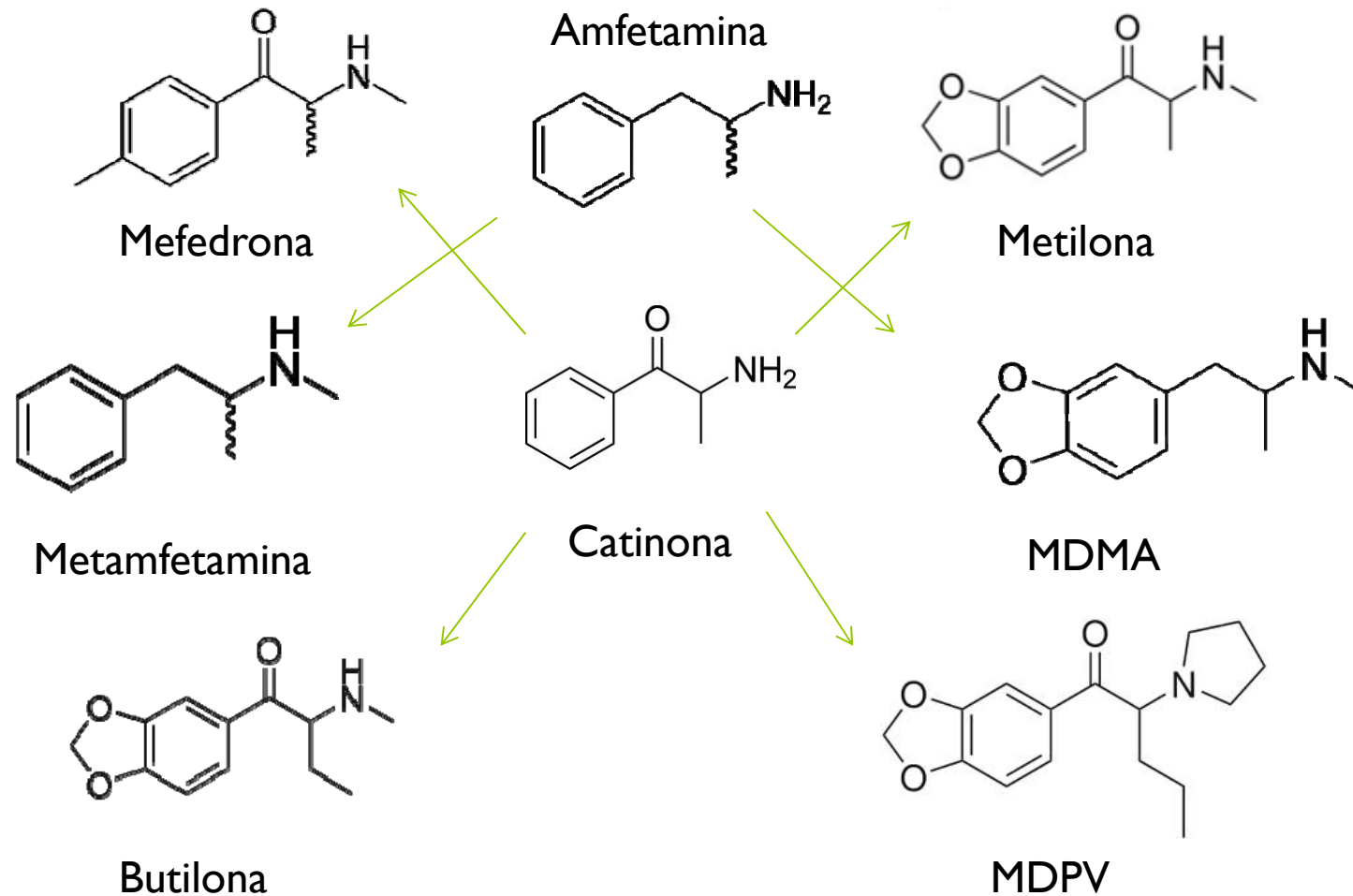
Chemical Formula: $C_9H_{11}NO$



(S)-2-amino-1-phenylpropan-1-ol

Chemical Formula: $C_9H_{13}NO$

Derivats de la catinona



Venda i consum



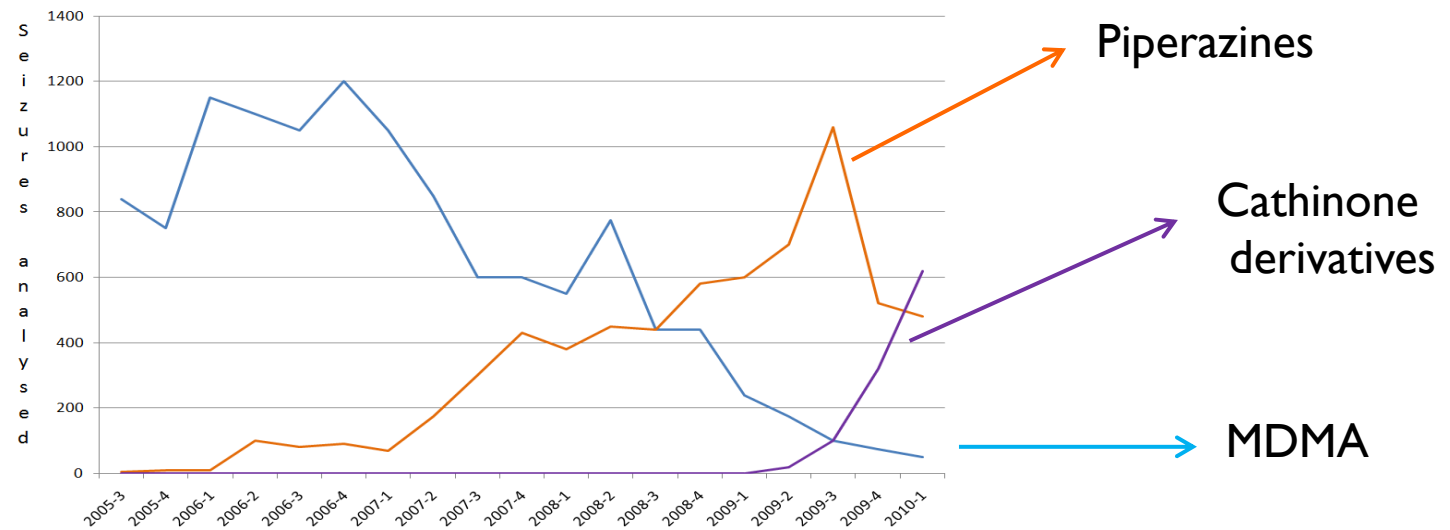
“Bath Salts”



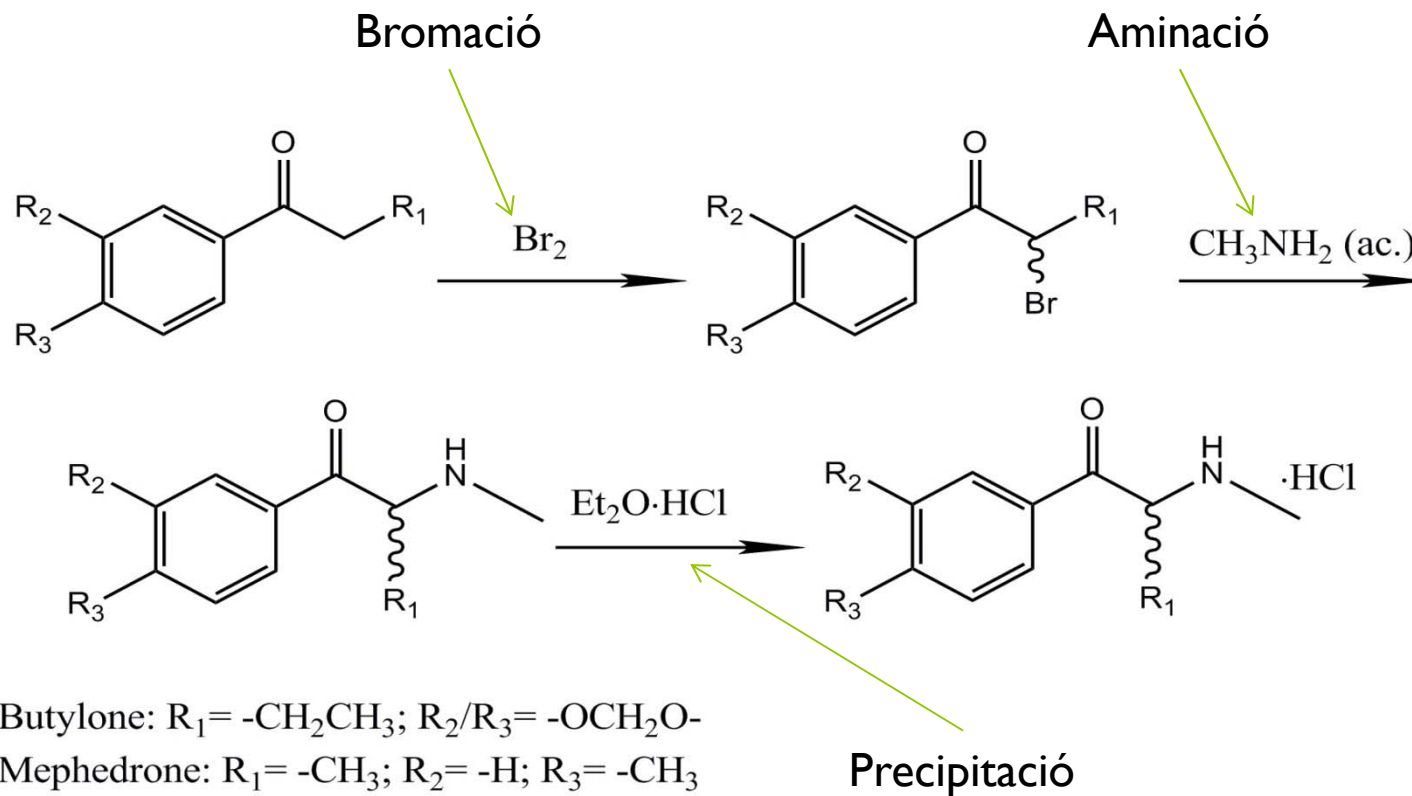
“Legal Highs”



“Plant food”



Síntesi



Butylone: $\text{R}_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_2/\text{R}_3 = -\text{OCH}_2\text{O}-$

Mephedrone: $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = -\text{H}$; $\text{R}_3 = -\text{CH}_3$

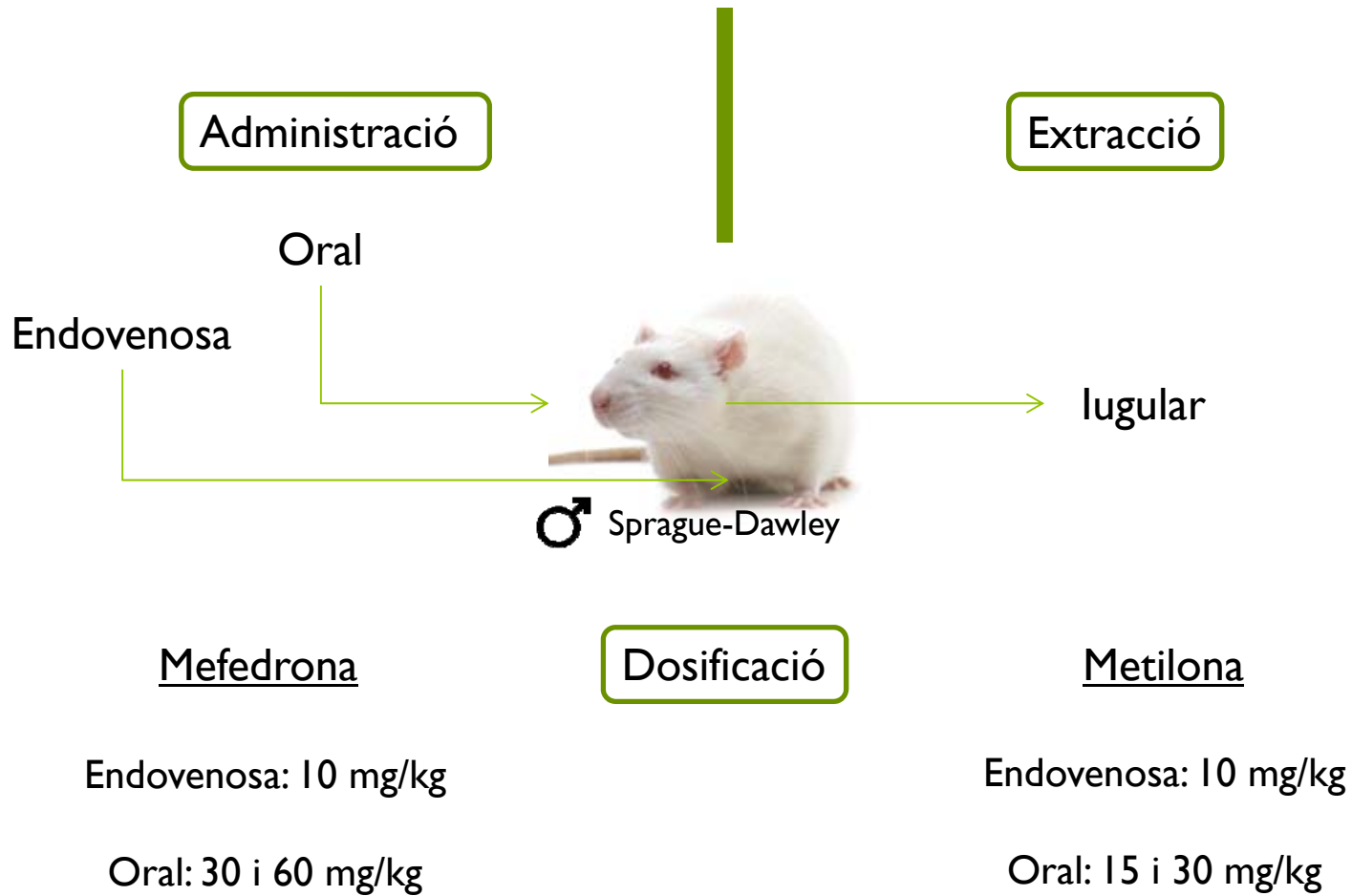
Methylone: $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$; $\text{R}_2/\text{R}_3 = -\text{OCH}_2\text{O}-$

- Caracterització química mitjançant H-RMN, UV, HPLC-MS/MS
- Puresa >98%



Farmacocinètica

Dosi i via d'administració

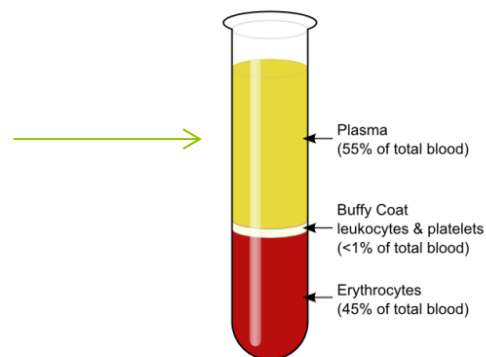


Tractament de les mostres

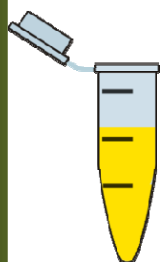


Mostres de sang

- 0.25 ml/mostra
- Interval 0,08-8h (10)



Plasma emmagatzemat a -80°C

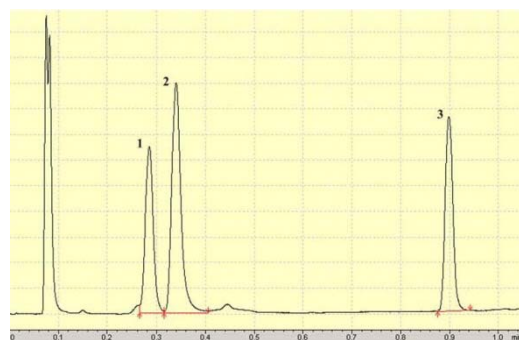


1. Precipitació de proteïnes



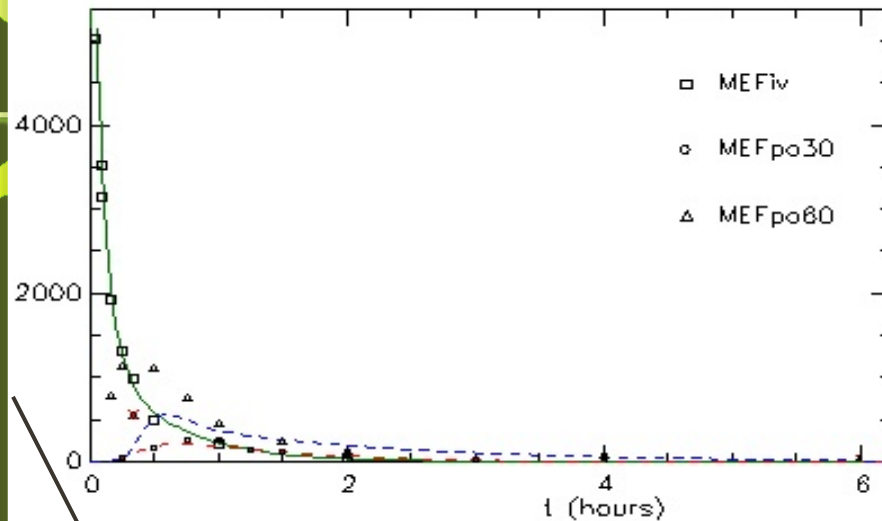
2. Sobrenadant

3. Ultrafiltració 30 KDa



4. LC-MS/MS

Resultats farmacocinètics

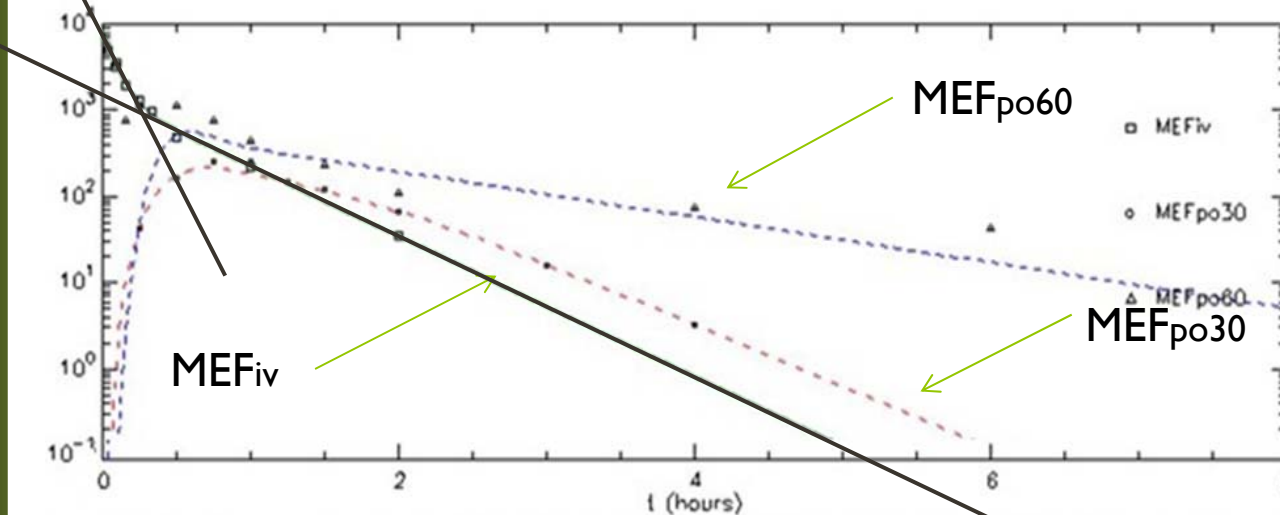


Nivells plasmàtics

$$C(t) = 5808.17 \cdot e^{-10.2 \cdot t} + 1412.83 \cdot e^{-1.86 \cdot t}$$

α

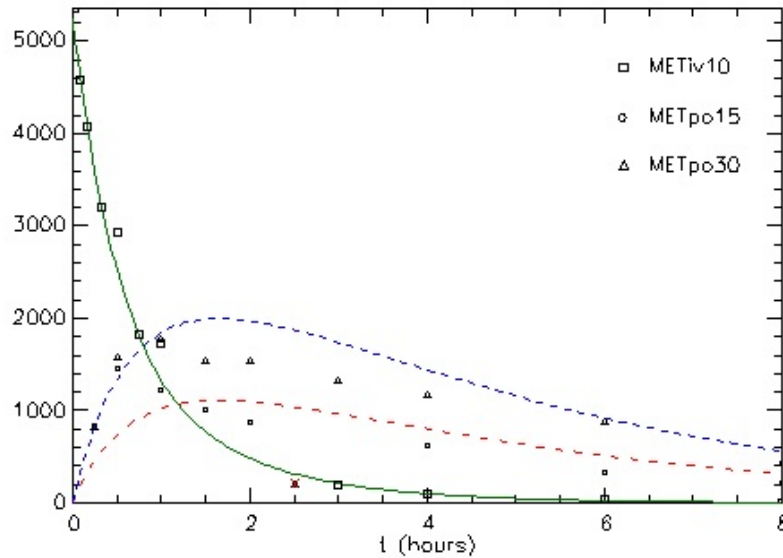
β



Ajust semi-logarítmic

Mephedrone pharmacokinetics in the rat (10 mg/kg iv and 30, 60 mg/kg p.o)

Resultats farmacocinètics

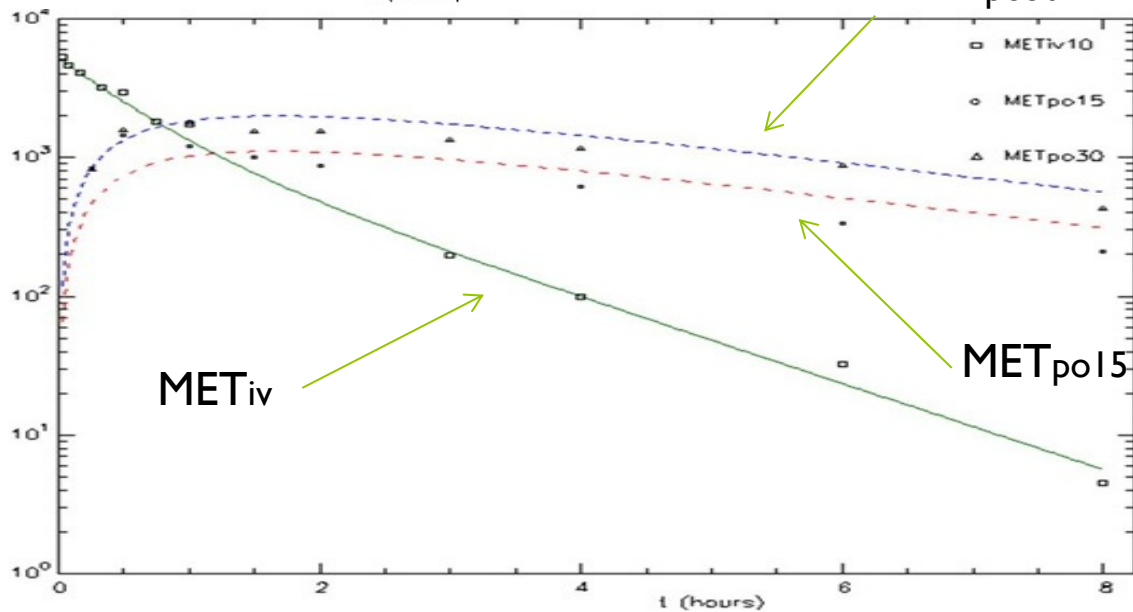


➔ Nivells plasmàtics

$$C(t) = 3483.84 \cdot e^{-1.95 \cdot t} + 1787.75 \cdot e^{-0.72 \cdot t}$$

α

β



➔ Ajust semi-logarítmic

Methylone pharmacokinetics in the rat 10 mg/kg i.v, 15 and 30 mg/kg p.o.

Paràmetres farmacocinètics

Via endovenosa

Parametres	Unitats	Mefedrona(10mg/Kg) (CV%)	Metilona (10mg/Kg) (CV%)	MDMA (1mg/Kg) Fonsart et al. (2009)
$t_{1/2\beta}$	h	0.37 (1.99)	0.95 (7.07)	2.11
CLp	l/Kg/h	7.53 (1.29)	2.35 (1.94)	3.41
Vss	l/Kg	2.91 (8.02)	11.32 (4.73)	7.52
AUC (0 \rightarrow ∞)	ng h/ml	132.75 (1.29)	425.19 (1.94)	293.00

Paràmetres farmacocinètics

Via oral

Parametres	Unitats	Mefedrona (30mg/Kg) (CV%)	Metilona (15mg/Kg) (CV%)	Mefedrona (60mg/Kg) (CV%)	Metilona (30mg/Kg) (CV%)
C _{max}	ng/ml	252.9 (102.0)	1456.6 (15.8)	1116(58.0)	1763.6 (80.0)
T _{max}	min	45.0	30.0	30.0	60.0
T _{lag}	min	29.4 (10.6)	10.2 (7.7)	29.4(10.6)	16.8 (9.8)
F	%	6.96 (-)	65 (-)	10.89	66 (-)
t _{1/2 abs}	h	3.2 (14.7)	2.15 (7.0)	3.2 (14.76)	3.14 (10.7)
t _{1/2β} aparent	h	0.12 (12.3)	0.55 (4.5)	0.12 (12.38)	0.55 (4.5)
V _{ss}	l/Kg	2.56 (12.7)	8.89 (4.9)	2.56 (12.71)	9.77 (4.5)
CL _p	l/Kg/h	7.51 (-)	2.30 (-)	7.52 (-)	1.55 (-)
Cl _{met}	%	76.40 (-)	29.50 (-)	24.64 (-)	44.41 (-)
AUC (0→∞)	ng h/ml	133.18 (3.6)	425.58 (23.6)	132.96 (25.32)	645.55 (2.0)

Estudi de metabolisme *in vivo*



Administració:
oral i endovenós

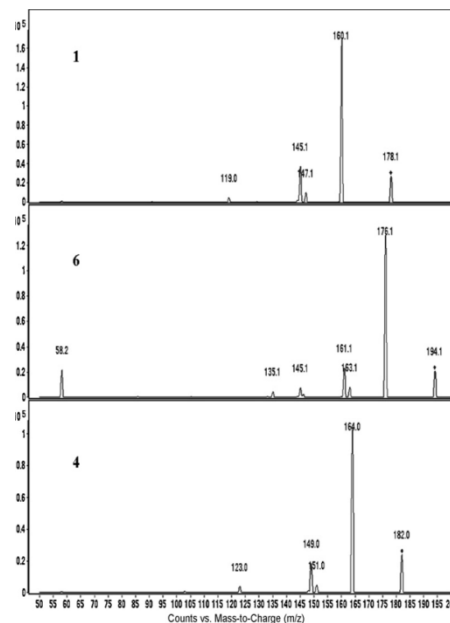


Temps extracció mostra:
30, 60 i 90 min



LC-ESI-LTQ-Orbitrap

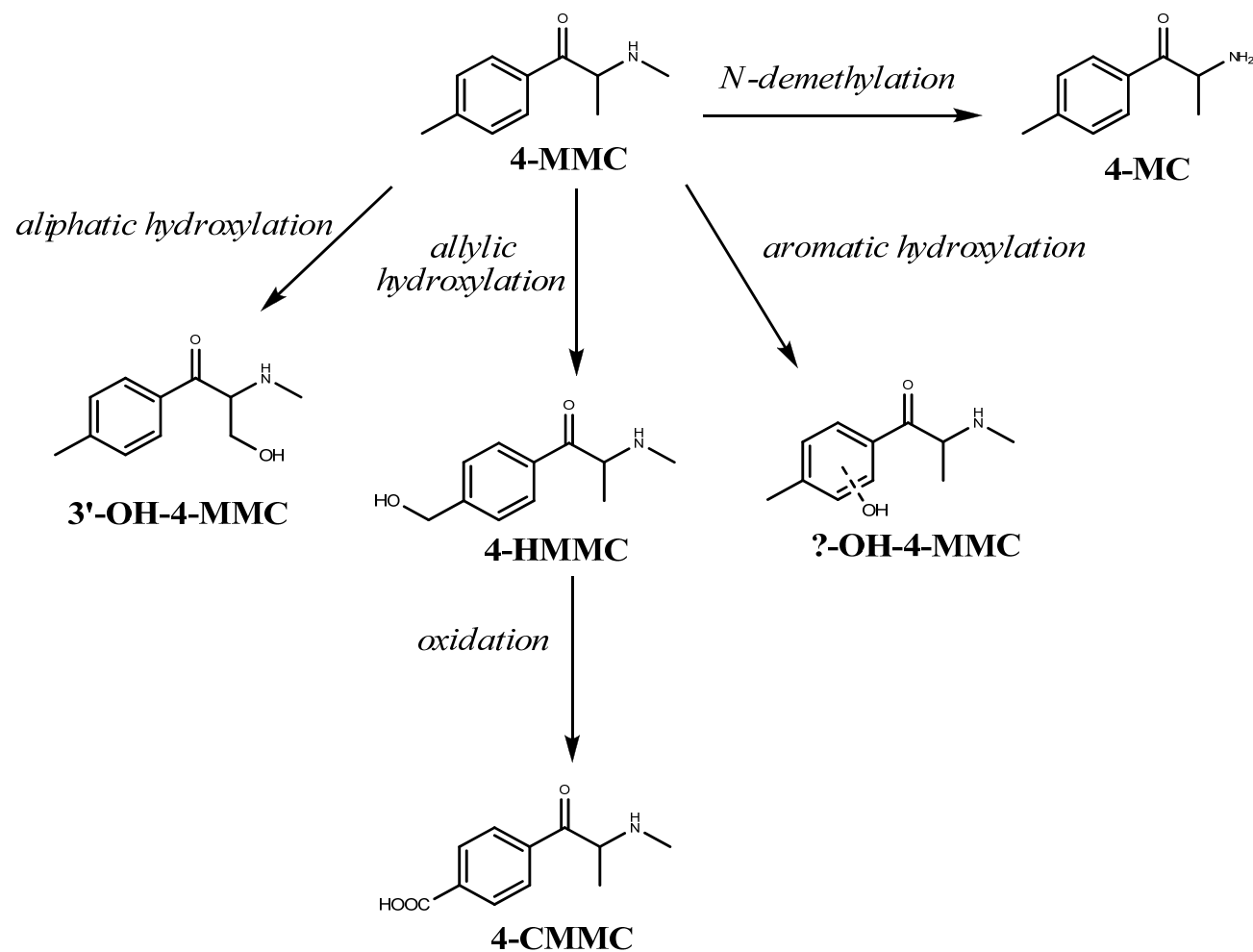
1. Proposta de metabòlits
2. Cerca metabòlits al cromatograma (m/z)
3. Confirmació estructura MS/MS (fragmentació)
4. Metabòlit OK ✓



Tractament mostres

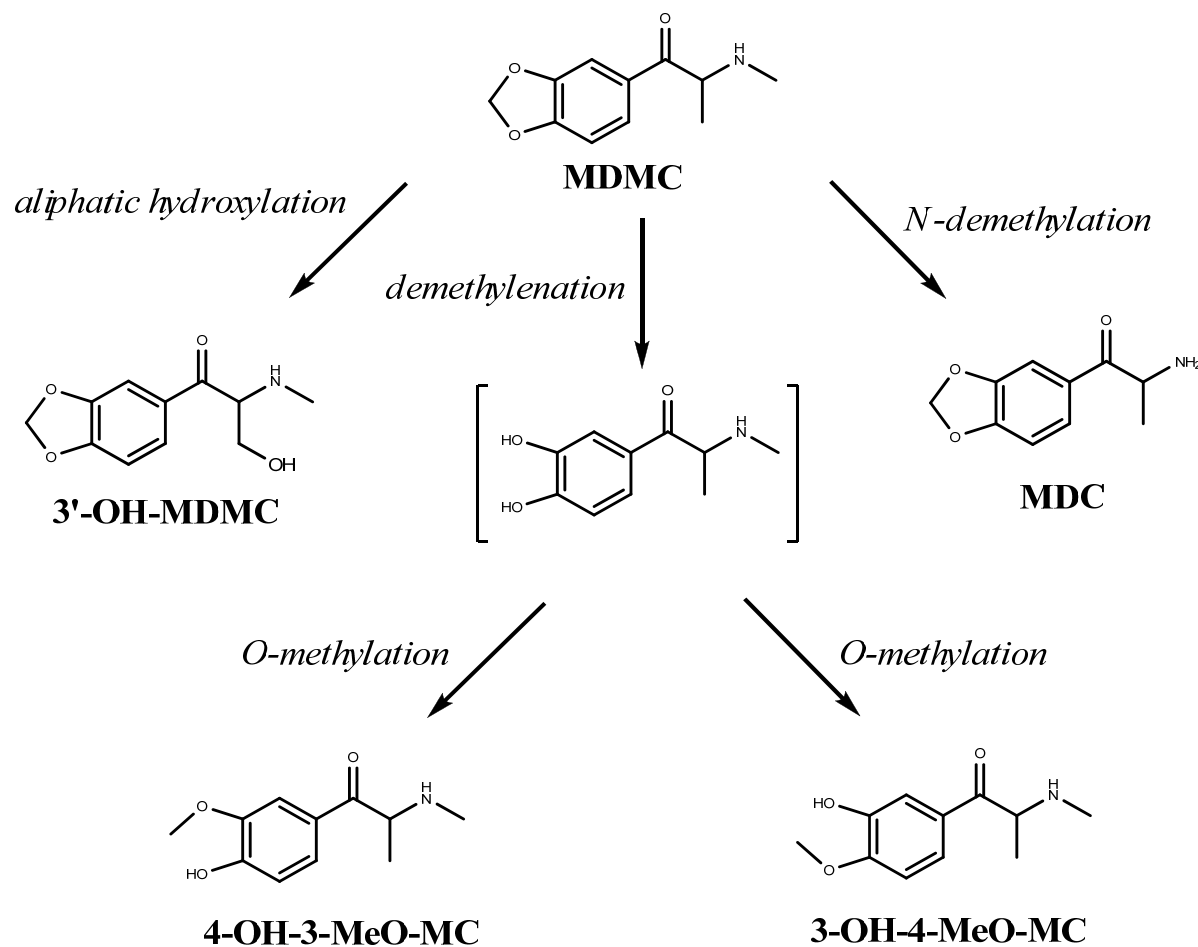
Resultats metabolisme *in vivo*

- Metabolisme Fase I mefedrona



Resultats metabolisme *in vivo*

- Metabolisme Fase I metilona

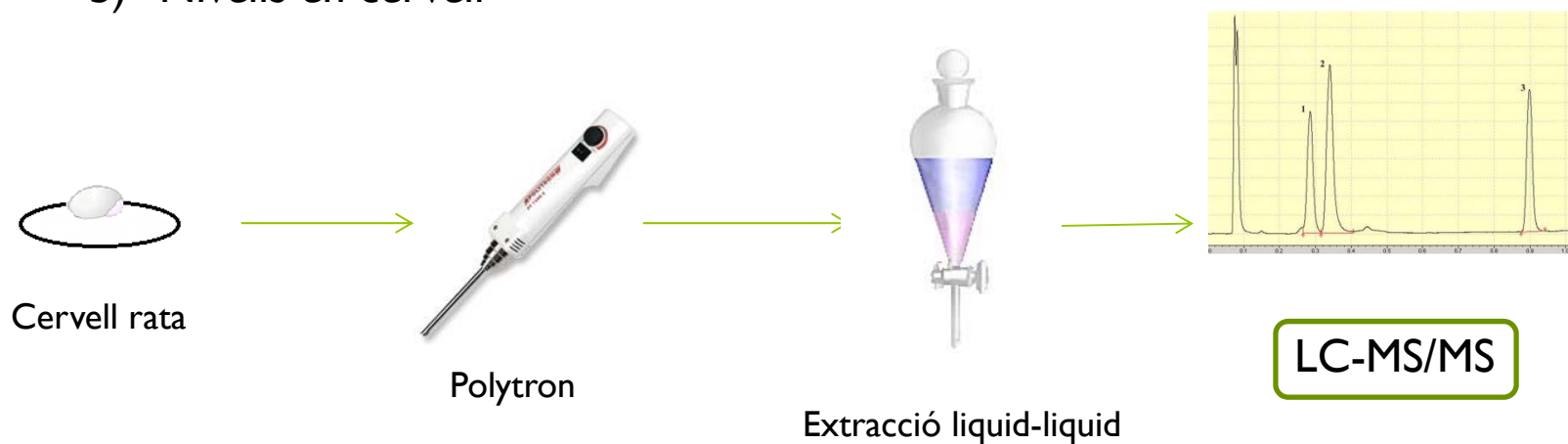


Tractament de les mostres

a) Unió a proteïnes plasmàtiques



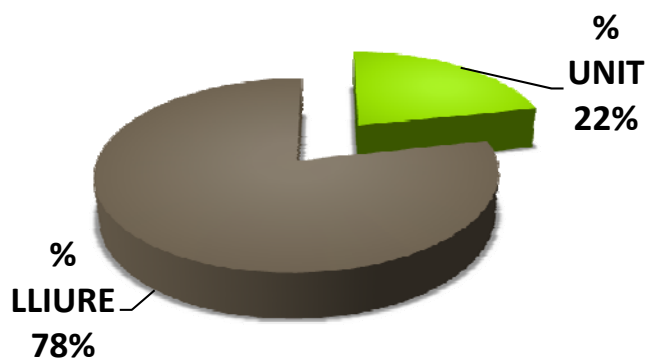
b) Nivells en cervell



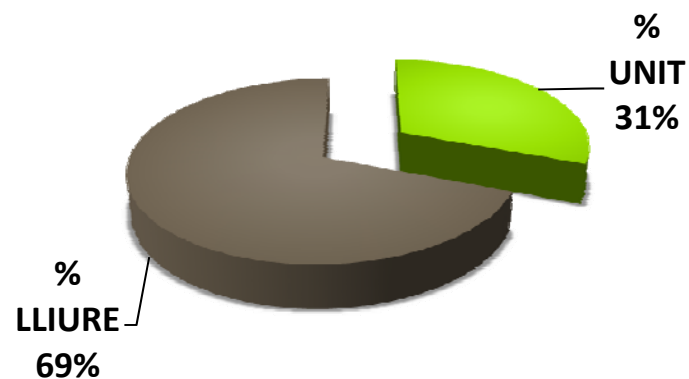
Resultats

a) Unió a proteïnes plasmàtiques

Mefedrona



Metilona

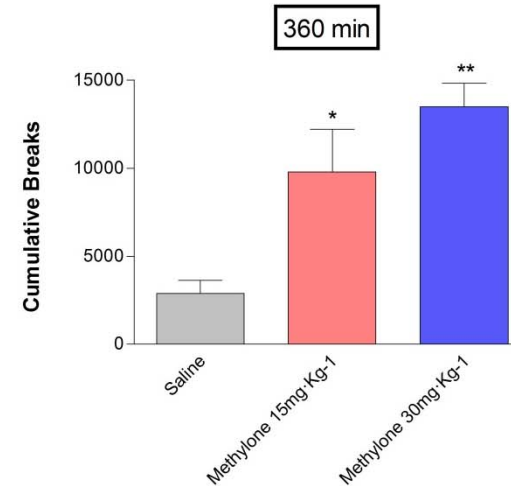
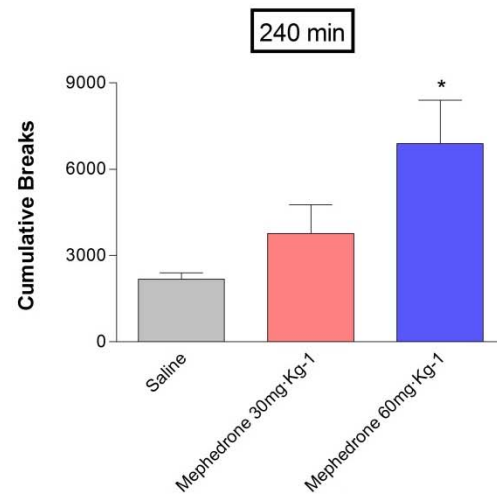
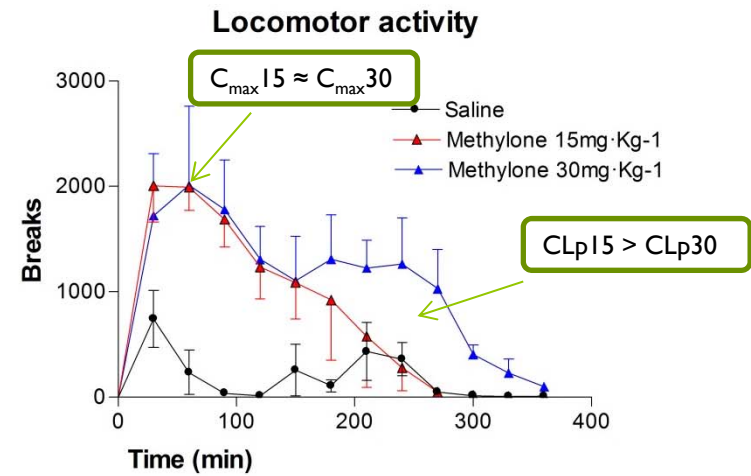
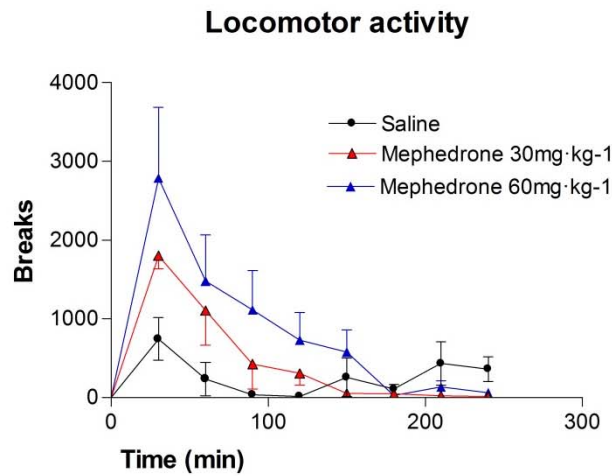


b) Nivells en cervell

	Nivells cerebrals (ng/g teixit)	Ratio cervell/plasma
Mefedrona	104,4 17,7	1.85 ± 0.08
Metilona	349,2 26,7	1.42 ± 0.06

Resultats

- Activitat locomotora en rata, via oral





Conclusions

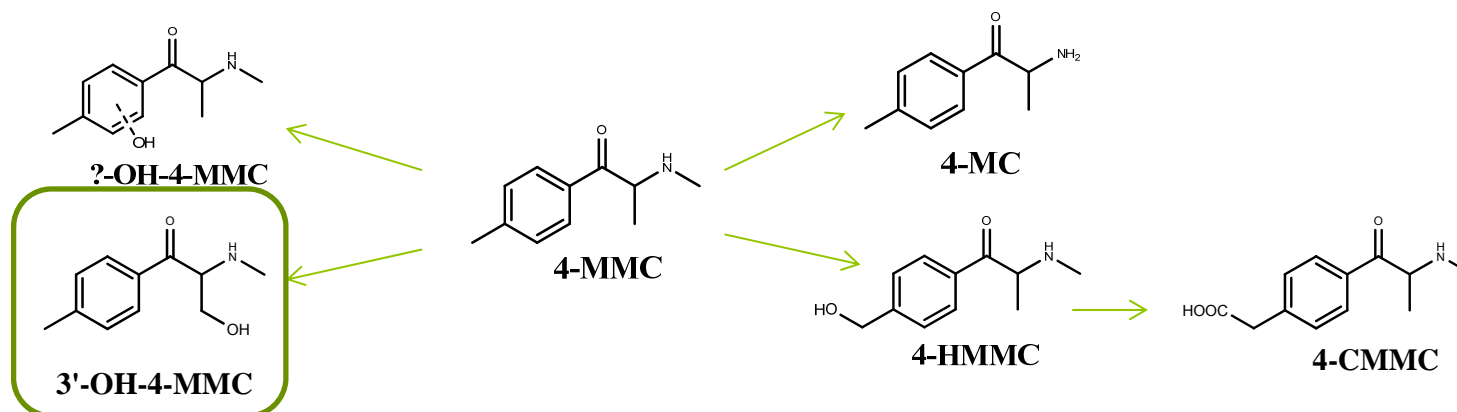
I. Pel que fa als nivells plasmàtics

- La mefedrona iv s'ajusta a un model bicompartimental, amb una semivida d'eliminació β d'uns 22 minuts.
Per la via oral, la biodisponibilitat es del 10%.
- La metilona iv s'ajusta a un model bicompartimental, amb una semivida d'eliminació β d'uns 57 minuts.
Per la via oral, la biodisponibilitat es del 65%.

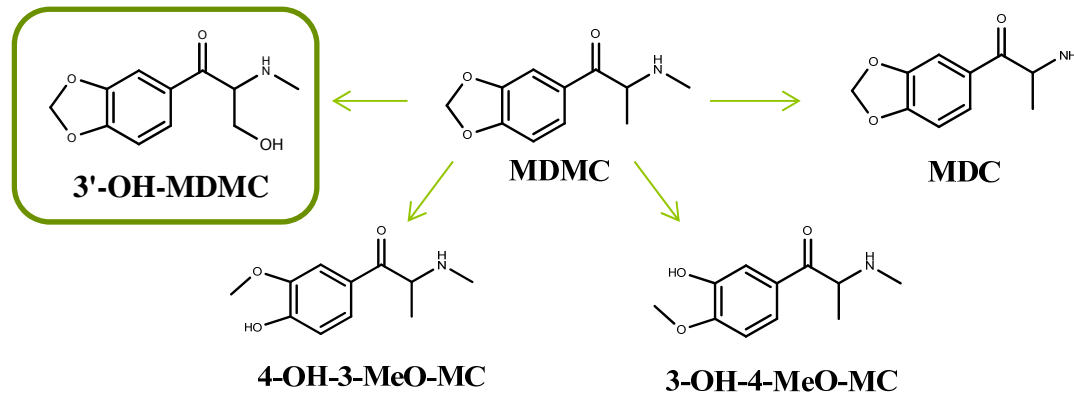
Conclusions

2. Pel que fa al metabolisme de fase I

- La mefedrona es metabolitza per N-desmetilació; per hidroxilacions aromàtica, alifàtica, al·lilica i l'oxidació d'aquesta última; es detecta un nou metabòlit: el 3'-hidroxi-4-metilmetcatinona



- La metilona es metabolitza per N-desmetilació; per demetilenació i posterior O-metilació i per hidroxilació alifàtica; es detecta un nou metabòlit: el 3'-hidroxi-4-metilendioximetcatinona.





Conclusions

3. Accés a cervell

- Ambdues catinones presenten una ratio cervell/plasma superior a 1; el que indica un fàcil accés a SNC.

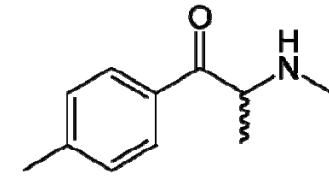
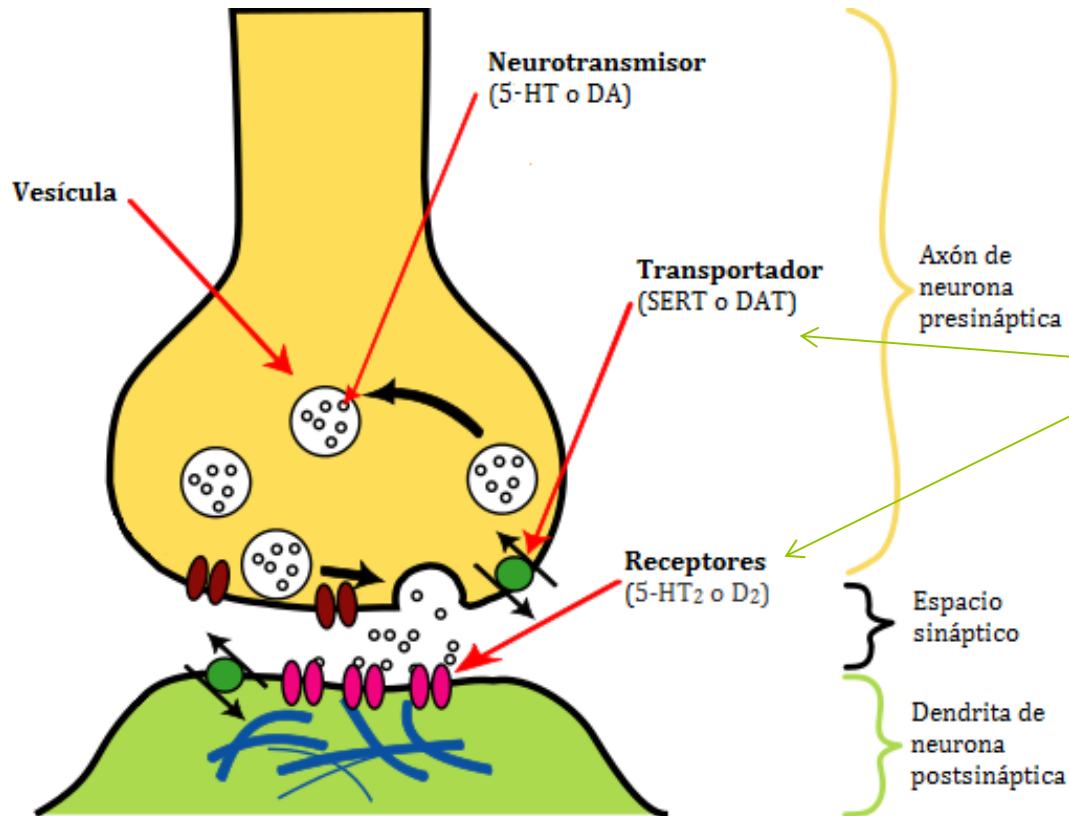
4. Activitat locomotora

- Existeix una bona correlació entre els nivells plasmàtic i l'activitat psicoestimulant de les dues catinones.

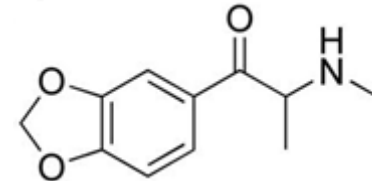


Farmacodinàmia

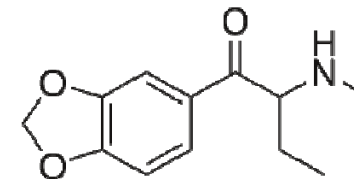
Neuroquímica



Mefedrona

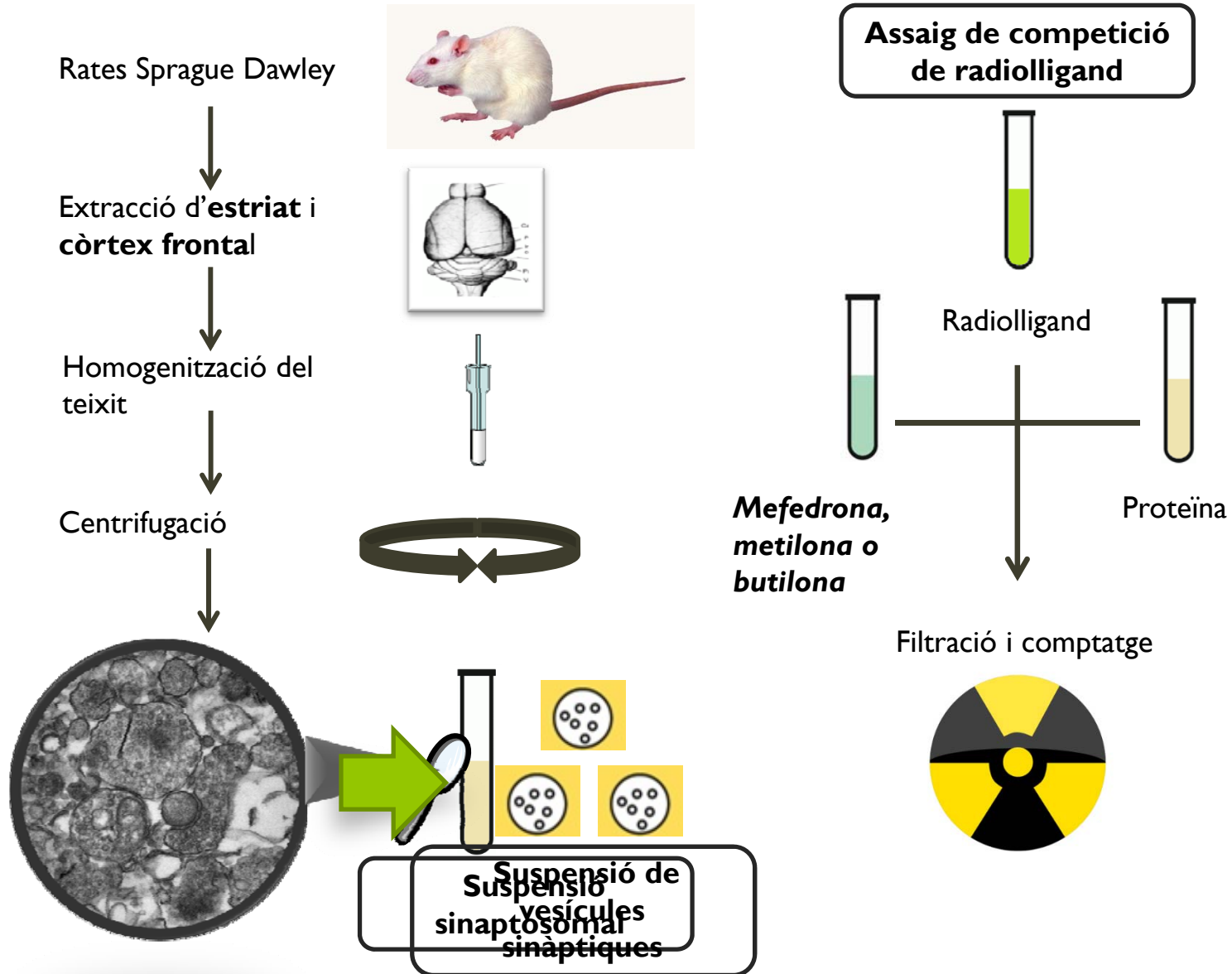


Metilona



Butilona

Uptake DA, 5-HT i NA



Resultats

- Valors CI_{50} (μM)

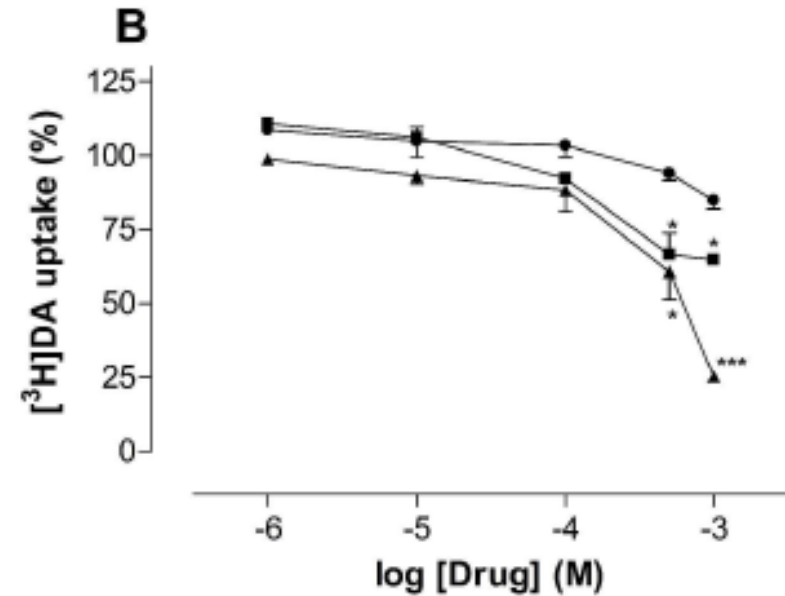
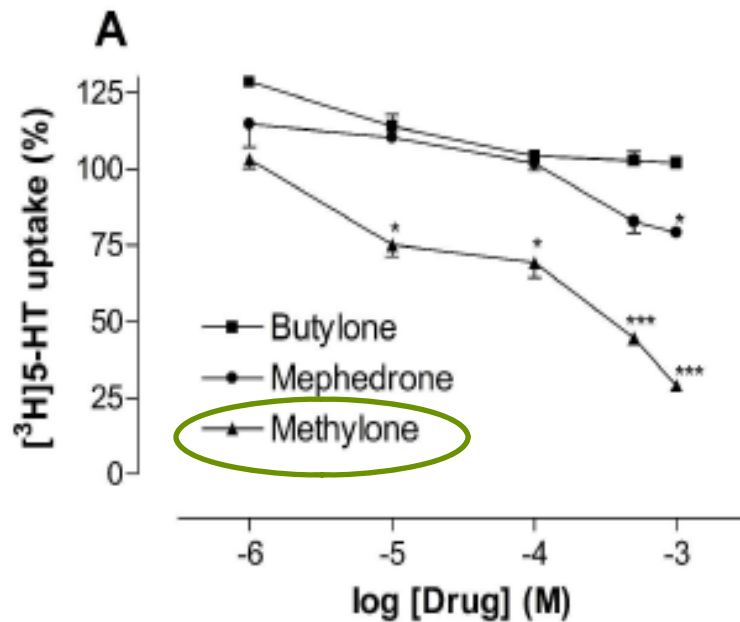
Drug	Monoamine transporter			
	5-HT	Dopamine	Noradrenaline	VMAT2
Butylone (10^{-8} M– 10^{-4} M)	0.68 ± 0.13	1.71 ± 0.32	0.92 ± 0.13	81.84 ± 3.33
Mephedrone (10^{-8} M– 10^{-4} M)	0.31 ± 0.08^a	0.97 ± 0.05^a	0.18 ± 0.01	3.40 ± 0.20
Methylone (5×10^{-8} M– 10^{-4} M)	0.23 ± 0.03	0.56 ± 0.05	0.53 ± 0.05	21.83 ± 1.77

- Inhibició de la captació de 5-HT i DA (en %). Conc. catinones (10^{-4} M)

Drug	5-HT		Dopamine	
	Without reserpine	With reserpine	Without reserpine	With reserpine
Butylone	94 ± 1.6	57 ± 1.6^a	97 ± 0.7	54 ± 0.9^a
Mephedrone	95 ± 0.1	28 ± 3.9^a	98 ± 0.1	35 ± 1^a
Methylone	96 ± 0.5	64 ± 0.7^a	100 ± 0.2	67 ± 0.7^a

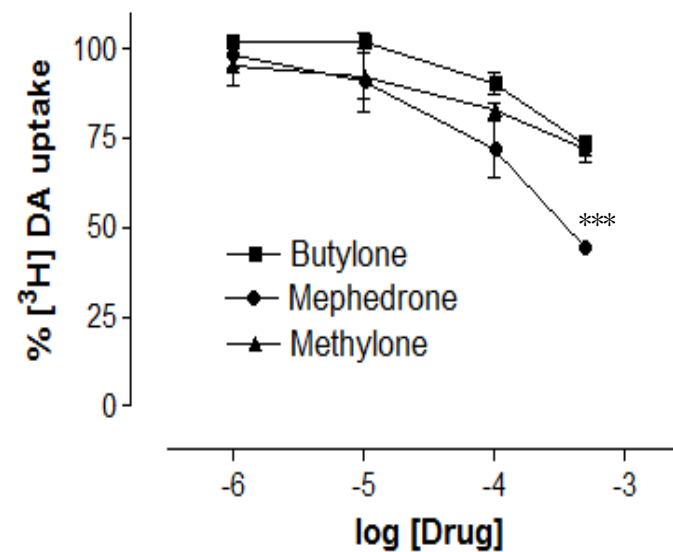
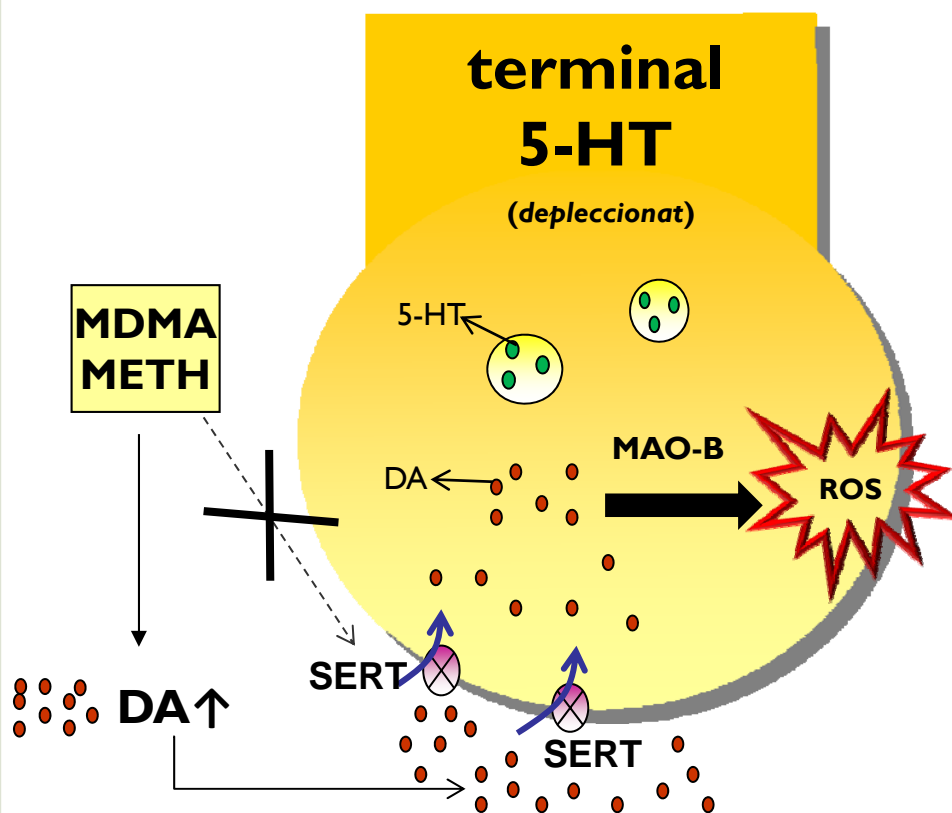
Resultats

- Inhibició persistent de la captació de 5-HT i DA

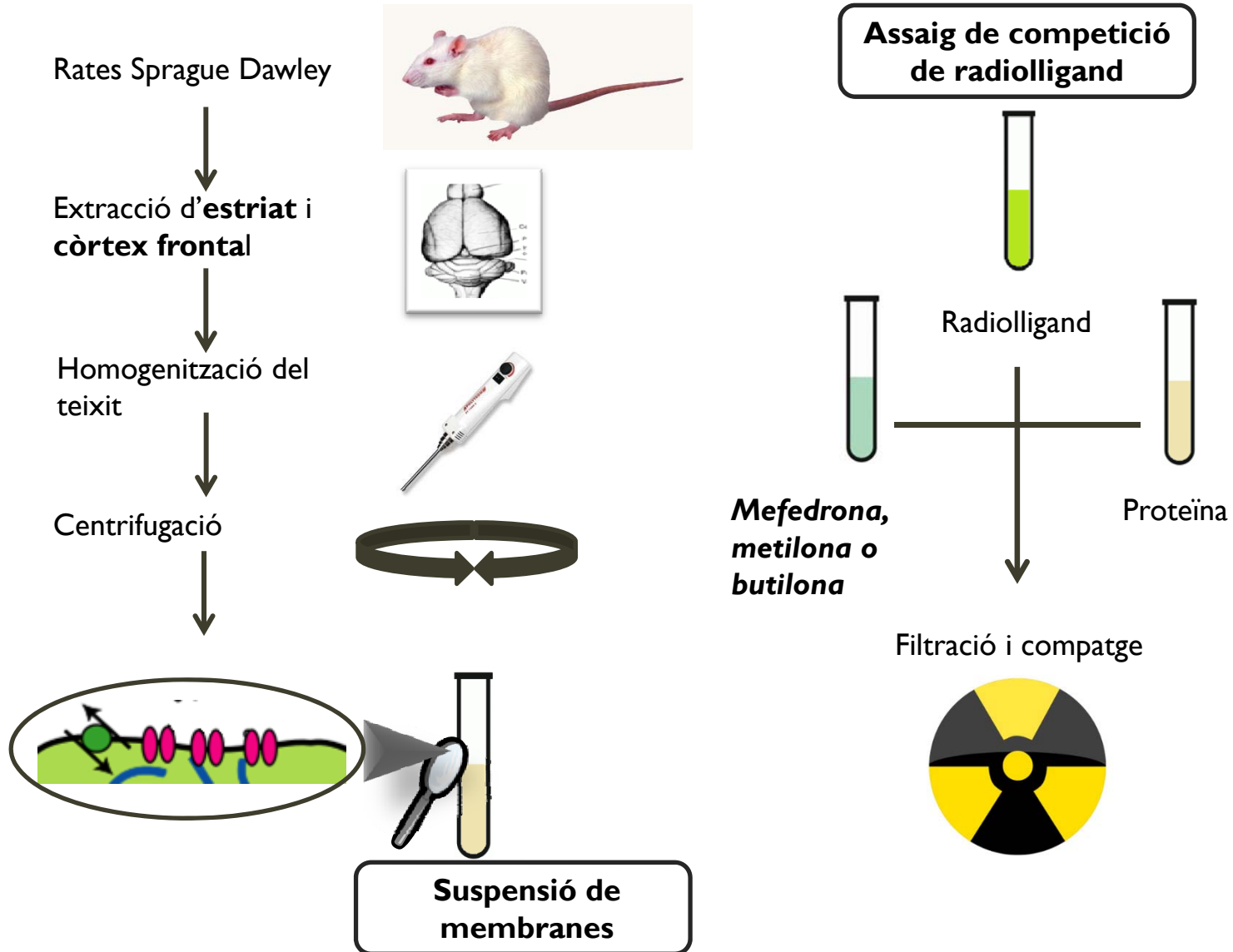


Resultats

- Inhibició de la recaptació de DA a través del SERT

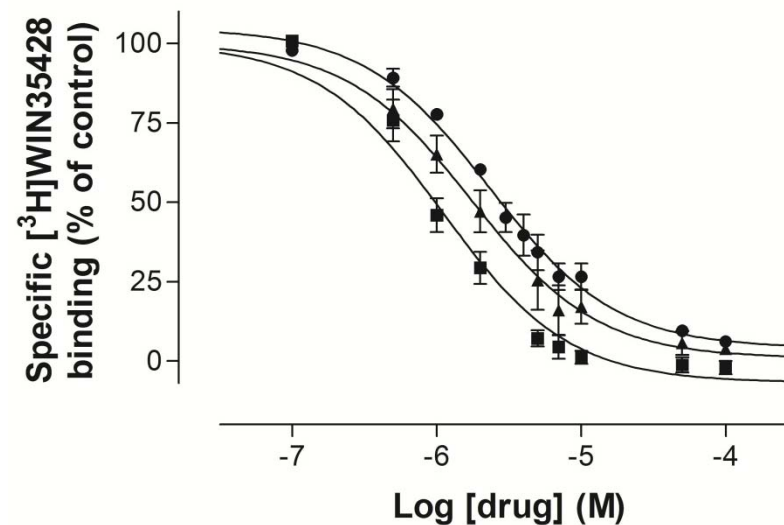
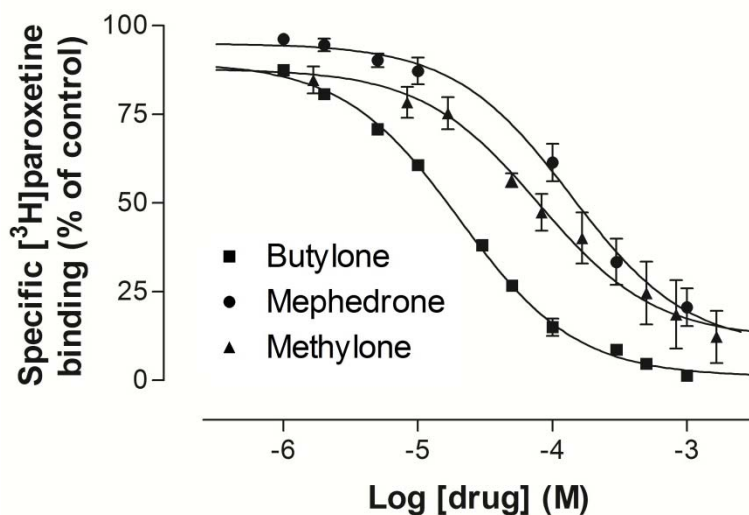


Transportadors/Receptors



Resultats

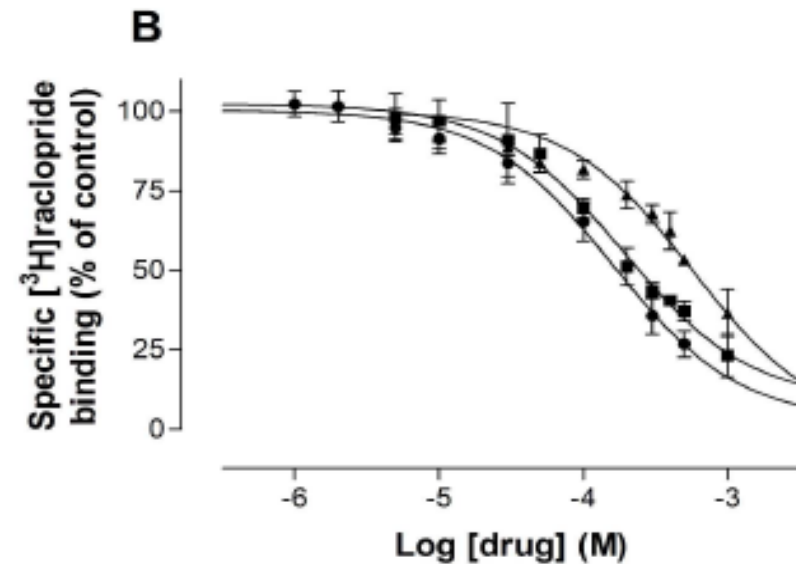
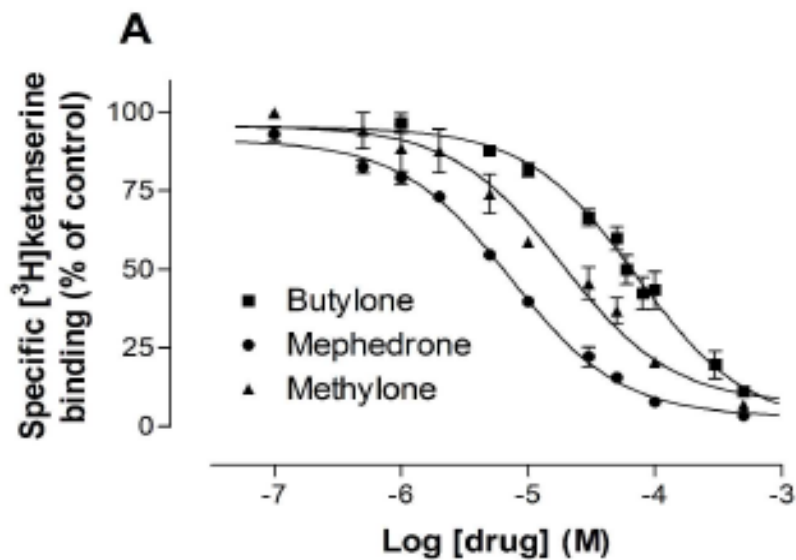
- Transportadors (**SERT i DAT**)



Drug	SERT <i>Ki</i> values (μM)	DAT <i>Ki</i> values (μM)	Uptake 5-HT <i>IC</i> ₅₀ values (μM)	Uptake DA <i>IC</i> ₅₀ values (μM)
Butylone	2,86 1,48	0,39 0,06	0,68 0,13	1,71 0,32
Mephedrone	17,55 0,78	1,53 0,47	0,31 0,08	0,97 0,05
Methylone	6,49 1,66	0,86 0,24	0,23 0,03	0,56 0,05

Resultats

- Receptors (5-HT_{2A} i D₂)



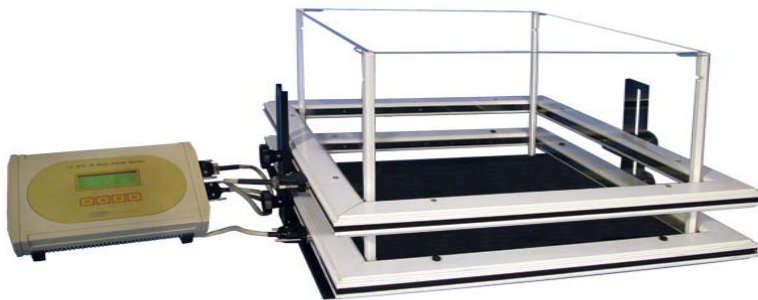
Drug	Interaction with 5-HT _{2A} <i>Ki</i> values (μM)	Interaction with D ₂ <i>Ki</i> values (μM)
Butylone	37,49 6,41	57,09 11,46
Mephedrone	3,96 0,22	50,86 3,45
Methylone	11,12 2,89	191,28 9,44

Activitat locomotora



Ratolins Swiss CD-1
N=9/grup

Dues sessions d'habitució
(24 i 48 h abans)



- **Tractament amb cadascuna de les catinones.**

5, 10 i 25 mg/Kg s.c.

- **Pre-tractament amb diferents antagonistas i administració de catinones.**

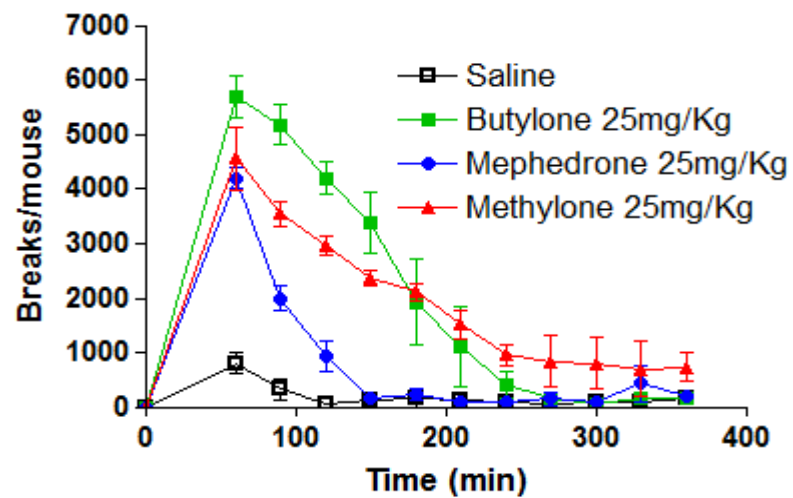
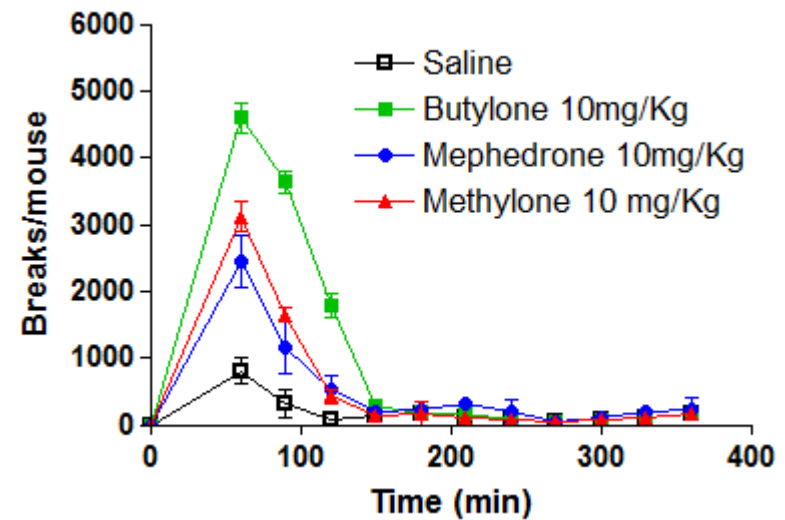
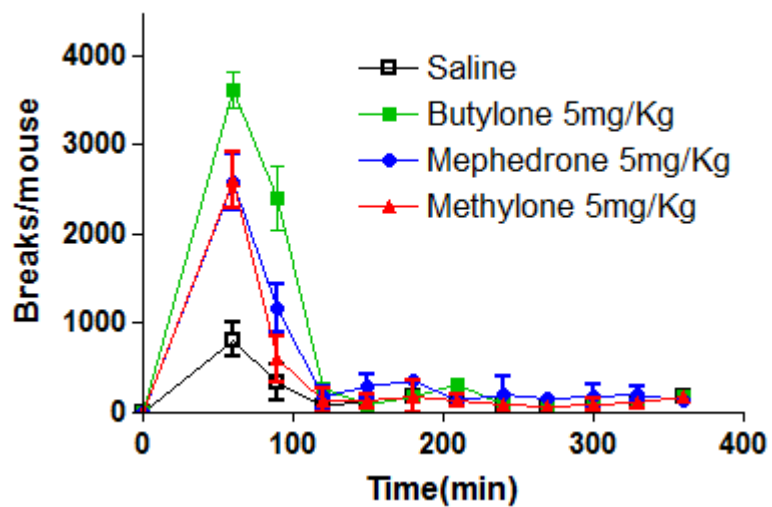
Haloperidol (0,25 i 0,1mg/Kg),
Ketanserina (4 i 0,5mg/Kg) i
SB-216641 (8mg/Kg) i.p.

- **Pre-tractament amb pCPA i cadascuna de les catinones.**

300 mg/Kg i.p. x 3 (18h abans)

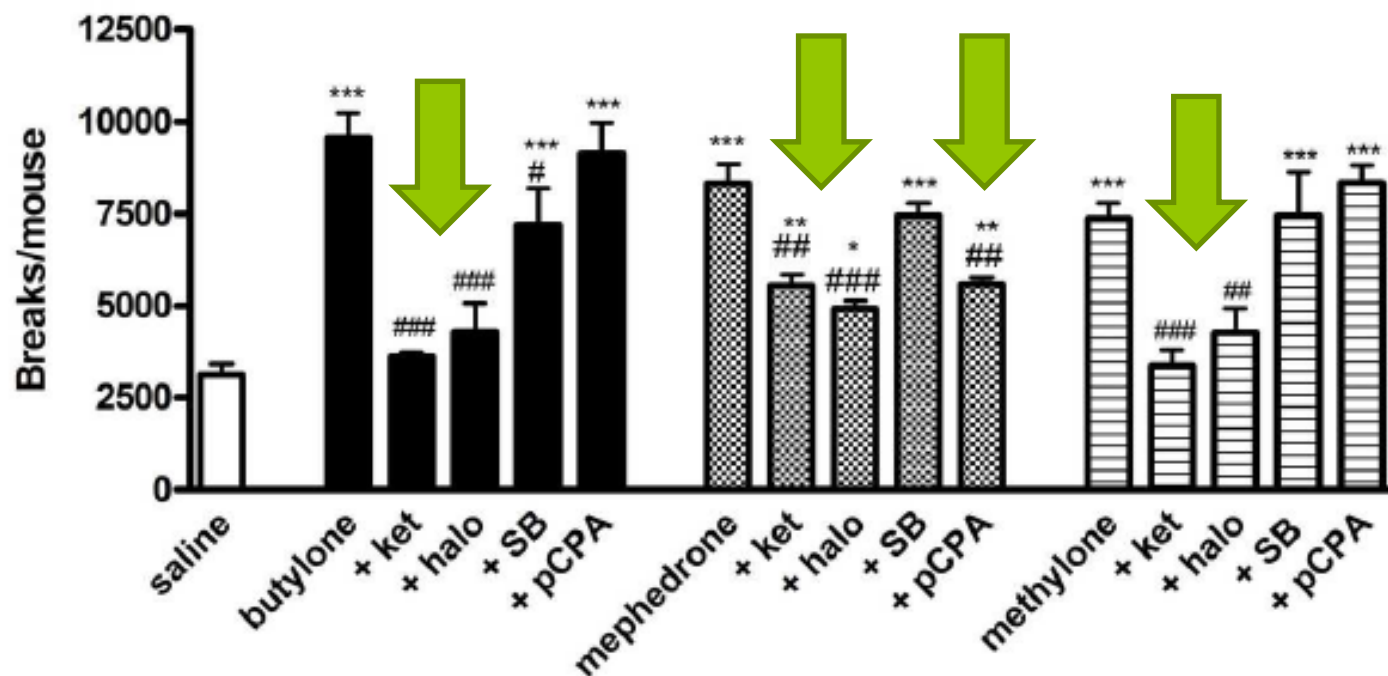
Resultats

- Activitat locomotora en ratolí



Resultats

- Tractament amb cadascuna de les **catinones**, diferents **antagonistes** i **pCPA**



* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 vs. saline

P<0.05, ## P<0.01, ### P<0.001 vs. corresponding cathinone derivative



Conclusions

En resum;

- Butilona, mefedrona i metilona interaccionen amb els transportadors i receptors de DA i 5-HT, desencadenant un mecanisme d'acció similar a les amfetamines.

En particular;

- **Butilona,**
 - Indueix un augment de l'activitat locomotora a través de l'activació dels receptors 5-HT_{2A} i de l'increment de la concentració de DA extracel·lular.
 - Inhibeix la recaptació de 5-HT i DA com a conseqüència de la competició amb el substracte.(SERT, DAT)



Conclusions

➤ **Mefedrona,**

- El contingut vesicular juga un paper important en l'efecte de la mefedrona, especialment a la captació de 5-HT.
- Produeix una hiperlocomoció dependent de la 5-HT endògena.
- La seva potencia d'inhibició en la recaptació de NA ens permet deduir uns efectes simpaticomimètics.

➤ **Metilona**

- In vitro, és la catinona més potent inhibint la recaptació de DA i 5-HT.
- Aquesta inhibició persisteix parcialment després la retirada del compost.
- El canvi de perfil de l'activitat locomotora entre 10 i 25 mg/Kg ens permet suposar una saturació del metabolisme.



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats

José Martínez-Clemente, Elena Escubedo, David Pubill, Jorge Camarasa*

*Department of Pharmacology and Therapeutic Chemistry (Pharmacology Section), University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain
Institute of Biomedicine (IBUB), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain*

BJP British Journal of
Pharmacology

RESEARCH PAPER

Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone

Raul López-Arnau, Jose Martínez-Clemente, David Pubill, Elena Escubedo* and Jorge Camarasa*

Department of Pharmacology and Therapeutic Chemistry (Pharmacology Section) and Institute of Biomedicine (IBUB), University of Barcelona, Barcelona, Spain

Moltes gràcies per la seva atenció

