

Souhrn informací pro posouzení rizik v souvislosti s látkou HHC

Autoři:

doc. Ing. Martin Kuchař, Ph.D., Laboratoř Forenzní analýzy biologicky aktivních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Ing. Anna Marešová, Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Mgr. Kateřina Grohmannová, Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti, Úřad vlády ČR

1 Základní charakteristika HHC

Hexahydrokanabinol (HHC) je chemicky stabilní fytoakanabinoid, který se přirozeně vyskytuje v nízkých koncentracích v pylu a semenech rostlin konopí. Poprvé byl synteticky připraven Adamsem et al. v roce 1940¹. Nejčastěji se získává cyklizací kanabidiolu (CBD) za vzniku Δ^8 -THC a následnou hydrogenací².

Strukturně je HHC podobný dobře prozkoumanému fytoakanabinoidu Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (Δ^9 -THC), který je hlavní psychoaktivní látkou v konopí a je využíván jako jeho legální alternativa. Stále častěji dochází k záchytům HHC ve Spojených státech a v Evropě. Vzhledem k tomu, že jde o hexahydroderivát, není HHC kontrolován podle Úmluvy OSN o psychotropních látkách z roku 1971, která kontroluje pouze tetrahydrokanabinol a jeho izomery. Mezi běžně prodávané produkty HHC patří květ konopí, předbalené konopné cigarety (jointy), cartridge a e-liquidy do vaporizérů, poživatiny (převážně gumové cukrovinky) a oleje.

Nedostatek vědeckých studií naznačuje značnou nejistotu ohledně možného dopadu na lidské zdraví.

1.1 Background

HHC je tricyklický terpenoidní derivát s benzopyranovým kruhem. Farmakologicky se jedná o kanabinoid tj. o látku, která působí na kanabinoidní receptory. Na základě původu se jedná o polosyntetický kanabinoid, jelikož HHC je syntetizován z kanabidiolu (CBD), který je extrahován z konopí s nízkým obsahem Δ^9 -THC².

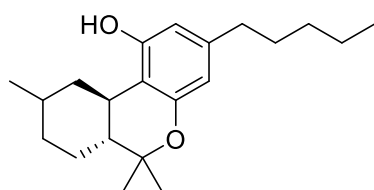
1.2 Názvy a chemická struktura

Hexahydrocannabinol (HHC)

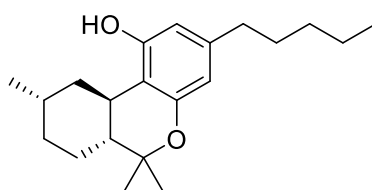
6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol

CAS Registry Number®

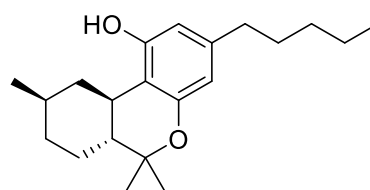
6692-85-9, 946512-74-9



HHC



9S-HHC



9R-HHC

1.3 Fyzikální vlastnosti

Čerstvě predestilované HHC je ve formě bezbarvé vysoce viskózní kapaliny, případné nečistoty a degradační produkty oxidace mohou způsobit zbarvení do hněda. Při teplotách okolo 0°C tuhne v amorfni pevnou látku. Je rozpustný v řadě nepolárních rozpouštědlech, také v alkoholech a tucích.

1.4 Metody a chemické prekurzory používané pro výrobu nebo extrakci

HHC se vyrábí dvěma metodami. První metoda vychází z využití totální syntézy vycházející z různých prekurzorů. Poskytuje především stereoizomerní produkty a analogy HHC a využívá se v laboratořích pro účely výzkumu³⁻⁷. Zatímco druhá metoda vychází z prekurzoru získaného z konopí *Cannabis sativa* a využívá se jak v laboratořích, tak především při produkci ve velkém měřítku. Vyrábí ve dvou jednoduchých krocích z extraktů CBD. První krok zahrnuje kyselinou katalyzovanou cyklizaci CBD při zvýšené teplotě, tím je získán termodynamicky stabilnější hlavní produkt Δ^8 -THC, dále izomerní Δ^9 -THC a další vedlejší produkty. Cyklizaci lze ovlivnit použitím ethanolického roztoku chlorovodíku nebo kyseliny fosforečné, chloridu zinečnatého, kyseliny sulfamové nebo hydrochloridu pyridinu jako katalyzátoru¹. Poměr dvou izomerů THC i množství vedlejších produktů závisí na reakčních podmínkách. Použití kyseliny p-toluensulfonové (p-TSA) poskytuje produkty vysoce obohacené o Δ^8 -THC, nebo při použití katalyzátoru fluoridu boritého za optimalizovaných podmínek poskytuje spíše produkt Δ^9 -THC⁸. Stručně řečeno, CBD je prekurzorem, a Δ^8 -THC je bezprostředním prekurzorem HHC².

1.5 Metody identifikace a analýzy

HHC lze analyzovat pomocí separačních technik ve spojení s vhodným detektorem. Prakticky se nejvíce využívá kapalinová a plynová chromatografie s hmotnostním detektorem (LC- a GC-MS). Dále byly využity i další metody pro identifikaci a analýzu jako UV, IČ a NMR spektroskopie a radioimunoanalýza⁹.

Studie kvantifikace HHC epimerů pomocí rychlých imunologických kitů na vzorcích moči, slin a séra odhalila špatnou citlivost na HHC, proto většina uživatelů nemusí být dostupnými imunotesty detekována^{10,11}. Předběžné výsledky na pracovišti VŠCHT Praha v laboratoři doc. Holubové však ukazují, že reakce mezi HHC a dvěma komerčně dostupnými THC protilátkami je podobná s THC a tedy testy by měly vykazovat pozitivní reakci.

1.6 Režimy dávkování

Webová stránka eighty8.cz jako běžnou dávku HHC uvádí 5 až 60 mg, přičemž nezkušeným uživatelům doporučují užívat dávku 5–12 mg, pokročilým konzumentům 12–30 mg a pravidelným 30–60 mg¹².

Dávkování je víceméně individuální a také závisí na poměru epimerů HHC v produktu, jelikož výhradně (9R)-HHC jsou přisuzovány kanabimimetické účinky². Z provedené analýzy vzorků konopí dovezeného prodejcem pro stanovení a kvantifikaci HHC bylo zjištěno, že (9R)-HHC se vyskytoval v poměru 2:1 s (9S)-HHC¹³. Každý produkt může mít tento poměr rozdílný a významně se liší použitou syntetickou technologií, a to jak použitým katalyzátorem, tak i koncentrací Δ^8 -THC v rozpouštědle při hydrogenaci.

2 Legální použití

2.1 Lékařské použití

HHC nemá momentálně lékařské využití, ovšem je v obecném zájmu jeho další zkoumání. Oba epimery HHC mají potenciál stát se součástí moderní medicíny¹⁴.

HHC spolu s dalšími analogy byl zkoumán pro své potencionální protirakovinné účinky¹⁵. V souvislosti s aktivací CB1R může hrát důležitou roli u patologických stavů, včetně schizofrenie, roztroušené

sklerózy, úzkosti, deprese, epilepsie, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, Alzheimerovy choroby, závislosti, mrtvice, zánětu, glaukomu, rakoviny a také muskuloskeletálních a jaterních poruch^{16, 17}. Pomáhá také při zvládání úzkosti a bolesti¹⁸.

2.2 Průmyslové, komerční a vědecké využití

HHC nemá žádné průmyslové využití. V ČR je HHC nabízen v různých formách, jako květy konopí, jointy, cartridge pro vaporizéry, e-liquidy do valorizačního pera, gumové cukrovinky, nebo oleje. Bývá nabízeno na webových stránkách, v kamenných prodejnách a automatech např:

<https://www.nordiction.cz/hhc/>

<https://www.cbdcko.cz/hhc-hexahydrokanabinol/>

<https://www.nicopods.cz/en/hhc/>

<https://www.cannabisproduct.cz/hhc/>

<https://www.cbdshop.cz/hhc>

<https://kratomworld.cz/collections/cbd-hhc>

<https://www.binwin.cz/>

Ve vědecké sféře bylo HHC zkoumáno spolu s jeho analogy pro potencionální protirakovinné účinky¹⁵ a existuje potenciál pro další výzkum.

3 Farmakologické a toxikologické vlastnosti

3.1 Farmakodynamika

Farmakologické účinky HHC u lidí nebyly dosud příliš studovány, i když nedávné neoficiální zprávy od spotřebitelů naznačují, že jeho účinky jsou podobné účinkům konopí a Δ^9 -THC².

Biologická aktivita HHC byla studována od 40. let 20. století u několika živočišných druhů, ale kvůli neznámé čistotě nebo složení látky používané v raných výzkumech, je obtížné výsledky některých těchto studií interpretovat. Nicméně pozdější studie s dobře chemicky charakterizovanými látkami odhalily, že kanabimimetické účinky pozorované jak *in vivo*, tak *in vitro* spočívají hlavně v izomeru (9R)-HHC². Výčet těchto studií shrnuje review od I. Ujváryho⁹.

Značným důkazem o kanabimimetických účincích (9R)-HHC a (9S)-HHC je studie, jež prováděla behaviorální testy na myších. Tyto testy hodnotili spontánní aktivitu, katalepsii (index imobility), analgezii a změny rektální teploty, což jsou fyziologické projevy kanabinoidní aktivity. Podání (9R)-HHC v dávce 10 mg/kg významně snížilo spontánní aktivitu myši. Vzdálenost, kterou urazily myši v otevřeném poli, byla významně snížena u (9R)-HHC, zatímco (9S)-HHC nebyla ovlivněna. V testu katalepsie podání (9R)-HHC ukázalo snížení kataleptického chování. V testu na horké plotně (9R)-HHC prokázal významný antinociceptivní účinek, což ukazuje na analgetické vlastnosti. Naproti tomu (9S)-HHC nevyvolal katalepsii ani analgezii. V testu změny rektální teploty oba epimery vykazovaly snížení tělesné teploty, což naznačuje hypotermické účinky¹⁹.

Studium farmakodynamiky HHC epimerů potvrdilo indukci signalizace prostřednictvím kanabinoidního receptoru CB1 (CB1R), jež je hlavním receptorem endokanabinoidního systému CNS²⁰. CB1R je exprimován ve všech oblastech mozku, včetně těch, které jsou důležité pro zpracování úzkosti, strachu, stresu a kognitivních funkcí. V testu aktivace G proteinů byla síla a účinnost (9R)-HHC srovnatelná s Δ^9 -

THC, u (9S)-HHC byla nižší. Celkově výsledky naznačují, že epimer (9R)-HHC stimuluje interakce GRK3-CB1R a p-arrestin2-CB1R účinněji než Δ9-THC nebo (9S)-HHC¹⁴.

3.2 Psychologické a behaviorální účinky

Z farmakologického hlediska se zdají být akutní behaviorální a psychologické účinky HHC velmi podobné těm, které zažívají uživatelé konopí a dalších produktů Δ9-THC. Na druhou stranu formy požití, jako je vaping nebo gumové cukrovinky, mohou způsobit neočekávanou (psycho)toxicitu, která není typická pro konvenční produkty z konopí².

Byla provedena dotazníková studie, do které se zapojilo 109 uživatelů HHC. Zjištění naznačují, že uživatelé HHC užívají HHC relativně často, a to v průměru 10x do měsíce pro různé indikace, včetně úzkosti a bolesti. HHC po požití přináší uživateli více účinků, nejčastěji relaxaci a euforii. 17 % respondentů se setkalo s nežádoucími účinky. Bylo pozorováno několik rozdílů v hodnocení subjektivních účinků mezi pohlavími¹⁸.

3.3 Bezpečná a účinná farmakologie

Vzhledem k tomu, že výroba HHC nemusí být nutně v souladu se „správnými výrobními postupy“ označovanými jak SVP (v angličtině GMP), kontaminace buď zbytky po extrakci nebo syntetickými vedlejšími produkty by mohla představovat nepředvídaná rizika. Také mohou být přítomny stopy těžkých kovů pocházejících z katalyzátoru použitého pro hydrogenaci. Kromě toho může konopný extrakt po kyselé katalyzované cyklizaci obsahovat deriváty jiných kanabinoidů, které po finální hydrogenaci mohou obsahovat řadu dalších kanabinoidů. Mezi nimi jsou kanabigerol, tetrahydrokanabivarin a tetrahydrocannabiforol (THCP), příslušné 3-n-propyl a 3-n-heptyl homology THC a další. O derivátech těchto kanabinoidů a jejich hydrogenovaných forem je k dispozici pouze omezená vědecká literatura a jejich farmakologie nebo toxikologie není známa. Nedávné nálezy bioaktivního cis-Δ9-THC v konopí mohou také představovat další zdravotní riziko, ať už kvůli vlastním farmakologickým účinkům, nebo lékovým interakcím^{21, 22}. Protože tyto fyto-kanabinoidy a jejich transformované deriváty mohou být přítomny v konopných extraktech, které se používají jako suroviny pro výrobu HHC, je z bezpečnostního hlediska důležitá kompletní analytická charakterizace jakéhokoli produktu získaného z konopí².

3.4 Farmakokinetika

Farmakokinetika u lidí není zcela známa. Ovšem obecně kanabinoidy se akumulují v tukových tkáních a v proteinech krevní plazmy²³. Prioritou by mělo být zkoumání farmakokinetiky včetně metabolismu u lidí. V analytické toxikologické studii na lidských vzorcích, buňkách lidských jater (pHLS9) a potkaních vzorcích byl zkoumán metabolismus HHC. Bylo zjištěno, že celkově metabolismus HHC dobře odpovídá metabolismu Δ9-THC²⁴, který byl popsán dříve v literatuře^{21, 25}.

Z nedávné studie na dvou dobrovolnících byly identifikovány epimery HHC a metabolity po inhalaci pomocí vaporizéru a perorálním příjmu. Ve vzorcích moči byly nalezeny metabolity fáze II (glukuronidy) HHC a OH-HHC. Hlavní nalezený metabolit byl 4'-OH-HHC, další hlavní hydroxylovaný metabolit s postranním řetězcem nebylo možné jednoznačně identifikovat. Oba epimery 11-OH-HHC byly nalezeny ve značném množství. (8R,9R)-8-OH-HHC byl identifikován jako minoritní metabolit. (9S)-HHC byl nalezen po perorálním příjmu i po inhalaci HHC, psychoaktivní epimer (9R)-HHC byl nalezen pouze po inhalaci. Bylo detekováno několik dalších minoritních metabolitů, které nebyly strukturně identifikovány. Bylo zjištěno, že se hlavní metabolity diastereomerní směsi HHC v moči liší od příslušných hlavních metabolitů Δ9-THC (11-OH-Δ9-THC a 11-nor-9-karboxy- Δ9-THC). Dále bylo potvrzeno, že 11-nor-9-karboxy metabolity HHC jsou přítomny jako minoritní metabolity²⁶.

3.5 Toxikologie

Nedávná studie hodnotila cytotoxicitu přibližně 1:1 epimerní směsi HHC vůči lidským plicním fibroblastům a naneseným lidským hepatocytům. Zatímco potenciální cytotoxické účinky srovnatelné s pozitivní kontrolou byly pozorovány ve fibroblastovém testu při koncentracích nad 10 μM , v podstatě žádné hepatotoxické účinky nebyly pozorovány při koncentracích pod 50 μM . Kromě toho nebyla pozorována žádná mutagenita s metabolickou aktivací a bez metabolické aktivace až do koncentrace 100 μM ^{27, 28}.

Případy intoxikace dosud nebyly publikovány, a tudíž nebyl škodlivý potenciál HHC popsán. Pravděpodobně kvůli nedostatku účinných analytických metod k detekci HHC v biologických matricích²⁹. Nicméně z dosud nepublikovaných hlášení prostřednictvím toxikologických laboratoří je pravděpodobné, že nežádoucí účinky budou srovnatelné s intoxikací THC.

Otravy, některé i fatální byly hlášeny v případech předbalených jointů a konopných květů, které obsahují často různé směsi látek, a to především vysoce potentních plně syntetických kanabinoidů. Například ve Spojených státech byly hlášeny jointy infuzované koncentráty obsahující $\Delta^9\text{-THC}$ ³⁰. V Evropské unii byly hlášeny konopné květy obsahující nízké koncentrace THC obohacené o syntetické kanabinoidy. Nejčastěji detekovanými látkami byly MDMB-4enPINACA v roce 2020 a ADB-BUTINACA v roce 2021 (v osmi zemích). Výsledný produkt byl prodán nic netušícím osobám jako konopný květ. Použití bylo spojeno se značnou újmou na zdraví uživatelů, některé byly i fatální^{31, 32}.

3.6 Potenciál ke zneužívání a závislosti

Závislost a zneužívání HHC nebyly studovány. Během posledních pěti let je v Evropě zaznamenáváno poměrně vysoké rekreační užívání HHC. Afinita k receptoru CB1 naznačuje možný potenciál závislosti. Což potvrzuje i dotazníková studie z roku 2023, kde 20 % respondentů, kteří přestali užívat HHC, zaznamenalo nějaké abstinенční příznaky¹⁸.

4 Rozsah a vzorce užívání, dostupnost a potenciál pro šíření

4.1 Informace ze záchytů

HHC byl poprvé identifikován v Evropě v květnu 2022 Dánskou policií. Během osmiměsíčního období mezi květnem a prosincem 2022 byl přítomen v 70 % členských států EU. HHC se prodává jako „legální“ náhrada za konopí a produkty THC². V březnu 2023 pak byly hlášeny v pěti zemích Evropské unie dva další příbuzné polosyntetické kanabinoidy, HHC acetát a hexahydrokanabiforol³¹.

4.2 Informace ze shromážděných vzorků

Při zkoumání dovozu látky HHC a případně výrobků obsahujících HHC nebylo zaznamenáno, že by některý z dovozců uvedeného zboží deklaroval tuto látku. Náhodně bylo vybráno několik společností, které se specializují na prodej takového zboží, a bylo zjištěno, že tyto společnosti uvádějí v celních deklaracích obecnější popis, který nezahrnuje přímé uvedení složení výrobku (např. gumové cukrovinky ve tvaru kostek, cartridge pro vaporizéry, e-liquidy do vaporizačního pera, aromatické oleje). Není možné tedy jednoznačně zjistit, zda tyto výrobky obsahují látku HHC či nikoliv³³.

4.3 Informace z biologických vzorků

4.4 Informace z výzkumných studií

Zkušenosti s HHC byly mapovány v rámci celopopulační studie Národního výzkumu užívání návykových látek, který realizuje Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti ve spolupráci s agenturou MindBridge Consulting v pravidelných 4letých intervalech na reprezentativním vzorku populace ve věku 15 let a starších. Poslední vlna studie proběhla v roce 2023. Výzkumný soubor zahrnoval 3 850

respondentů, z nichž 51 % byly ženy. Sběr dat probíhal formou osobního dotazování (face-to-face, F2F) v náhodně vybraných domácnostech. Data byla vážena s ohledem na pohlaví a věk. Užití HHC někdy v životě uvedlo 1,9 % respondentů (2,9 % mužů a 1,0 % žen), v posledních 12 měsících to bylo 1,1 % (1,8 % mužů a 0,5 % žen) a v posledních 30 dnech 0,5 % respondentů (1,0 % mužů a 0,2 % žen).³⁴

V r. 2023 byly publikovány výsledky dotazníkové studie, do které se zapojilo 109 uživatelů HHC. Zjištění naznačují, že uživatelé HHC užívají HHC relativně často, a to v průměru 10x do měsíce pro různé indikace, včetně úzkosti a bolesti. HHC po požití přináší uživateli více účinků, nejčastěji relaxaci a euforii. 17 % respondentů se setkala s nežádoucími účinky. Bylo pozorováno několik rozdílů v hodnocení subjektivních účinků mezi pohlavími¹⁸.

5 Zdravotní rizika

5.1 Zdravotní rizika v souvislosti s akutní intoxikací

V současné době byla provedena pouze jedna studie, ze které vychází potencionální cytotoxicita (R/S)-HHC pro lidské plicní fibroblasty při koncentraci > 10 µM. V této studii bylo také zjištěno, že látka není cytotoxická na jaterní hepatocyty (toxická nebyla pozorována ani při 50 µM koncentraci).²⁸

Informace o zdravotních rizicích jsou dostupné z dat Toxikologického informačního střediska o konzultacích případů intoxikace HHC. První dotaz v souvislosti s intoxikací HHC byl zaznamenán dne 13. května 2022. Během roku 2022 bylo konzultováno 10 případů intoxikace, zatímco za rok 2023 (do 15. prosince 2023) bylo zaznamenáno 127 případů.

Informace o věku intoxikovaných osob byla dostupná u 132 jednotlivců. Průměrný věk byl 21 let, s mediánem 18 let. Nejmladší intoxikovaná osoba měla 2 roky, zatímco nejstarší 71 let. Ze 132 případů bylo 77 mužů a 57 žen, u 3 osob nebyla informace o pohlaví dostupná.

Ve 104 případech byla v záznamech uvedena pouze informace o intoxikaci HHC, v ostatních užila daná osoba kromě HHC také jiné látky s možným psychoaktivním účinkem (58 mužů, 46 žen). Nejčastěji uváděné příznaky intoxikace HHC zahrnovaly zvracení, tachykardii, spavost, třes, nevolnost, palpitace, úzkost a mydriázu – tabulka 1.

tabulka 1: Příznaky intoxikace HHC u případů konzultovaných s TIS v l. 2022 a 2023

Příznaky	Počet případů	Příznaky	Počet případů
zvracení	29	křeče	2
tachykardie	25	setřelá řeč	2
spavost	25	plačtivost	2
třes	21	strach	2
nevolnost	16	záškuby	2
palpitace	15	ataky pláče a vzteku	1
úzkost	15	bělavé skvrny v ústech	1
mydriáza	14	bolest břicha	1
halucinace	9	bradykardie	1
zmatenost	9	dezorientace	1
vertigo	7	dušnost	1
červené bělmo	5	euforie	1
hypertenze	5	excitace	1
neklid	5	hypokalemie	1
slabost	5	hyposaturace	1

Příznaky	Počet případů	Příznaky	Počet případů
zpomalení	5	hyperglykémie	1
agitovanost	4	nával myšlenek	1
bolest na hrudi	4	nepravidelný srdeční rytmus	1
prekolapsový stav	4	neschopnost chodit bez opory	1
sucho v ústech	4	pálení na prsou	1
tlak na hrudi	4	podchlazené končetiny	1
točení hlavy	4	průjem	1
hypotenze	3	psychotický stav	1
parestézie (brnění těla)	3	retence moči	1
pocení	3	rozostřené vidění	1
únava	3	sopor	1
útlum	3	trnutí úst	1
bezvědomí	2	žízeň	1
bolest hlavy	2	záchvaty smíchu	1
hyperventilace	2	zrelaxován	1

5.2 Zdravotní rizika v souvislosti s dlouhodobým užíváním

Nejsou známy. Zdravotní rizika mohou vycházet z formy užití HHC. Existuje riziko poškození plic v souvislosti s vapingem konopných produktů³⁵.

6 Sociální rizika

6.1 Rizika na individuální úrovni

6.2 Možné dopady na přímé sociální prostředí

6.3 Možné dopady na společnost jako celek

EMCDDA reagovalo na potencionální sociální rizika vyplývající z nového trhu HHC vypracováním technické zprávy za účelem zvýšení povědomí o této problematice. Zejména k podpoře práce širokého spektra odborníků z praxe a dalších odborníků, kteří pracují v analytických, klinických a forenzních laboratořích, systémech včasného varování, veřejném zdraví, zdravotní péči, vymáhání práva, hodnotitelů rizik, manažerů rizik atd.².

6.4 Společenské náklady

6.5 Možné dopady související s kulturním kontextem, například marginalizace

6.6 Možné odvolání na konkrétní skupiny obyvatel v rámci obecné populace

6.7 Zapojení zločineckých skupin do výroby, distribuce a obchodu

Informace o zapojení zločineckých skupin do výroby, distribuce a obchodu s HHC nejsou k dispozici. Vzhledem k legálnímu statutu této látky v ČR se předpokládá, že k takovému zapojení nedochází.

7 Další relevantní informace

7.1 Informace o restriktivních opatřeních

HHC je podle údajů v Evropské databázi nových drog, kterou pro účely systému včasného varování spravuje EMCDDA/EUDA, kontrolovanou látkou ve 12 zemích, jsou jimi: Belgie, Dánsko, Francie, Chorvatsko, Itálie, Kypr, Lotyšsko, Litva, Rakousko, Polsko, Finsko, Island. Ve 12 zemích nejsou

uplatňována v souvislosti s HHC žádná restriktivní opatření, mezi nimi: Česká republika, Německo, Estonsko, Irsko, Španělsko, Maďarsko, Malta, Nizozemsko, Portugalsko, Slovensko, Švédsko, Norsko.

Restriktivní omezení jsou diskutována v rámci EMCDDA/EUDA, které v prosinci 2022 zařadilo látku HHC na seznam intenzivně monitorovaných látek.

7.2 Možné medicínální využití

Kanabinoidy a to obzvláště CBD a Δ^9 -THC se dlouhodobě těší vzrůstající oblibě při léčbě celé řady onemocnění. Konkrétně léčebné konopí, konopné extrakty a Δ^9 -THC má v řadě zemí schválené léčebné indikace.³⁶ Značná nevýhoda Δ^9 -THC je však nízká stabilita a značné množství degradačních a oxidačních produktů. Oproti Δ^9 -THC má hydrogenovaná forma mnohem vyšší stabilitu a v budoucnu lze očekávat řadu úspěšných klinických studií a medicínální využití.

7.3 Odhad spotřeby

Za rok 2023, podle dostupných informací na základě osobní komunikace s ředitelem prodeje MC Nutraceuticals, největšího světového distributora kanabinoidů, je odhad spotřebovaného objemu HHC na území ČR 700 000 000 USD a zpracovaného objemu (spotřeba v ČR + export) okolo 4 000 000 000 USD. Což odpovídá 28 t spotřebovaného a 160 t zpracovaného objemu HHC (1 g HHC = 25 USD).

Doporučení postupu v případě HHC:

Vzhledem k dosud nepříliš probádané farmakologii je vhodné látku HHC podrobit přísné kontrole nebo zákazu přinejmenším v rámci dostupnosti nezletilým osobám. Vzhledem k afinitě HHC k CB1 receptoru je riziková intoxikace HHC především u dětí a mladistvých. V budoucnu je třeba počítat s pravděpodobným medicínálním využitím, což je třeba mít na zřeteli v rámci legislativních kontrolních opatření.

8 Reference

- (1) Adams, R.; Pease, D. C.; Cain, C. K.; Clark, J. H. Structure of cannabiniol. VI. Isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinol, a physiologically active product. Conversion of cannabidiol to cannabiniol. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2402. DOI: 10.1021/ja01866a040.
- (2) Ujváry, I.; Evans-Brown, M.; Gallegos, A.; Planchuelo, G.; de Moraes, J.; Christie, R.; Jorge, R.; Sedefov, R. Hexahydrocannabinol (HHC) and related substances. *EMCDDA* **2023**. DOI: 10.2810/852912.
- (3) Lee, Y. R.; Xia, L. Efficient one-pot synthetic approaches for cannabinoid analogues and their application to biologically interesting (-)-hexahydrocannabinol and (+)-hexahydrocannabinol. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (20), 3283-3287. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.03.075.
- (4) Lu, Z. G.; Sato, N.; Inoue, S.; Sato, K. Generation and intramolecular cycloaddition of o-quinonemethides in protic solvent. An efficient synthesis of (-)-trans-hexahydrocannabinol. *Chem. Lett.* **1992**, (7), 1237. DOI: 10.1246/cl.1992.1237.
- (5) Wang, T.; Burgess, J. P.; Reggio, P. H.; Seltzman, H. H. Mild generation of o-quinone methides, synthesis of (-)-hexahydrocannabinol and dihydrocannabidiol. *Synth. Commun.* **2000**, 30 (8), 1431-1435. DOI: 10.1080/00397910008087171.
- (6) Casiraghi, G.; Cornia, M.; Casnati, G.; Gasparri Fava, G.; Ferrari Belicchi, M. A one-step highly stereocontrolled synthesis of (-)- and (+)-hexahydrocannabinol and related compounds. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, (3), 271. DOI: 10.1039/c39860000271.
- (7) Docampo-Palacios, M. L.; Ramirez, G. A.; Tesfatsion, T. T.; Okhovat, A.; Pittiglio, M.; Ray, K. P.; Cruces, W. Saturated Cannabinoids: Update on Synthesis Strategies and Biological Studies of These Emerging Cannabinoid Analogs. *Molecules* **2023**, 28 (17), 6434. DOI: 10.3390/molecules28176434.

- (8) Webster, G. R. B.; Sarna, L. P.; Mechoulam, R. Conversion of CBD to Δ^8 -THC and Δ^9 -THC. US 2008.
- (9) Ujvary, I. Hexahydrocannabinol and closely related semi-synthetic cannabinoids: A comprehensive review. *Drug Test. Anal.* **2023**. DOI: 10.1002/dta.3519.
- (10) Derne, A.-S.; Pape, E.; Jouzeau, J.-Y.; Kolodziej, A.; Gambier, N.; Scala-Bertola, J. Immunological detection of hexahydrocannabinol (HHC) in oral fluid. *Drug Test. Anal.* **2023**. DOI: 10.1002/dta.3595.
- (11) Hofert, L.; Becker, S.; Dressler, J.; Baumann, S. Quantification of (9R)- and (9S)-hexahydrocannabinol (HHC) via GC-MS in serum/plasma samples from drivers suspected of cannabis consumption and immunological detection of HHC and related substances in serum, urine, and saliva. *Drug Test. Anal.* **2023**. DOI: 10.1002/dta.3570.
- (12) Kluziok, I. *Co je to HHC a jaké jsou jeho účinky?* eighty8, 2022. <https://www.eighty8.cz/co-je-to-hhc> (accessed 04. 01. 2024).
- (13) Casati, S.; Rota, P.; Bergamaschi, R. F.; Palmisano, E.; La Rocca, P.; Ravelli, A.; Angeli, I.; Minoli, M.; Roda, G.; Orioli, M. Hexahydrocannabinol on the Light Cannabis Market: The Latest "New" Entry. *Cannabis Cannabinoid Res* **2022**. DOI: 10.1089/can.2022.0253.
- (14) Durydivka, O.; Palivec, P.; Gazdarica, M.; Mackie, K.; Blahos, J.; Kuchar, M. Hexahydrocannabinol (HHC) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) driven activation of cannabinoid receptor 1 results in biased intracellular signaling *Sci. Rep.* **2024**, (v redakci).
- (15) Thapa, D.; Lee, J. S.; Heo, S.-W.; Lee, Y. R.; Kang, K. W.; Kwak, M.-K.; Choi, H. G.; Kim, J.-A. Novel hexahydrocannabinol analogs as potential anti-cancer agents inhibit cell proliferation and tumor angiogenesis. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 650 (1), 64–71. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.073.
- (16) Zou, S.; Kumar, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19 (3), 833/831. DOI: 10.3390/ijms19030833.
- (17) Ford, B. M.; Franks, L. N.; Tai, S.; Fantegrossi, W. E.; Stahl, E. L.; Berquist, M. D.; Cabanlong, C. V.; Wilson, C. D.; Penthalha, N. R.; Crooks, P. A.; et al. Characterization of structurally novel G protein biased CB1 agonists: Implications for drug development. *Pharmacol. Res.* **2017**, 125 (Part_B), 161–177. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.08.008.
- (18) Ferretti, M. L.; Gournay, L. R.; Bingaman, M. G.; Leen-Feldner, E. W. A Survey Study of Individuals Using Hexahydrocannabinol Cannabis Products: Use Patterns and Perceived Effects. *Cannabis Cannabinoid Res* **2023**. DOI: 10.1089/can.2023.0143.
- (19) Russo, F.; Vandelli, M. A.; Biagini, G.; Schmid, M.; Luongo, L.; Perrone, M.; Ricciardi, F.; Maione, S.; Lagana, A.; Capriotti, A. L.; et al. Synthesis and pharmacological activity of the epimers of hexahydrocannabinol (HHC). *Sci. Rep.* **2023**, 13 (1), 11061. DOI: 10.1038/s41598-023-38188-5.
- (20) Herkenham, M.; Lynn, A. B.; Johnson, M. R.; Melvin, L. S.; De Costa, B. R.; Rice, K. C. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci.* **1991**, 11 (2), 563. DOI: 10.1523/jneurosci.11-02-00563.1991.
- (21) Nasrin, S.; Watson, C. J. W.; Perez-Paramo, Y. X.; Lazarus, P. Cannabinoid metabolites as inhibitors of major hepatic CYP450 enzymes, with implications for cannabis-drug interactions. *Drug Metab. Dispos.* **2021**, 49 (12), 1070–1080. DOI: 10.1124/dmd.121.000442.
- (22) Lopera, V.; Rodriguez, A.; Amariles, P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2022**, 11 (5), 1154. DOI: 10.3390/jcm11051154.
- (23) Schwilke, E. W.; Schwöpe, D. M.; Karschner, E. L.; Lowe, R. H.; Darwin, W. D.; Kelly, D. L.; Goodwin, R. S.; Gorelick, D. A.; Huestis, M. A. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), 11-Hydroxy-THC, and 11-Nor-9-carboxy-THC Plasma Pharmacokinetics during and after Continuous High-Dose Oral THC. *Clinical Chemistry* **2009**, 55 (12), 2180–2189. DOI: 10.1373/clinchem.2008.122119 (accessed 1/4/2024).
- (24) Manier, S. K.; Valdiviezo, J. A.; Vollmer, A. C.; Eckstein, N.; Meyer, M. R. Analytical toxicology of the semi-synthetic cannabinoid hexahydrocannabinol studied in human samples, pooled human liver S9 fraction, rat samples, and drug product using HPLC-HRMS/MS. *J Anal Toxicol* **2023**. DOI: 10.1093/jat/bkad079.
- (25) Grotenhermen, F. Clinical pharmacokinetics of cannabinoids. *J. Cannabis Ther.* **2003**, 3 (1), 3–51. DOI: 10.1300/j175v03n01_02.

- (26) Schirmer, W.; Auwarter, V.; Kaudewitz, J.; Schurch, S.; Weinmann, W. Identification of human hexahydrocannabinol metabolites in urine. *Eur. J. Mass Spectrom.* **2023**, 29 (5-6), 326-337. DOI: 10.1177/14690667231200139.
- (27) Collins, A.; Ramirez, G.; Tesfatsion, T.; Ray, K. P.; Caudill, S.; Cruces, W. Synthesis and Characterization of the Diastereomers of HHC and H4CBD. *Nat. Prod. Commun.* **2023**, 18 (3), 1934578X231158910. DOI: 10.1177/1934578x231158910.
- (28) Collins, A. C.; Tesfatsion, T. T.; Ramirez, G. A.; Ray, K. P.; Cruces, W. Nonclinical In Vitro Safety Assesment Summary of Hemp Derived (R/S)-Hexahydrocannabinol ((R/S)HHC). *ND (preprint)* **2022**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2299264/v1.
- (29) Graziano, S.; Vari, M. R.; Pichini, S.; Busardo, F. P.; Cassano, T.; Di Trana, A. Hexahydrocannabinol Pharmacology, Toxicology, and Analysis: The First Evidence for a Recent New Psychoactive Substance. *Curr. Neuropharmacol.* **2023**, 21 (12), 2424-2430. DOI: 10.2174/1570159x21666230623104624.
- (30) Doonan, S. M.; McKenna, D.; Johnson, J. K. A Baseline Review and Assessment of the Massachusetts Adult-Use Cannabis Industry - A Report to the Massachusetts Legislature *Boston, MA, USA: Massachusetts Cannabis Control Commision* **2020**.
- (31) UNODC. *World drug report 2023*; United Nations publication, 2023.
- (32) EMCDDA. European Drug Report 2021: Trends and Developments. **2021**.
- (33) Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti; Celní protidrogová jednotka. Dovoz HHC. Nepublikovaná data. Nepublikováno: 2023.
- (34) Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti; MindBridge Consulting. *Národní výzkum užívání návykových látek 2023. Nepublikované výsledky*; Nepublikováno, 2023.
- (35) Meehan-Atrash, J.; Rahman, I. Cannabis Vaping: Existing and Emerging Modalities, Chemistry, and Pulmonary Toxicology. *Chem. Res. Toxicol.* **2021**, 34 (10), 2169-2179. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.1c00290.
- (36) Baratta, F.; Pignata, I.; Ravetto Enri, L.; Brusa, P. Cannabis for Medical Use: Analysis of Recent Clinical Trials in View of Current Legislation. *Front Pharmacol* **2022**, 13, 888903. DOI: 10.3389/fphar.2022.888903 From NLM PubMed-not-MEDLINE.