



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu
životne sredine



INTERAKCIJE U VODENIM RASTVORIMA ODABRANIH PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Vanr. prof. dr Sanja Belić

Kandidat:

Marija Petrin Miličević

Novi Sad, 2022. godine

Zahvalnica

Ova doktorska disertacija urađena je na Katedri za analitičku hemiju, Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Ova disertacija je finansijski podržana od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije kroz republički projekat Inovacije forenzičkih metoda i njihova primena – TR 34019.

Izradu ove doktorske disertacije omogućio je pre svih *prof. dr Slobodan Gadžurić* koji je u meni prepoznao potencijal koga u potpunosti nisam bila svesna i koji je i kreirao početnu ideju za ovu disertaciju. Hvala Vam profesore što ste uvek imali strpljenja i razumevanja, što ste znali da kažete prave reči u pravom trenutku koje su uvek davale snagu za dalje. Hvala Vam što i dalje bezrezervno verujete u moć nauke da kreira čaroliju i što ste uvek bili spremni da iskoračite ispred svih.

Zahvaljujem se mojoj mentorki, *prof. dr Sanji Belić* na vođstvu i podršci kroz ceo proces stvaranja ove disertacije i na ogromnom razumevanju. Hvala Vam što ste uvek bili pozitivni i što je svaki eksperimentalni poduhvat bio dodatno podržan i ojačan našim smehom. Iznad svega hvala Vam što ste uvek bili prvo čovek, pa onda profesor i mentor.

Zahvaljujem se *prof. dr Milanu Vranešu* na saradnji i stručnosti kao i na izuzetnim savetima i pomoći prilikom izrade ove disertacije.

Veliko hvala *dr Snežani Papović* na neprocenjivim praktičnim savetima prilikom eksperimentalne izrade ovog rada. Hvala za dobro raspoloženje i kreativnu energiju koja je uvek bila prisutna tokom eksperimentalnog rada u laboratoriji.

Hvala *dr Maji Đurendić Brenesel* na praktičnim savetima i razgovorima prilikom izrade ove teze.

Hvala *dr Nenadu Jankoviću* na pomoći u vezi računarskih simulacija koje su korišćene u ovoj tezi, kao i za korekcije i savete u vezi dobijenih rezultata simulacija.

Hvala *dr Nataši Radosavljević Stevanović*, načelnici laboratorije za fizičko-hemijska i toksikološka ispitivanja Nacionalnog centra za kriminalističku forenziku, Ministarstva unutrašnjih poslova Republike Srbije na pozajmljenim psihoaktivnim supstancama koje su korišćene u eksperimentalnom radu u ovoj tezi.

Zahvaljujem se i *prof. dr Mirjani Popsavin* na karakterizaciji korišćenih psihoaktivnih supstanci.

Zahvaljujem se i *dr Jovani Panić* i *dr Aleksandru Totu* na ljubaznosti i pomoći oko računarskih simulacija i na savetima u vezi problematike vezane za fizičko-hemijsku karakterizaciju jedinjenja.

Hvala mojim dragim prijateljicama *Ivani Rajšić* i *Biljani Bala* i nekadašnjim koleginicama na deset filmskih godina u novosadskoj laboratoriji Nacionalnog centra za kriminalističku forenziku, bez ovog iskustva, ne bi bilo ni ove teze i na velikoj veri i podršci u najtežim životnim trenucima.

Hvala mojim prijateljicama *Jeleni* i *Maji* što su me uvek bodrile i bile tu da me uteše kada nešto nije išlo po planu.

Disertaciju posvećujem mojim roditeljima, tati *Branislavu* i mami *Radmili*, jer bez njihove vere, podrške i ljubavi ova disertacija ne bi nikada bila završena i od srca je poklanjam mom suprugu *Pavau* i sinu *Luki* da mu bude inspiracija za večitu veru u bolje sutra.

Marija

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Марија Петрин Миличевић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	др Сања Белић, ванредни професор, Природно-математички факултет
Наслов рада:	Интеракције у воденим растворима одабраних психоактивних супстанци
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 149 Поглавља 8 Референци 132 Табела 33 Слика 67 Графикона 0 Прилога 1
Научна област:	Хемија
Ужа научна област (научна дисциплина):	Форензичка хемија
Кључне речи / предметна одредница:	психоактивне супстанце, прекурсори, волуметријске особине, вискозност, молекуларна динамика
Резиме на језику рада:	Циљ ове докторске дисертације је разумевања терапијског потенцијала, токсиколошког аспекта и форензичких специфичности одабраних психоактивних супстанци и прекурсора. Резултати добијени вискозиметријским и волуметријским испитивањима и рачунарским техникама коришћени су у карактеризацију интеракција између испитиваних супстанци и одабраних растварача, а које су од изузетне важности за транспорт и биорасположивост у организму.
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	06.12.2018. (Сенат 27.12.2018.)
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Др Милан Вранеш, ванредни професор УНС ПМФ у Новом Саду Члан: Др Слободан Гацурић, редовни професор УНС ПМФ у Новом Саду Члан: Др Снежана Паповић, доцент УНС ПМФ у Новом Саду Члан: Др Маја Ђурендић Бренесел, научни сарадник, Центар за судску медицину, токсикологију и молекуларну генетику, КЦВ у Новом Саду Члан: Др Ненад Јанковић, виши научни сарадник Универзитета у Крагујевцу, Института за информационе технологије
Напомена:	

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OR CENTER**

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Marija Petrin Miličević
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	PhD Sanja Belić, Associate Professor
Thesis title:	Interactions of chosen psychoactive substances in water
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 149 Chapters 8 References 132 Tables 33 Illustrations 67 Graphs 0 Appendices 1
Scientific field:	Chemistry
Scientific subfield (scientific discipline):	Forensic chemistry
Subject, Key words:	psychoactive substances, precursors, volumetric properties, viscosity, molecular dynamics
Abstract in English language:	The aim of this doctoral dissertation is to study and to understand therapeutic potential and toxicological aspects of chosen psychoactive substances through experimental measurements of density and viscosity of these compounds. The data obtained in this thesis from the volumetric and viscosimetric measurements together with computational simulations and molecular docking are also improving forensic understanding of these psychoactive compounds whose popularity continuously elevate among the consumers.
Accepted on Scientific Board on:	06.12.2018. (Senat 27.12.2018.)
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Dr Milan Vraneš, Associate Professor, Faculty of Science, Novi Sad Member: Dr Slobodan Gadžurić, Full Professor, Faculty of Science, Novi Sad Member: Dr Snežana Papović, Assistant Professor, Faculty of Science, Novi

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>Sad</p> <p>Member: Dr Maja Đurendić Brenesel, Reserch Associate, Center for Forensic Medicine, Toxicology and Molecular Genetics, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad</p> <p>Member: Dr Nenad Janković, Senior Reserch Associate, The Institute of Information Technology, Kragujevac</p>
Note:	

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Cilj rada i predmet istraživanja	2
2. TEORIJSKI DEO	4
2.1. Definisane pojmove “psihaktivne supstance” i “psihaktivne kontrolisane supstance”	4
2.2.1. Podela PS na osnovu porekla	7
2.2. Amfetamin	7
2.2.1. Sintetski analozi amfetamina	9
2.2.2. Metamfetamin	9
2.2.3. Sinteza metamfetamina	10
2.2.4. Sinteza aktivnog izomera S-metamfetamina	11
2.2.5. Sinteza racemske smeše metamfetamina	13
2.2.6. Nečistoće koje nastaju prilikom sinteze i značaj njihovog profilisanja	14
2.2.7. Mehanizam delovanja metamfetamina	15
2.2.8. Mehanizam delovanja sintetičkih psihaktivnih supstanci	16
2.2.9. Metabolizam metamfetamina	17
2.2.10. Štetni efekti metamfetamina i lečenje	18
2.2.11. Terapeutski potencijal metamfetamina	19
2.3. 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA)	20
2.3.1. Sinteza MDMA	23
2.3.2. Sinteza iz safrola	23
2.3.3. Sinteza iz piperonala	24
2.3.4. Nečistoće u sintezi MDMA	26
2.3.5. Mehanizam delovanja MDMA	26
2.3.6. Metabolizam MDMA	27
2.3.7. Štetni efekti MDMA	28
2.3.8. Adulteranti i punioci tipični za MDMA	29
2.3.9. Zloupotreba i terapijski potencijal MDMA	29
2.4. Sintetski analozi katinona	35
2.4.1. <i>N</i> -etilpentilon	40
2.4.2. Mehanizam delovanja i efekti <i>N</i> -etilpentilona	41
2.4.2. Metabolizam <i>N</i> -etilpentilona	42
2.5. Prekursori	44
2.5.1. Efedrin	45
2.5.2. Fenilsirćetna kiselina	46
2.6. Interakcije jonskih jedinjenja sa vodom	48
2.6.1. Struktura vode	48
2.6.2. Uticaj jona na strukturu vode	49
2.6.3. Uticaj solvatacije jona na entropiju sistema i funkciju biomolekula	53

2.6.4. Idealni rastvori i realni rastvori	54
2.6.5. Parcijalne molarne veličine	55
2.6.6. Parcijalne molarne zapremine	57
2.6.7. Prividna molarna zapremina	58
3. EKSPERIMENTALNI DEO	60
3.1. Hemikalije	61
3.2. Aparatura, pribor i softveri	61
3.3. Merenje gustine	62
3.4. Merenje viskoznosti	65
3.5. Snimanje IR i NMR spektara	67
3.6. Računarske simulacije	68
4. REZULTATI I DISKUSIJA	70
4.1. Fizičko-hemijska karakterizacija vodenih dvokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora	70
4.1.1. Volumetrijska svojstva dvokomponentnih vodenih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora	70
4.1.2. Viskoznosti dvokomponentnih vodenih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora	79
4.1.3. Računarske simulacije dvokomponentnih vodenih sistema MDMA-HCl i N-etilpentilona	82
4.1.3.1. Računarske simulacije dvokomponentnog vodenog sistema MDMA-HCl	83
4.1.3.1.1 Postavka računarske simulacije	83
4.1.3.1.2 Rezultati računarskih simulacija	83
4.1.3.2 Računarske simulacije dvokomponentnog vodenog sistema N-etilpentilona	85
4.1.3.2.1 Postavka računarske simulacije	85
4.1.3.2.2 Rezultati računarskih simulacija	86
4.1.4 Hidratacioni brojevi dvokomponentnih vodenih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora	88
4.2. Fizičko-hemijska karakterizacija trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora u rastvoru D-laktoze i ksilitola	91
4.2.1 Volumetrijska svojstva trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora u rastvoru D-laktoze i ksilitola	91
4.2.2 Viskoznosti trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora u rastvoru D-laktoze i ksilitola	99
4.3. Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnih i trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora	103

4.3.1. Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnog vodenog sistema MDMA-HCl sa trokomponentnim sistemom MDMA-HCl sa D-laktozom	103
4.3.2 Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnog vodenog sistema efedrin-HCl sa trokomponentnim sistemima efedrin-HCl sa D-laktozom i ksilitolom	106
4.3.3 Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnog vodenog sistema tiramin-HCl sa trokomponentnih sistema tiramin-HCl sa D-laktozom i ksilitolom	109
4.3.4 Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika trokomponentnih sistema tiramin-HCl u rastvorima D-laktoze različitih molalnosti	111
4.3.5 Prividna specifična molarna zapremina i ukus ispitivanih dvokomponentnih vodenih sistema i trokomponentnih sistema sa D-laktozom i ksilitolom odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora	114
5. IZVOD	117
6. SUMMARY	118
7. LITERATURA	119
8. PRILOG	129
BIOGRAFIJA	149

1. UVOD

Kada se pomenu psihoaktivne supstance (PS) uvek se najpre pomisli na njihovu zloupotrebu. Ipak, pojedine PS poseduju izvanredan terapijski potencijal koji je decenijama bio zapostavljen usled borbe sa predrasudama i strogim propisima. Zabrane korišćenja ovih PS u medicinske svrhe imala je jako malo uticaja na zloupotrebu istih, ali je zaustavila istraživanja koja su u datom trenutku ukazivala na pozitivne rezultate u kliničkom tretmanu poremećaja kao što su anksioznost, depresija i post-traumatski stresni poremećaj (PTSD). Interesovanje za ovaj potencijal PS kao što su 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA), psilocibin, *N,N*-dimetiltriptamin (DMT), dietilamid lisergične kiseline (LSD), ketamin, metamfetamin, kanabis i ibogain se ponovo javilo u poslednjih desetak godina. Pojedine nove studije ponovo su ukazale na veliku efikasnost ovih PS u lečenju gore navedenih poremećaja kao i u tretiranju zavisnosti od alkohola, poremećaja ishrane i drugih psiholoških/psihijatrijskih poremećaja i time pokrenule novi talas prekliničkih i kliničkih istraživanja vezanih za medicinsku primenu ovih PS [1].

Druga velika promena koja se desila vezano za PS je detekcija više od devetstotina pedeset novih psihoaktivnih supstanci (NPS) do decembra 2019. godine koja je potpuno izmenila sliku i trendove globalnog ilegalnog tržišta PS [2].

Ova promena je povezana sa tendencijom NPS da zamene klasične PS i oponašaju njihovo dejstvo. Grupa ovih jedinjenja poznata je i pod nazivima “dizajnerske droge”, “soli za kupanje”, “hemikalije za istraživanje” i često nose oznaku da „nisu za ljudsku upotrebu“. Dizajnerske droge se sintetišu uvođenjem malih modifikacija u strukturu klasičnih psihoaktivnih kontrolisanih supstanci (PKS) kako bi se izbegla trenutno važeća zakonska regulativa, a oponašalo dejstvo istih [3-9].

Pojava NPS i veliki porast u konzumaciji klasičnih sintetičkih PKS amfetaminskog tipa uticala je i na tržište prekursora kao što su efedrin i fenilsirćetna kiselina. Ilegalna tržišta klasičnih PS, dizajnerskih droga i prekursora međusobno su povezana i svaka promena na jednom od ova tri tržišta izaziva odgovarajuće reakcije u preostala dva [10].

Hromatografske metoda kao što su gasna hromatografija sa masenom detekcijom (GC-MS), gasna hromatografija (GC) i tečna hromatografija visokog pritiska (HPLC) su osnovne i ključne tehnike za forenzičnu analizu i profajling PS i prekursora. Ove metode ne daju podatke vezane za fizičko-hemijske osobine ovih supstanci u rastvorima, posebno vodenim sistemima, a ove osobine imaju ogroman uticaj na bioraspoloživost u ljudskom

organizmu koji je sačinjen od 70 % vode. Iz ovog razloga javilo se interesovanja za eksperimentalno ispitivanje volumetrijskih i viskozimetrijskih osobina PS i prekursora koja zajedno sa kompjuterskim simulacijama i molekulskim dokingom kao i pojedinim spektrofotometrijska merenjima omogućavaju uvid i razumevanje interakcija na nivou rastvora, a ujedno i njihov uticaj na bioraspoloživost i transport PS u ljudskom organizmu.

1.1 Cilj rada i predmet istraživanja

Primarni cilj ove teze biće ispitivanje interakcija odabranih PS (3,4-metilendioksimetamfetamina hidrohlorida (MDMA-HCl), metamfetamin hidrohlorida (metamfetamin-HCl) i *N*-etilpentilona kao i odabranih prekursora efedrin hidrohlorida (efedrin-HCl), fenilsirćetne kiseline i primarnog amina tiramin hidrohlorida (tiramin-HCl) sa vodom i sa rastvorima 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze i 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola. Interakcije će biti proučavane na osnovu izračunatih volumetrijskih i viskozimetrijskih parametara iz eksperimentalno određenih vrednosti gustina i viskoznosti u odabranom temperaturnom intervalu i opsegu molalитета ispitivanih supstanci.

Prvi deo eksperimentalnog rada biće posvećen fizičko-hemijskoj karakterizaciji vodenih rastvora. Biće izmerene gustine i viskoznosti u celom u opsegu molalитета od oko $m = (0,05 - 0,5)$ mol·kg⁻¹ i u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15)$ K za sisteme MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, *N*-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin-HCl + voda.

U drugom delu eksperimentalnog rada ispitiće se volumetrijski i viskozimetrijski parametri trokomponentnih sistema sa rastvorom 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze i 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola u opsegu molalитета od oko $m = (0,05 - 0,5)$ mol·kg⁻¹ i u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15)$ K za sisteme MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola. Takođe, ispitićan je i sistem tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza u gore navedenom opsegu molalитета i temperature.

Treći deo teze obuhvata poređenje izračunatih volumetrijskih i viskozimetrijskih parametara navedenih ispitivanih sistema, kao i karakterizaciju različitih tipova interakcija koje se javljaju između komponenata smeša u binarnim vodenim sistemima i u dvo- i trokomponentnim sistemima sa rastvorima 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze i 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola. Pojedina spektrofotometrijska merenja u kombinaciji sa kompjuterskim simulacijama i molekulskim dokingom sprovedeće se za ispitivani sistem *N*-etilpentilon + voda, a za

ispitivane sisteme MDMA-HCl + voda i MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza biće urađene odgovarajuće kompjuterske simulacije i molekularni doking.

Literaturnih podataka o interakcijama MDMA-HCl, metamfetamin-HCl, *N*-etilpentilona, efedrin-HCl, fenilsirćetne kiseline i tiramin-HCl sa vodom i sa 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze i 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola nema, a od izuzetne su važnosti zbog njihovog uticaja na transport i bioraspodjeljivost.

Biće razmotren i uticaj interakcija na ukus sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, *N*-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, tiramin-HCl + voda, MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + mol·kg⁻¹ ksilitola i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol.

Volumetrijski i viskozimetrijski podaci dobijeni u okviru ove teze za sve ispitivane sisteme, kao i opisane interakcije u njima su ovde po prvi put detaljno dokumentovani.

2. TEORIJSKI DEO

2.1. Definisane pojmove “psihoaktivne supstance” i “psihoaktivne kontrolisane supstance”

PS se najgrublje mogu podeliti na kontrolisane i tzv. „nekontrolisane“ PS. Kontrolisane PS (PKS) su supstance čije je posedovanje, proizvodnja, prodaja, omogućavanje uživanja, trgovina i transport kao i bilo koji drugi vid aktivnosti koji uključuje ove supstance, a da to nije opravdana medicinska/naučna svrha, regulisano zakonskim okvirima svake zemlje. U Republici Srbiji (RS) je ta regulativa vezana za PKS data Zakonikom o krivičnom postupku (ZKP) i Zakonom o PKS u čiji sastav ulazi i Spisak zabranjenih PS [11-13].

Glavni dokumenti po kojima su Liste evropskih zemalja kreirane su tri konvencije Ujedinjenih Nacija (UN), a to su Konvencija UN o opojnim drogama (UN61), Konvencija UN o psihotropnim supstancama (UN71) i Konvencija UN o suzbijanju ilegalne trgovine i transporta opojnih droga, psihotropnih supstanci i prekursora (UN88) [14-16]. Termin PS objedinjuje odnosno predstavlja zajednički opojne droge i psihotropne supstance. U okviru ovih konvencija PS se mogu uopšteno podeliti na četiri kategorije/stepena i to su:

-Prva grupa: supstance koje nemaju gotovo nikakvu upotrebu u medicinske ili terapijske svrhe, predstavljaju najopasnije supstance koje služe samo za zloupotrebu;

-Druga grupa: supstance koje se široko zloupotrebljavaju, ali poseduju i vrlo mali medicinsko/terapijski potencijal;

-Treća grupa: supstance koje imaju srednji ili visoki terapijski potencijal ali ujedno i visoki potencijal za zloupotrebljavanje. To su u suštini lekovi koji se kao što su npr. barbiturati i buprenorfin;

-Četvrta grupa: supstance sa izuzetno visokim terapijskim potencijalom, koriste se kao lekovi i imaju mali potencijal za zloupotrebu (npr. lekovi iz grupe benzodiazepina, analgetici itd) [17].

Ova klasifikacija predstavlja generalne smernice za razvrstavanje supstanci po odgovarajućim grupama u okviru Spiska zabranjenih PS. RS kao i veliki broj evropskih zemalja u okviru svojih Zakona o proizvodnji, posedovanju i prometu PS formira navedene Spiskove/Liste u kojima je svaka zabranjena PS eksplicitno pojedinačno navedena. U Republici Srbiji PS se razvrstane i pojedinačno navedene na sedam Listi odnosno sedam grupa koje čine Spisak PKS [12]:

- Lista 1: Opojne droge koje se koriste u terapijske i naučnoistraživačke svrhe;
- Lista 2: Opojne droge koje mogu prouzrokovati oštećenje zdravlja ljudi;
- Lista 3: Preparati koji sadrže opojne droge, a koriste se u terapijske svrhe;
- Lista 4: Psihotropne supstance koje mogu prouzrokovati teško oštećenje zdravlja ljudi;
- Lista 5: Psihotropne supstance koje se koriste u ograničene terapijske i naučnoistraživačke svrhe;
- Lista 6: Psihotropne supstance koje se koriste u terapijske i naučnoistraživačke svrhe;
- Lista 7: Psihotropne supstance koje se koriste u terapijske i naučnoistraživačke svrhe.

NPS su u RS svrstane na Listu 4, a njihova pojava i fenomen je usloвила kreiranje jedinstvenog pan-evropskog sistema za rapidnu i brzu detekciju NPS (eng. *EU Early Warning System on New Psychoactive Substances-EWS*). Evropski Centar za monitoring droga i zavisnosti (EMCDDA) u saradnji sa *Europol*-om je odgovoran za prva dva koraka u ovom sistemu, a njih čine rano obaveštavanje i procena rizika vezana za ugrožavanje javnog i socijalnog zdravlja, dok je Evropska Komisija odgovorna za predlaganje kontrolnih mera. Ovaj pan-evropski sistem postoji od 1997. godine i čine ga dvadesetdevet nacionalnih ranih sistema od kojih je jedan i srpski sistem [18].

Kao odgovor na globalni fenomen NPS zemlje kao što su Sjedinjenje Američke Države (SAD), Australija, Novi Zeland, Kanada, Litvanija i Norveška formirale su liste tzv. „analognog pristupa“. Na ovaj način se kontrolišu PS iako one nisu eksplicitno pojedinačno navedene na odgovarajućoj Listi pozivajući se na koncept „hemijske sličnosti“ sa supstancom koja je već kontrolisana, odnosno koja se već nalazi na odgovarajućoj Listi. Zemlje u kojima se primenjuje ovaj „sistem analoga“ imaju svaka svoj pristup u smislu kako se analozi definišu i interpretiraju i ujedno koje su sankcije povezane sa njima [19].

Takođe, zbog izuzetno brzog rasta u broju modifikacija pojedinih NPS, gde se posebno izdvaja grupa sintetičkih kanabinoida kao odgovor na ovu problematiku javio se tzv. „neurohemijski pristup“. U osnovi ovakvog vida kontrole PS je efekat koji ove supstance izazivaju na moždane ćelije. Ovaj pristup se znatno razlikuje od principa generičke kontrole gde se PS razvrstavaju pojedinačno svaka za sebe na osnovu specifične hemijske strukture. „Neurohemijski pristup“ trenutno je uveden samo u SAD i Luksemburgu. Sintetički kanabinoidi i njihove modifikacije koje na ilegalno tržište stižu ogromnom brzinom predstavljaju veliku grupu NPS koje su „dizajnirane“ da oponašaju delovanje aktivne komponente delta-9-THC iz „klasičnog“ *Cannabis*-a. Delta-9-THC deluje na specifične receptore u mozgu i to su receptori CB1 i CB2, gde je CB1 dominantan i njegova aktivacija

molekulom delta-9-THC rezultira karakterističnim psihoaktivnim efektima *Cannabis*-a. Delovanje sintetičkih kanabinoida na CB1 receptor u smislu aktivacije je merljivo i pokazuje količinu sintetičkog kanabinoida koja je potrebna za izazivanje psihoaktivnog efekta. Što je ova vrednost manja, manja je i količina sintetičkog kanabinoida koja je potrebna za izazivanje psihoaktivnog efekta, odnosno što je manja količina to je sintetički kanabinoid potentniji tj. opasniji po zdravlje konzumenta [19-21].

2.1.1. Podela PS na osnovu porekla

Generalno se PS na osnovu svog porekla mogu podeliti na:

-„potpuno“ prirodne kao što su to na primer biljka *Cannabis* i „magične pečurke“ (aktivna komponenta im je psilocibin koji se ingestijom prevodi u psilocin);

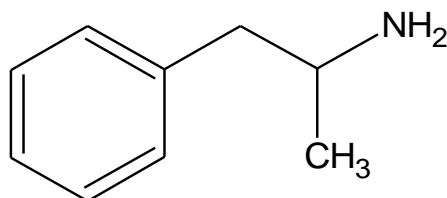
-polusintetske PS kod kojih se početni prekursor dobijen iz odgovarajućeg biljnog materijala određenim sintetskim postupcima prevodi u krajni proizvod kao što su heroin i kokain;

-sintetske PS koje se u potpunosti dobijaju odnosno sintetišu iz odgovarajućih hemijskih prekursora, kao što su amfetamini i NPS [17] .

Sintetske PS i NPS preuzele su jednu od vodećih uloga na ilegalnom tržištu i time potpuno promenile njegovu sliku gde su ranije potpuno dominirale klasične PS poput opijata i *Cannabis*-a. Sintetske PS zajedno sa NPS odnosno „dizajnerskim drogama“ predstavljaju rastući globalni fenomen današnjice koji zahteva konstantnu međunarodnu saradnju radi njihove brze i pravovremene detekcije usled njihovog izrazito velikog potencijala za ugrožavanje javnog zdravlja. Saradnja podrazumeva i brzo dodavanje na odgovarajuće Liste PS što ujedno dovodi i do i sprečavanja proizvodnje i krijumčarenja.

2.2. Amfetamin

Amfetamin spada u grupu klasičnih kontrolisanih PS čija ilegalna proizvodnja i dalje godinama ne jenjava. Prema hemijskoj strukturi, amfetamin je 1-fenilpropan-2-amin (Slika 2.1) [17,22].



Slika 2.1. Struktura amfetamina

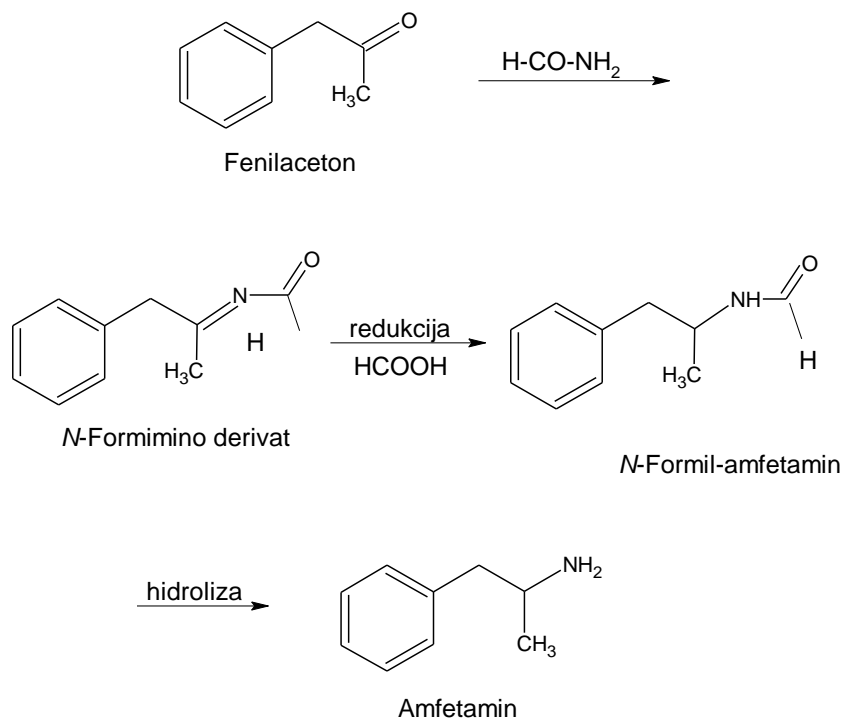
Amfetamin je glavni predstavnik stimulansa centralnog nervnog sistema (CNS) i otkriven pre više od 100 godina i na početku je bio korišten za lečenje depresije, poremećaja ponašanja, stresa i povišene temperature i prehlade. U slobodnoj prodaji se mogao naći do 1939. godine, a danas se terapijski potencijal amfetamina, pod strogo kontrolisanim uslovima, primenjuje u lečenju narkolepsije i deficita pažnje i poremećaja hiperaktivnosti kod dece i odraslih i vrlo retko i u tretmanu gojaznosti. Amfetamin je molekul sa hiralinim centrom, te se javlja kao *d*- i *l*- enantiomer, od kojih je *d*-amfetamin potentniji [23,24].

Terapijski potencijal amfetamina i njegovih derivata, se koristi vrlo kontrolisano zbog njegovog ujedno velikog potencijala za formiranje navike odnosno zavisnosti. Generalno stimulansi ubrzavaju prenošenje signala od mozga do svih delova tela i to je njihova glavna osobina koja je prepoznata i zbog koje je i počela njihova zloupotreba.

Amfetamin je najčešće sintetisana supstanca u ilegalnim laboratorijama [22] i postoji više načina proizvodnje ali svi se mogu podeliti na dva dela: u prvom se proizvodi benzil metil keton (BMK), a u drugom koraku se iz njega dobija amfetamin. BMK se proizvodi na razne načine, a postoji mnogo različitih postupaka proizvodnje amfetamina iz BMK i oni se generalno razlikuju po tome koja se supstanca koristi kao izvor azota za uvođenje amino grupe i po redukcionom sredstvu koje se tom prilikom koristi. Sve ilegalne laboratorije moraju same da sintetišu BMK pošto se on ne nalazi u slobodnoj prodaji. BMK je glavni prekursor za dobijanje amfetamina i svrstan je u Tabelu I konvencije UN88. Shodno tome, nalazi se i na odgovarajućim listama prekursora evropskih i drugih zemalja [17].

Najčešće korišćen ilegalan sintetski put za dobijanje amfetamina je *Leuckart*-ov koja polazi od BMK i formamida (Slika 2.2) [17].

Polazne komponente u *Leuckart*-ovoj sintezi amfetamina su fenilaceton i formamid. Prvi korak u reakciji je formiranje *N*-formilimino derivata koji se zatim redukuje mravljom kiselinom do *N*-formil-amfetamina. U ovoj reakciji mravlja kiselina se ponaša kao redukciono sredstvo. Pretpostavlja se da se ova kiselina razlaže do ugljenik (IV)-oksida i vodonika. Mnogo ređe, u ilegalnim laboratorijama koriste se i jednostavnije reakcije koje koriste fenilaceton, amonijak ili amonijum-acetat, natrijum-borhidrid (NaBH_4) ili natrijum-cijanoborhidrid (NaBH_3CN), kao i stereoselektivna metoda redukcije odgovarajućih diastereoizomera norefedrina i pseudoefedrina. Norefedrin i pseudoefedrin se takođe nalaze u Tabeli I konvencije UN88 i na odgovarajućim listama prekursora evropskih i drugih zemalja. [17,25].



Slika 2.2. *Leuckart*-ova sinteza amfetamina

Ilegalne laboratorije same proizvode BMK i dve najčešće metode za njegovo dobijanje su one koje polaze od fenilsirćetne kiseline i acetanhidrida i ona koja polazi od benzilcijanida. Zbog izuzetno stroge internacionalne kontrole samog BMK i supstanci koje su uključene u ove klasične procese sinteze na ilegalnom tržištu su otežane. Postoji niz alternativnih sinteza za dobijanje BMK iz supstanci kao što su: metil fenilacetat, BMK metil glicidat i alfa-fenilacetonitril (APAAN) [10,17,26].

Po ilegalnoj proizvodnji amfetamina u Evropi prednjače Holandija i Belgija, a prate ih i zemlje bivšeg Istočnog bloka kao što su Mađarska, Češka i Poljska [26,27]. Amfetamin se distribuira u obliku soli, najčešće sulfata i ređe fosfata. Može se naći u vidu belog do svetložutog praha, paste, kristala, kapsula, i ređe tableta različitih boja i sa utisnutim logom. Za prodaju, pakuje se u najčešće u plastične kese (paketići loptastog oblika) i aluminijsku foliju.

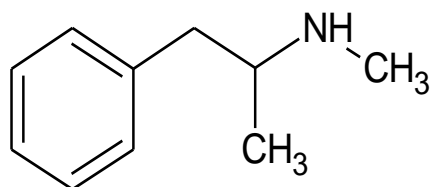
Amfetamin stimuliše cerebralni korteks u CNS-u, a jačina i dužina dejstva zavise od konzumirane količine, individualnih karakteristika osobe, učestalosti konzumacije, mešanja sa drugim drogama, lekovima ili alkoholom, sadržaja aktivne komponente u drogi i slično. U zavisnosti od toga kako je droga uneta u organizam, može imati trenutno dejstvo ili odloženo do 30 minuta. Simptomi koji ukazuju da je osoba pod dejstvom amfetamina su: sreća i samouverenost, energičnost, pričljivost, konstantno češanje, široke zenice i suva usta, ubrzan puls i disanje, smanjen apetit, škripanje zubima, pojačano znojenje i drugo. Generalno izazivaju stanje euforije kod korisnika i povećanje koncentracije, pažnje, bolje reflekse. Konzumiraju se oralno, pušenjem, udisanjem praha ili ređe intravenski [24,25].

2.2.1 Sintetski analozi amfetamina

Sintetski analog amfetamina je termin koji se koristi da se opišu jedinjenja sintetisana iz amfetamina, to jest stimulansi tipa amfetamina. Oni isto kao i amfetamin ubrzavaju rad srca, povećavaju krvni pritisak i uzrokuju anksioznost. Međutim, zbog razlike u strukturi, derivati amfetamina mogu pokazati drugačije efekte, pa često uzrokuju snažnije psihodelične efekte, sa izmenjenom percepcijom i pojačanom halucinacijom. Glavni predstavnici ove grupe su metamfetamin i 3,4-metilendioksimetmetfetamin (MDMA) [19].

2.2.2 Metamfetamin

Metamfetamin (Slika 2.3) spada u sintetske analoge amfetamina i pedesetih i šezdesetih godina dvadesetog veka je prepisivan kao lek za lečenje depresije i gojaznosti. To je analog amfetamina koji ima dugu istoriju korišćenja gde se posebno izdvaja momenat njegove upotrebe za vreme Drugog svetskog rata kod nemačkih vojnika i pilota kako bi ostali budni i fokusirani dug vremenski period [17,28-30].



Slika 2.3. Struktura metamfetamina

Procenjeno je da u svetu ima između 35 i 50 miliona korisnika ovog analoga amfetamina koji se u slengu naziva još i *Blu, Meth, Crystal, Ice, Speed i Yaba*. U organizam se unosi oralno, intranazalno i intravenski, to jest gutanjem tableta, ušmrkivanjem praha ili injektovanjem vodenog ili alkoholnog rastvora metamfetamina. Pogodan je za inhalaciju i pušenje, naročito ako je visoke čistoće, jer lako isparava [31]. Prodaje se kao racemska smeša ili kao S-izomer, budući da je on potentniji [31,32]. S-metamfetamin hidrohlorid se nalazi u obliku belog praha ili prozirnih kristala i te se u slengu zove “*crystal meth*” [33]. Uglavnom je bele boje i gorkog ukusa i izaziva značajnu toleranciju i psihološku zavisnost. Metamfetamin je potentniji od amfetamina ali u nekontrolisanim situacijama razlika u delovanju se gotovo ne može uočiti, kod konzumenata je još popularan i zato što je njegovo delovanje dugotrajnije nego delovanje kokaina, a može se nabaviti po mnogo povoljnijoj ceni [28,31].

2.2.3 Sinteza metamfetamina

Metamfetamin je prvi sintetisao japanski naučnik *Nagayoshi Nagai*, 1893. godine iz efedrina, dok je komercijalnu sintezu prvi izveo nemački hemičar *Friedrich Hauschild* 1937. godine dok je radio za Temmler-Werke farmaceutsku kompaniju u Berlinu. U tom period, japanske, američke i britanske trupe su konzumirale velike količine amfetamina (tablete amfetamin sulfata su se mogle kupiti pod imenom Bensedrin), dok su nacističke snage isključivo koristile tablete metamfetamina koje su se prodavale pod komercijalnim nazivom Pervitin. Konzumacija metamfetamina naglo opada 1941. i 1942. godine kada su ljudi iz medicinske strukture u Nemačkoj zvanično objavili da amfetamin i metamfetamin izazivaju zavisnost i imaju niz štetnih posledica po zdravlje [28,31].

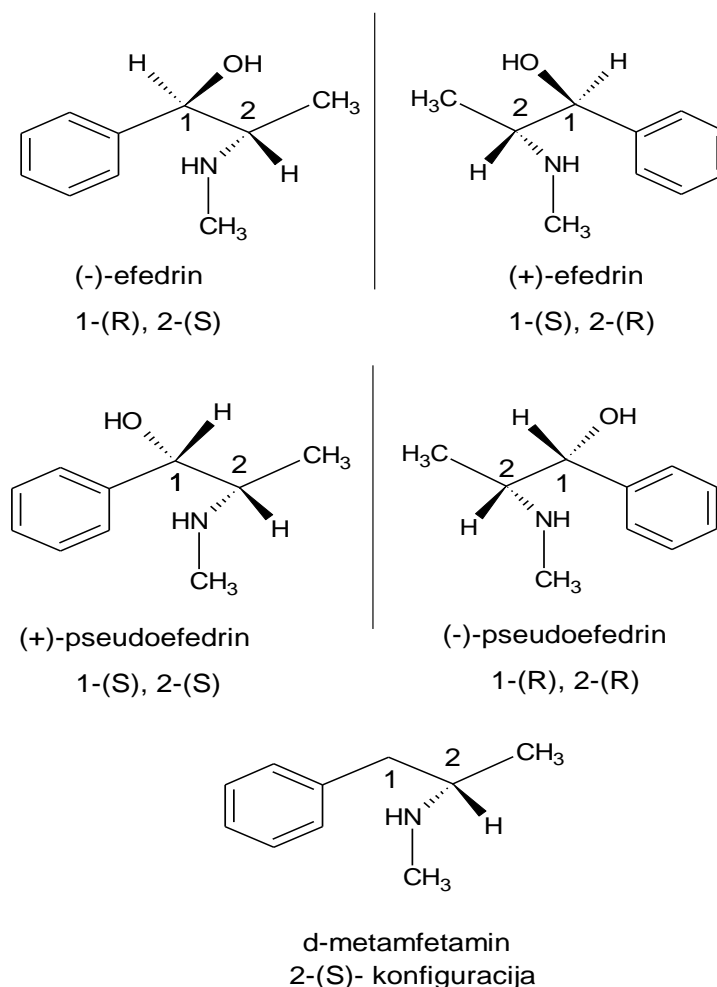
Danas se metamfetamin najviše sintetiše u Severnoj Americi, Meksiku i Jugoistočnoj Aziji, dok se u Evropi najviše proizvodi u Češkoj i Slovačkoj. Od kasnih dvehiljaditih godina produkcija metamfetamina u Evropi je u konstantnom porastu. Na osnovu operativnih

podataka i pronalaska ilegalnih laboratorija zaključeno je da se danas jedan deo metamfetamina proizvodi i u Holandiji, Litvaniji, Bugarskoj i Poljskoj [34].

U Americi i Aziji se kao prekursori za proizvodnju najčešće koriste efedrin ili pseudoefedrin i metode *Nagai*, *Rosenmund*, *Birch*, *Emde*, i *Moscow*, dok u Evropi je glavni prekursor fenilaceton. Ujedno u Evropi je najzastupljenija *Leuckart*-ova i metoda reduktivne aminacije sa aluminijumovim amalgamom. Radi lakše klasifikacije metoda za sintezu, one su podeljene na metode za sintezu aktivnog izomera S-metamfetamina i metode za sintezu racemske smeše metamfetamina [17,28].

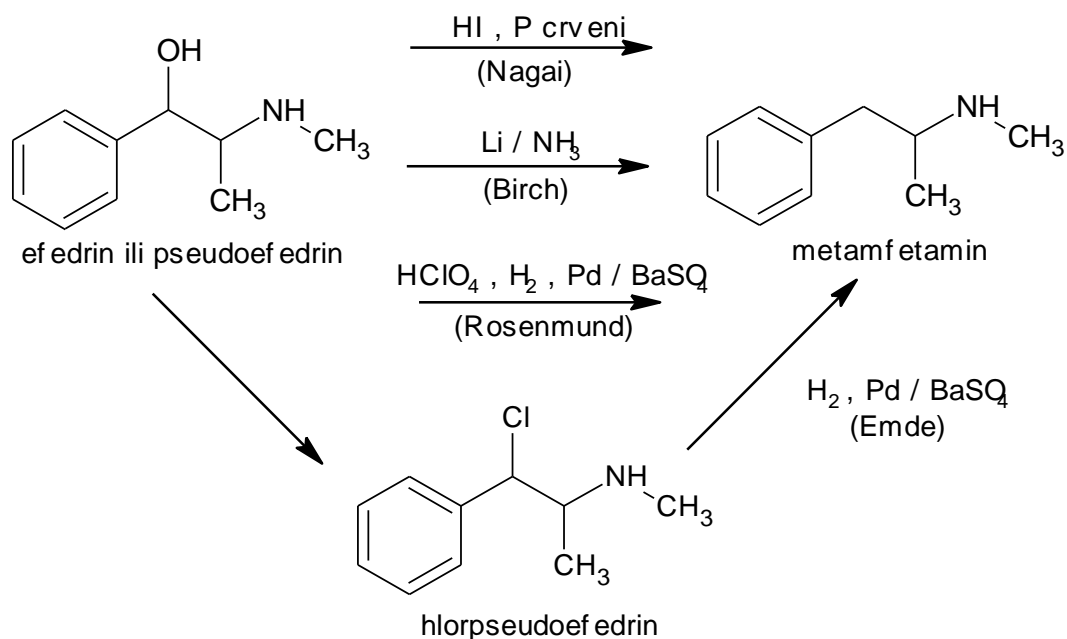
2.2.4 Sinteza aktivnog izomera S-metamfetamina

Polazne komponente za sintezu aktivnog izomera, S-metamfetamina su alkaloidi efedrin i pseudoefedrin. Prilikom ove sinteze dolazi do supstitucije C₁-hidroksilne grupe u efedrinu ili pseudoefedrinu, vodonikom. Najzastupljeniji uzgajani biljni material koji je izvor efedrina i pseudoefedrina je kineska biljka *ma huang* (*Ephedra sinica*), a ujedno se ovi alkaloidi nalaze i u medicinskim preparatima, tabletama ili sprejevima za nazalnu upotrebu, a koji se koriste kao nazalni dekongestivi, bronhodilatatori i supresanti apetita [17,28]. U periodu od 2009. do 2012. godine, četrdesetšest tona biljnog materijala je zaplenjeno od strane zemalja potpisnica konvencija UN 71 i UN 88, a u istom vremenskom periodu zaplenjeno je i šestdesetdva miliona tableta koje su sebi sadržale pseudoefedrin. Sam proces ekstrakcije alkaloida iz gotovih proizvoda je prilično jednostavan što naravno favorizuje ovaj proces u odnosu na uzgajanje biljnog materijala. U farmaceutskoj industriji dozvoljena je primena samo pseudoefedrina, dok je upotreba (-)-efedrin (1R, 2S-efedrin) zabranjena. Stereohemija "aktivnog metamfetamina" (2-(S)-konfiguracija ili D-metamfetamin) odgovara (-)-efedrinu i (+)-pseudoefedrinu (Slika 2.4) [34-43].



Slika 2.4. Struktura i stereohemija efedra alkaloida i metamfetamina

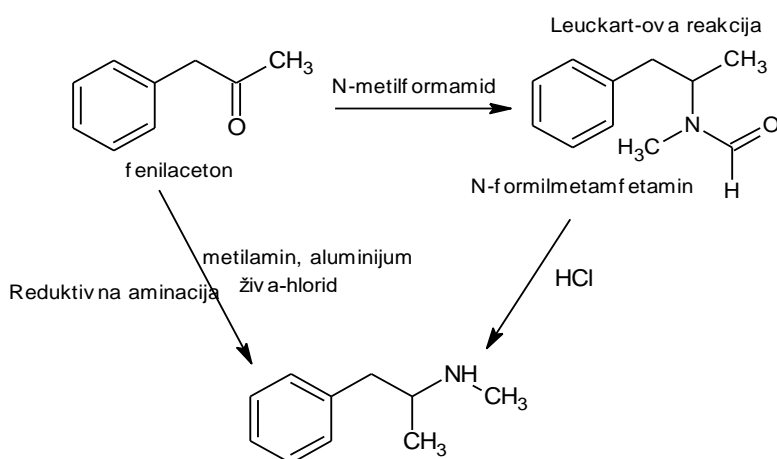
Redukcija efedrina i pseudoefedrina postiže se na više načina, različitim metodama koje su prikazane na Slici 2.5. Redukcija efedrina i pseudoefedrina *Nagai* metodom, vrši se jodovodoničnom kiselinom ili jodom i crvenim fosforom. Ova se metoda danas koristi u meksičkim tzv. „super laboratorijama“ gde se proizvodi po više *Rosenmund*-ova reakcija predstavlja katalitičku redukciju efedrina i pseudoefedrina. Takođe, *Birch*-ova redukcija efedrina i pseudoefedrina se postiže solvatisanim elektronima odnosno upotrebom litijuma ili natrijuma u tečnom amonijaku. Ova redukcija se popularno zove i „*Naci*“- metoda. Metodu je razvio Arthur John Birch i iako vlada ubeđenje i danas da su metodu koristili nacisti za vreme Drugog svetskog rata. Postoji i pojednostavljena verzija ove metode tzv. „metoda jednog suda“ ili „eng. *shake-and-bake*“ metoda. Metoda koristi komercijalno vrlo lako dostupne hemikalije i tablete koje u sebi imaju pseudoefedrin HCl, sve se pomeša u dvolitarskoj zatvorenoj plastičnoj flaši u kojoj se na taj način odigrava više reakcija istovremeno koje konvertuju pseudoefedrin HCl u metamfetamin. Ova se metoda se koristi za „kućnu“ proizvodnju metamfetamina u malim količina [28,42,43].



Slika 2.5. Sinteza aktivnog izomera *S*-metamfetamina

2.2.5 Sinteza racemske smeše metamfetamina

Fenilaceton ili 1-fenil-2-propanon ili P-2-P (eng. *phenyl-2-propanone*) je jedinjenje koje se koristi za sintezu racemske smeše metamfetamina. Prvi način za dobijanje metamfetamina je reakcijom *N*-metilformamida sa fenilacetonom u prisustvu mravlje kiseline (*Leuckart*-ova reakcija). Drugi način je reakcijom fenilacetona sa metilaminom i naknadnom redukcijom nastalog proizvoda sa aluminijumovim amalgamom (Slika 2.6) [17,28].



Slika 2.6. Sinteza racemske smeše metamfetamina

2.2.6 Nečistoće koje nastaju prilikom sinteze i značaj njihovog profilisanja

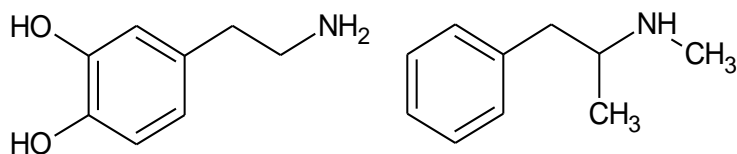
Tokom svake sinteze odgovarajuće PKS nastaju sporedne supstance, organskog i neorganskog porekla, koje zavise od prekursora, reagenasa i sintetske metode. Detaljna forenzička analiza ovih nečistoća zove se profajling. Rezultati dobijeni ovakvim vidom analize ukazuju na puno korisnih informacija. Jedan deo informacija se odnosi na utvrđivanje detaljnog sastava neke PKS i njenog specifičnog načina sinteze i upotrebe odgovarajućih prekursora, dok se drugi deo informacija odnosi mogućnost monitoring razvoja ilegalnog tržišta PKS. Ovakve informacije omogućavaju dopune odgovarajućih Listi kako PKS tako i prekursora u realnom vremenu. Formiranje odgovarajućih baza podataka sa profilima PKS omogućava njihovu komparaciju i ukazuje na specifične operativno-taktičke informacije u smislu povezivanja zaplena odnosno utvrđivanja veza između kupaca i prodavaca, ilegalnih metoda proizvodnje svih puteva distribuiranja kao i izvora snabdevanja prekursorima. Od izuzetne važnosti je da se prepozna značaj profajlinga i njegove kompleksnosti, s obzirom da je on daleko od rutinske laboratorijske analize i zahteva visoko kvalifikovano osoblje, opremu i baze podataka. Ujedno je potreban i multidisciplinarni i kolaborativni pristup i saradnja između forenzičkih eksperata i pripadnika operativnih jedinica za pravilno tumačenje i analizu dobijenih rezultata. Profajling omogućava utvrđivanje veza između zaplena na teritoriji jedne države, država iz bliskog okruženja kao i internacionalnu saradnju. Primer kvalitetnog nacionalnog programa vezanog za profajling metamfetamina je australijski nacionalni program za profilisanje (Australian Illicit Drug Intelligence Program and Enhanced National Intelligence Picture of Illicit Drug). Svaka sintetisana supstanca ima svoje karakteristične nečistoće i neke od njih koje se javljaju kao nečistoće prilikom sinteze metamfetamina *Leuckart*-ovom metodom su: 1-fenil-2-propanon, amfetamin, *N,N*-dimetilbenzilamin, dimetilamfetamin, *N*-formilamfetamin i *N*-formilmetamfetamin, a nečistoć zabeležene prilikom sinteze metamfetamina reduktivnom aminacijom su: 1-fenil-2-propanon, amfetamin, 1-fenil-2-propanol, *N*-acetilmetamfetamin, sirćetna kiselina i *N*-formilmetamfetamin [3,28,44,45].

2.2.7 Mehanizam delovanja metamfetamina

Dopamin je jedan od endogenih molekula koji učestvuje u procesu učenja i luči se u delovima mozga odgovornim za nastanak osećaja euforije, zadovoljstva i sitosti. Kao odgovor na neki prijatan stimulus iz spoljašnje sredine, luči se dopamin, te mozak ovaj stimulus beleži kao prijatno iskustvo i pamti da treba da ga ponovi. Ovaj mehanizam u mozgu, zaslužan za pamćenje prijatnih stimulusa naziva se sistem za nagradu. Nakon unosa droge, ovaj sistem se aktivira, luči se dopamin i nastaje prijatan osećaj, koji mozak pamti. Još uvek nije u potpunosti razjašnjen mehanizam tranzicije odnosno prelaska sa prijatnog iskustva koje se javlja na početku konzumiranja metamfetamina, generalno bilo koje PKS, ka intenzivnoj kompulzivnoj potrebi za ponovnom konzumacijom, odnosno kada se tačno javlja zavisnost od neke PKS [46].

Dopamin se luči iz vezikula presinaptičkih neurona u sinaptičku pukotinu, i vezuje za receptore na postsinaptičkoj membrani. Iz pukotine se jedan deo ponovno preuzima posredstvom integralnih proteina, a drugi razgrađuje delovanjem monoamino-oksidaza.

Vezuje za vezikularne membranske proteine, i stimuliše oslobađanje dopamina iz vezikula u citosol. Zbog sličnosti u strukturi (Slika 2.7), vezuje se za dopaminske membranske integralne proteine i narušavajući im funkciju, utiče na oslobađanje dopamina iz citosola u sinaptičku pukotinu, odakle se on vezuje za receptore na postsinaptičkoj membrani i ispoljava svoje dejstvo. Istovremeno metamfetamin, inhibirajući transportere dopamina (vezikularni monoamin transporter 2) sprečava njegovo ponovno vraćanje i skladištenje u vezikulama, kao i degradaciju, inhibiranjem monoamino oksidaza. Na ovaj način, dopamin se zadržava u pukotini i ima produženo dejstvo. Kada se ove koncentracije koje su veće od fizioloških ponavljaju, stimulacija postsinaptičkih receptora uzrokuje anatomske i fiziološke promene u sinapsama u centralnom nervnom sistemu (neuroadaptacije) koji se trudi da održi homeostazu. Pokazatelj dopaminergične neuroadaptacije je smanjenje broja postsinaptičkih D₂ receptora kao odgovor na stalno ponovljenu povećanu koncentraciju dopamina. Neuroadaptacije mogu biti prolazne i trajne. Trajanje i koncentracija droge neophodna da dovede do neuroadaptacija je nedovoljno poznata (neke adaptacije počnu odmah nakon korišćenja droge), a sam proces zavisi još i od genetike, godina i drugih faktora [47,48,49].

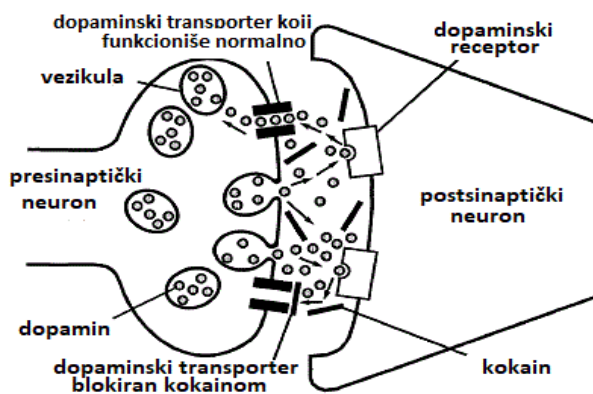


Slika 2.7. Struktura dopamina (levo) i metamfetamina (desno)

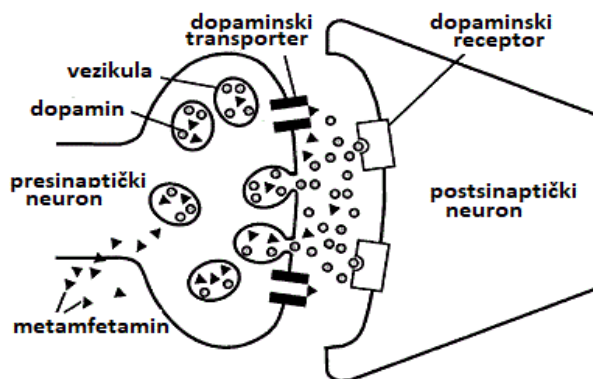
2.2.8 Mehanizam delovanja sintetičkih psihoaktivnih supstanci

Sintetske PS se u potpunosti dobijaju iz sintetskih prekursora, a za prirodne i polusintetske PS početni prekursori se izoluju iz biljaka što znatno utičena razlike u delovanju u odnosu na SPS, mada svi stimulansi pokazuju približno slične bihevioralne i fiziološke efekte, kao na primer kokain i metamfetamin koji deluju tako što povećavaju koncentraciju dopamina, međutim mehanizam delovanja im se delimično razlikuje.

Razlika se sastoji u tome što kokain blokira ponovno preuzimanje dopamina (Slika 2.8), dok metamfetamin pored toga što blokira ponovno preuzimanje, stimuliše i njegovo lučenje (Slika 2.9). Prostor između dve nervne ćelije se u slučaju konzumacije metamfetamina ispunjava velikom količinom dopamina koja je toksična. Metamfetamin takođe pokazuje produženo dejstvo u odnosu na kokain i to je jedna od favorizovanih osobina kod konzumenata.



Slika 2.8. Mehanizam delovanja kokaina

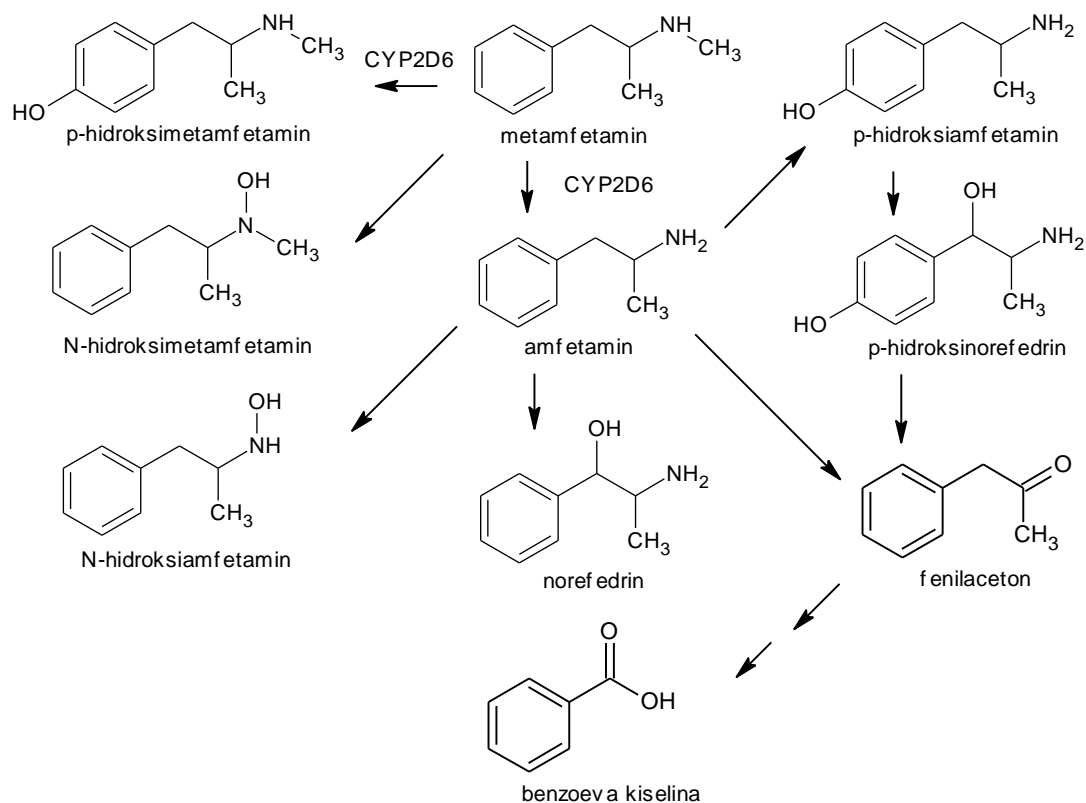


Slika 2.9. Mehanizam delovanja metamfetamina

2.2.9 Metabolizam metamfetamina

Metamfetamin vrlo brzo dospeva u krvotok i distribuira se u mnoge organe s tim da se najveće koncentracije nalaze se u bubrezima, jetri, plućima i mozgu sa naglaskom da se konzumacijom *crystal meth*-a pušenjem postiže izazito visoka koncentracije u mozgu. koja parira koncentracijama koje se postižu intravenskom konzumacijom. Zato je *crystal meth* omiljeni oblik metamfetamina kod konzumenata je omogućava postizanje tzv, eng. *high* stanja vrlo brzo i vrlo intenzivno. Eliminacija iz organizma se vrši preko jetre i bubrega [46]. Polu život eliminacije iznosi u proseku oko 10-11 sati, ali je individualan i varijacije potiču od načina konzumacije i telesne konstitucije i organizma konzumenta generalno. Najveći deo metamfetamina i njegovih metabolita izlučuje se putem bubrega. Tačan mehanizam još uvek nije poznat ali se zna da renalna ekskrecija u većoj meri učestvuje u njihovoj eliminaciji od glomerularne filtracije. Renalna ekskrecija zavisi od pH vrednosti urina i pri fiziološkoj vrednosti pH, metamfetamin i njegovi primarni metaboliti egzistiraju kao protonovani katjoni. Ove protonovane vrste imaju nisku pasivnu difuziju. Studije na pacovima su pokazale da dodatkom cimetidina, koji deluje kao inhibitor eliminacije organskih katjona dolazi do značajnog smanjenja renalne ekskrecije metamfetamina [50]. Oko 70% se ekskretuje urinom u prvih 24 sata, 30-50% kao metamfetamin, 15% kao 4-hidroksimetamfetamin i 10% kao amfetamin [47].

Metamfetamin se metaboliše u jetri aromatičnom hidroksilacijom i *N*-demetilacijom, dejstvom enzima CYP2D6 (Slika 2.10), formirajući dva glavna metabolita, *p*-hidroksimetamfetamin i amfetamin koji se mogu detektovati u urinu [22] i plazmi korisnika [48]. Amfetamin se može dalje metabolisati u *p*-hidroksiamfetamin, *N*-hidroksiamfetamin i norefedrin [22].



Slika 2.10. CYP2D6 enzimске transformacije u metabolizmu metamfetamina

Za razliku od prirodnih i polusintetskih PS, koje se brzo uklanjaju iz organizma i skoro u potpunosti metabolišu, veliki procenat metamfetamina se zadržava nepromenjen u telu. Na primer, 50% kokaina se eliminiše iz organizma u roku od jednog sata, a da bi se 50% metamfetamina eliminisalo iz tela, potrebno je oko dvanaest sati.

2.2.10 Štetni efekti metamfetamina i lečenje

Dugotrajna upotreba metamfetamina dovodi do fizičkih i psihičkih oštećenja. Ispoljava mnogobrojne štetne efekte na čovekov organizam, naročito na kardiovaskularni i centralni nervni sistem, izaziva supresiju urođenog i stečenog imuniteta. U mozgu je kao što je već navedeno primarno delovanje metamfetamina vezano za povećanje nivoa ektracelularnih monoamino neurotransmitera i mehanizam kako tačno metamfetamin izaziva oslobađanje neurotransmitera nije u potpunosti razjašnjen. Uticaj na kardiovaskularni sistem se velikim delom objašnjava time što metamfetamin povećava oslobađanje norepinefrina (monoamino neurotransmiter kao i dopamine i serotonin) iz simpatičkih nervnih završetaka. Povećava šanse za infekcijom virusom HIV-a i hepatitisa, otkazivanjem bubrega i utiče na pojavu hipertenzije. Efekti koje ispoljava na nervni sistem su nekad prolazni, a nekad trajni.

Studije koje su vršene pomoću magnetne rezonance na mozgovima metamfetaminskih zavisnika ukazuju na niz strukturnih promena i još uvek je prerano donositi određene zaključke ali najverovatnije da postoji specifični obrazac abnormalnosti karakterističan za hroničnu upotrebu metamfetamina. Korisnici metamfetamina mnogo češće obolevaju od Parkinsonove bolesti, šizofrenije, psihoza, depresije, paranoje i anksioznosti [32,46,48].

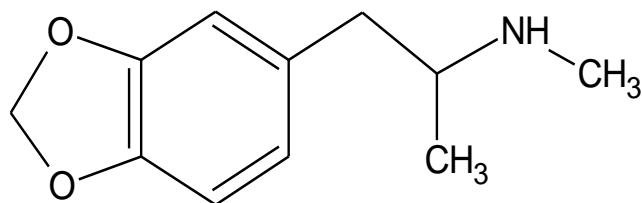
Ukoliko se puši ili injektuje brže stvara zavisnost. Metamfetaminska zavisnost se definiše kao kompleksan biopsihosocijalan poremećaj, obeležen gubitkom kontrole u korišćenju droge, uprkos njenim neželjenim i vrlo štetnim efektima. Zbog širokog spektra delovanja metamfetamina, teško je sintetisati molekul koji će imati terapijsko dejstvo. Danas je lečenje utemeljeno na psihološko-sociološkim terapijama. Rezultati izuzetno preliminarnih ispitivanja ukazuju da bi bupropion koji poseduje dopaminergične i nondopaminergične efekte i antagonist opioidnih receptora. Ne postoji odobren niti efektivan lek u lečenju zavisnosti od metamfetamina [32,48].

2.2.11 Terapijski potencijal metamfetamina

Metamfetamin i amfetamin se i danas koriste u terapijske svrhe u formi tableta i to u američkim, kanadskim i nekim evropskim farmakopejama (komercijalni naziv leka sa metamfetaminom je Desoxyn, a sa amfetaminom je Adderall i Dexdrine). Metamfetamin je u SAD odobren u tretmanu lečenja smanjenja pažnje usled hiperaktivnosti (ADHD) kod dece i kao kratkotrajni tretman u lečenju patološke gojaznosti kod odraslih. Amfetamin se takođe koristi u tretmanu lečenja ADHD kod odraslih. Doze u navedenim preparatima su izuzetno kontrolisane i niske zbog visokog potencijala za stvaranje zavisnosti. Na primer, tipična dnevna doza u tretmanu ADHD kod dece iznosi 20-25 mg oralnog sporo-otpuštajućeg preparata metamfetamina, dok doza (količina u luli za pušenje) *crystal meth-a* koja je dovoljna da izazove tzv. brzi eng. *significant rush* koji se kod konzumenta razvije za par sekundi do nekoliko minuta iznosi od okvirno 40-60 mg jer puno zavisi od temperature lule, tehnike pušenja, tolerancije konzumenta itd. Mehanizam delovanja koji je uključen u tretmane lečenja ADHD poremećaja metamfetaminom i amfetaminom je za sada samo delimično razjašnjen i zna se da uključuje aktivaciju noradrenrgičkog sistema neurotransmitera u mozgu [46].

2.3. 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA)

3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA, “ecstasy”) je supstituisani fenetilamin koji postoji u dve enantiomerne forme, R i S. Strukturno je sličan amfetaminu, a razlika između MDMA i amfetamina je u metilendioksidnom prstenu koji je prisutan u MDMA (Slika 2.11). Uvođenje metilendioksidnog prstena predstavlja glavni izazov u njegovoj sintezi [17].

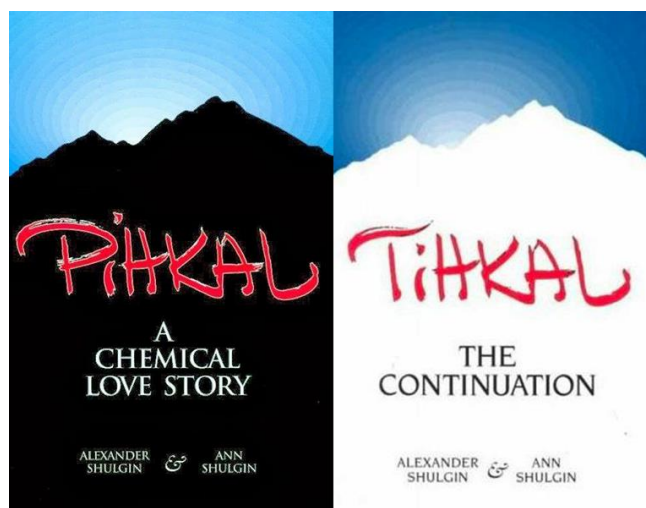


Slika 2.11. Struktura MDMA

MDMA je sintetička supstanca otkrivena u Nemačkoj, 1912. godine, zahvaljujući svojim stimulativnim i halucinogenim svojstvima, a patentirana je godinu dana kasnije. MDMA je zapravo po prvi put spomenut u zapisima farmaceutske kompanije *Merck* iz 1912. godine, od strane hemičara *Arthur Koellisch*, ali ne pod ovim imenom. U naučnim časopisima spominjan je pod nazivom metilsafrilamin, a u patentnom sertifikatu spomenuta je samo njegova hemijska struktura, jer on nije bio ključna supstanca u ovom patentu, već samo prekursor. Ipak, prva pre-klinička ispitivanja su obavljena tek petnaestak godina kasnije u okviru ispitivanja i pronalaska supstanci koje “liče” na adrenalin i efedrin. Generalno je MDMA u periodu od 1920. do 1960. reotkrivan više puta. Kasnih sedamdesetih i osamdesetih godina povremeno je korišćen kao suplement u okviru psihoterapije i ujedno u ovom periodu dolazi i do porasta broja rekreativnih konzumenata. MDMA je 1986. godine stavljen na Listu 1 Konvencije UN 71 i ujedno svrstan u tzv. prvi red supstanci „Schedule I“ od strane američke Agencije za borbu protiv droga (DEA). Ova pozicija na Listi 1, odnosno pripadnost prvom redu označava supstance sa visokim potencijalom za zloupotrebu na koje se primenjuju sve moguće sankcije i ne primenjuju se u medicinske svrhe, iako se potencijali nekih od njih intenzivno ispituju [51-55].

Ključni uticaj na otkrivanje i ukazivanje terapijskog potencijala MDMA imao je američki hemičar *Alexander T. Shulgin* koji se još naziva i „kumom“ odnosno tvorcem psihodelika. *Shulgin* je odgovoran za resintezu MDMA (konverzija MDA u formamid koji se redukuje litijumaluminijum hidridom do MDMA) kasnih sedamdesetih godina i uvođenje

MDMA u psihoterapiju. Pored MDMA *Shulgin* je otkrio, sintetisao i probao odnosno sistematski ispitaio 234 PS sa ciljem otkrivanja njihovog psihodeličnog i entktogenog potencijala. Sinteze i efekte koje PS izazivaju opisao je zajedno sa svojom suprugom i svojim timom u knjigama PIKHAL (skraćénica od prvih slova naslova eng. *Phenethylamines I have known and loved*) TIHKAL (skraćénica od eng. *Tryptamines I have known and loved*) (Slika 2.12). Sistematski pristup se sastojao u tome da bi najpre testirao izuzetno nisku dozu koju bi postepeno povećavao svakodnevno dok ne bi primetio psihoaktivnost (eng. *threshold dose*). Za neke supstance tipa LSD-a doza je bila ekstremno mala (manja od 1 mg), dok su druge supstance zahtevale po nekoliko miligrama. Posle otkrivanja doze potrebne za delovanje *Shulgin*, njegova žena i njegov tim bi testirao odnosno konzumirao tu tačnu dozu neke supstance. Efekti koje neka supstanca izaziva su bili karakterisani i beleženi. Na ovaj način su supstance mapirane i kataloški obrađene i *Shulgin* se retko vraćao na neku od već okarakterisanih supstanci. Dobijeni rezultati odnosno zapažanja su od izuzetne važnosti jel predstavljaju jedini tip ovakvog do sada dokumentovanog samo-istraživanja. *Shulgin*-ova uloga u populisanju psihoterapije potpomognute psihodelicima je indirektna, ali vrlo značajna jel je on predstavio MDMA *Leo Zeff*-u psihologu iz Kalifornije nakon sopstvenog oduševljena efektima MDMA. *Zeff* je davao MDMA u malim dozama svojim pacijentima i ujedno je promovisao ovakav vid osihoterapije širom zemlje [56].



Slika 2.12. Naslovne strane popularnih Shulgin-ovih knjiga

MDMA je glavni predstavnik posebne grupe PS koja se naziva entaktogeni. Ove supstance su specifične po tome što kod konzumenata povećavaju osećaj empatije i bliskosti, emocionalnu otvorenost i introspekciju, ali se generalno zbog sličnosti u hemijskoj strukturi

smatraju derivatima amfetamina odnosno stimulansima amfetaminskog tipa (SAT). U ovu grupu jedinjenja pored MDMA spadaju i 3,4-metilendioksiamfetamin (MDA), N-metil-1,3-benzodioksolilbutanamin (MBDB) i 3,4-metilendioksi-N-etilamfetamin (MDEA, "eva"). Glavna karakteristika ovih jedinjenja je da kod konzumenata izazivaju vrlo kompleksne efekte jer pored navedenog entaktogenog efekta kombinuju i stimulativne i halucinogene (psihodelične) efekte koji variraju od doze i zastupljenosti odgovarajućih stereoisomera u racemskoj smeši. Zbog navedenih kombinovanih efekata MDMA je supstanca koja je decenijama na samom vrhu listi najzastupljenijih PS na globalnom nivou i na ilegalnom tržištu se nalazi u obliku racemske smeše.

Za razliku od amfetamina i metamfetamina gde je samo jedan stereoisomer biološki aktivan (kako je navedeno S (+) stereoisomer amfetamina i metamfetamina), a drugi gotovo bez dejstva (R (-) oblici amfetamina i metamfetamina), kod MDMA S (+) enantiomer je odgovoran za stimulativne efekte, dok je R (-) enantiomer odgovoran za psihodelične odnosno halucinogene efekte [51-55].

Osamdesetih i početak devedesetih godina dvadesetog veka, MDMA se pojavljuje u obliku tableta, popularno nazvanih *ecstasy*. Konzumacija ovih tableta je bila društveno i kulturno povezana sa različitim žanrovima elektronske muzike i velikim zabavama koje su organizovane i koje su trajale po celu noć i nastavljale se vrlo često i tokom jutra (eng. *rave*). Popularnost je rasla sve do ranih godina novog milenijuma, kada je smanjena dostupnost MDMA. U to vreme, u Evropi, MDMA je zamenjivan drugim PS i NPS čija popularnost u to vreme raste vrtoglavom brzinom. 2010. godine dolazi do postepenog porasta raspoloživosti proizvoda MDMA na globalnom tržištu droga, što je najevidentnije bilo u Evropi, Australiji i Sjedinjenim Američkim Državama [56].

MDMA se može javiti u obliku baze ili soli različitih kiselina. Čiste baze su bistra, bezbojna i isparljiva ulja, nerastvorna u vodi. Teži se ka tome da se MDMA ne unosi inhalacijom u organizam u baznom obliku jer metilendioksidne grupe podižu tačku ključanja slobodne baze, pri čemu se smanjuje njegova isparljivost i nije pogodan za ovu namenu. Baze mogu lako da se konvertuju u kiseli oblik. Najzastupljenija so je MDMA-hidrohlorid (MDMA HCl), koji se javlja u obliku belog ili sivo belog praha ili kristala rastvornih u vodi. MDMA se može naći i u obliku fosfata i sulfata [57,58].

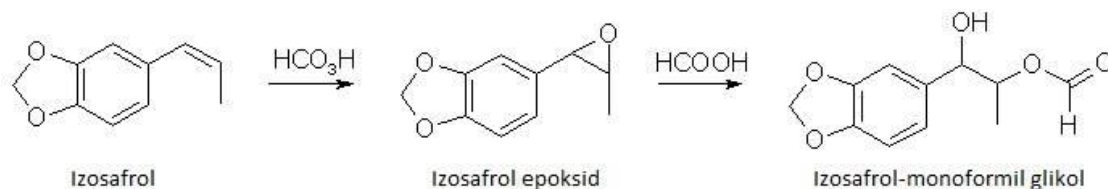
2.3.1 Sinteza MDMA

Dostupnost prekursora za sintezu se bitno promijenila u posljednjih dvadeset godina i ona ima ogroman uticaj na sintezu svih ilegalnih PS. Tradicionalno, prekursori su safrol, izosafrol, piperonal i 3,4-metilendioksifenil-2-propanon (PMK), koji se može dobiti iz safrola i piperonala. Safrol se izdvaja iz etarskog ulja biljke *sassafras* i ključna je supstanca za početak sinteze. Safrol je inače vrlo prijatnog mirisa i zato se koristi u parfimeriji. Uvožen je iz Azije u Evropu, do mesta u kojima je vršena sinteza MDMA, ali se od 2008. godine zapaža pad njegovog uvoza. Za ovu situaciju odgovorna je pojava dizajnerskih (pre-)prekursora, kao što je to na primer PMK-glicidat. "Dizajnerski prekursori" su jedinjenja namenski sintetisana za proizvodnju ili ponovno dobijanje kontrolisanih prekursora odnosno PS. U praksi to znači da su ove supstance sintetisane isključivo da bi izbegle detekciju i identifikaciju neke supstance kao prekursora, odnosno trenutnu zakonsku regulativu vezanu za nju i nemaju nikakvu drugu opštu namenu PMK-glicidat je dospelo na tržište oko 2010. godine u Kini, i dostupniji je nego safrol ili PMK. PMK-glicidat, kao i drugi derivati glicidne kiseline se povezuju sa obnovljenom i povećanom proizvodnjom MDMA poslednjih godina i ujedno, veliki udeo MDMA koji se proizvede u Evropi proizveden iz PMK, odnosno PMK-glicidata kao (pre-)prekursora. Tek od 2020. PMK-glicidat je stavljen na odgovarajuću Listu prekursora od strane Evrpske komisije i DEA. Ova činjenica je bitno otežela proizvodnju MDMA u Evropi, odnosno njen korak tj nabavku PMK-glicidata iz Kine. Sve metode i prekursori koji se koriste u sintezi kao krajni proizvod daju racemsku smešu MDMA [3,58].

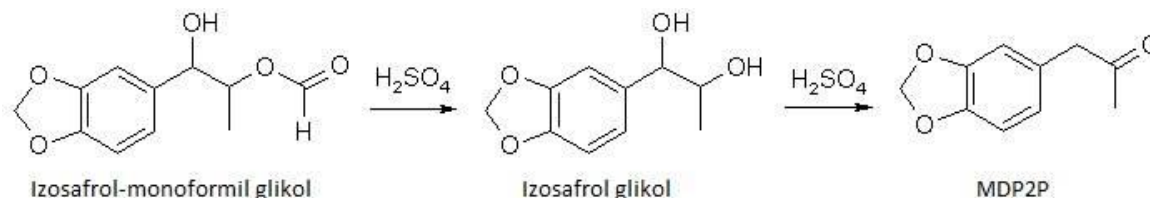
2.3.2 Sinteza iz safrola

Kako je uvođenje metilendioksidnog prstena u strukturu problem, većina laboratorija se okreće ka prirodnim proizvodima koji već sadrže željene strukturne karakteristike. Zato safrol i jeste kada god je to moguće preferirani precursor za ilegalnu sintezu MDMA. U originalnom *Merck*-ovom patentu iz 1914. godine, safrol je reagovao sa bromovodoničnom kiselinom formirajući bromosafrol, koji se zatim konvertuje u MDMA uz pomoć metilamina [57].

Počev od safrola, sinteza se odvija preko izosafrola do metilendioksifenilacetona (MDP2P), a zatim i do MDMA kao ciljnog jedinjenja. Nakon izolacije safrola, on se izomerizuje u izosafrol, koji se zatim oksiduje perkiselinama formirajući epoksid i pod odgovarajućim uslovima se dalje konvertuje u metilendioksifenilaceton (Slike 2.13 i 2.14)

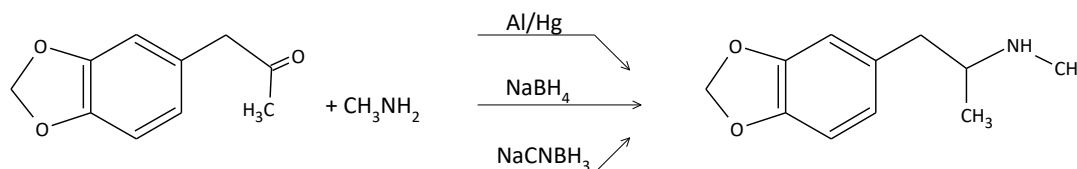


Slika 2.13. Oksidacija izosafrola permravljom kiselinom



Slika 2.14. Hidroliza izosafrol-monoformil glikola praćena pinakolskim premeštanjem

Najpopularnija metoda za sintezu MDMA iz MDP2P je reduktivno aminovanje različitim reagensima (Slika 2.15). To podrazumeva tretman ketona sa aminom (npr. metilaminom ili amonijakom) da bi se formirala hemiaminska vrsta koja se zatim konvertuje u intermedijerni imin. Redukujući agensi mogu biti natrijum-cijanoborhidrid, natrijum-borhidrid, aluminijum u prisustvu živa-hlorida kao katalizatora, a sve u cilju redukcije imina do MDMA [59].

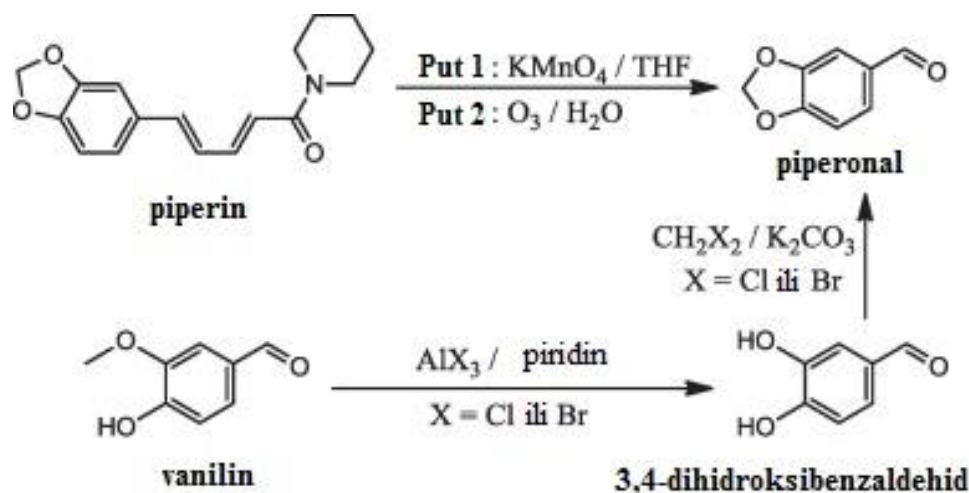


Slika 2.15. Reduktivno aminovanje u sintezi MDMA

2.3.3 Sinteza iz piperonala

Piperonal se može dobiti iz piperina, najzastupljenijeg alkaloida u biberu, i vanilina, koji se koristi kao začin i u industriji parfema. Piperin se ekstrahuje iz komercijalno dostupnog bibera u prahu. Zatim se piperin konvertuje do piperonala na različite načine. Tradicionalniji načini podrazumevaju dva nezavisna jednostepena procesa: oksidaciju pomoću KMnO_4 i tetrahidrofurana i ozonolizu (Slika 2.16). Oksidacija pomoću KMnO_4 se pokazala kao nereproduktivna, produkujući smešu polaznog materijala i ciljnog jedinjenja.

Ozonoliza je najizvodljivija i najčistija metoda oksidacije, ali je nepristupačna za potrebe ilegalne sinteze. Konverzija piperonala iz vanilina je dvostepen proces koji podrazumeva demetilaciju vanilina piridinom i aluminijum-hloridom, praćenu metilacijom dihlormetanom (Slika 2.16).



Slika 2.16. Konverzija piperina i vanilina do piperonala

Piperonal se uspešno priprema i katalitičkom oksidacijom pomoću rutenijum-tetroksida uz upotrebu različitih kooksidanata i sistema rastvarača. Rutenijum-tetroksid se može pripremiti *in situ* reakcijom oksidanta i rutenijum-hlorida. Pristupačna cena i dostupnost, kao i sposobnost za regeneraciju i ponovnu upotrebu ovog katalizatora, čine ovu supstancu atraktivnom za ilegalne sinteze piperonala. Da bi se povećao prinos i dobio čistiji proizvod, može se vršiti oksidacija piperinske kiseline, koja se dobija hidrolizom piperina pod odgovarajućim uslovima. Piperonal dobijen na ovaj način sadrži manje alifatičnih nečistoća. Ipak, zbog sličnog prinosa i čistoće proizvoda, piperin je odabran kao bolji kandidat za proizvodnju piperonala.

Konverzija piperonala do MDMA je trostepen postupak koji uključuje reakciju kondenzacije nitroetana sa piperonom, zatim redukciju 3,4-metilendioksifenil-2-nitropropena (MDP2NP) do PMK. Poslednji korak je reduktivno aminovanje PMK sa metilaminom i amalgamom aluminijuma (Slika 2.15) [17,59].

2.3.4 Nečistoće u sintezi MDMA

Kao što je već navedeno identifikacija nečistoća je ključna za profilisanje PS i dobijanje niza korisnih informacija iz specifičnog forenzičkog profila. Za MDMA u obliku tableta je karakteristično i to da se pored hemijskog profila puno informacija može dobiti i samim upoređivanjem fizičkih karakteristika i logoa koji su utisnuti na njima.

Neke od uobičajenih nečistoća su analozi MDMA sa *N*-formil-, dimetil i acetil grupama, kao i različiti analozi benzilamina. Svaki način sinteze sa sobom nosi i karakteristične nečistoće, pa tako prilikom sinteze preko piperonala, specifične nečistoće su: 1-piperidinkarboksialdehid, aldehid sa produženim nizom, 6-hloropiperonal i dr. [60,61].

2.3.5 Mehanizam delovanja MDMA

MDMA je entaktogen sa izraženim stimulativnim dejstvom za koje je karakteristično oslobađanje serotonina, noradrenalina i dopamina izmenom transportera proteina vezanih za membrane i inhibiranje ponovne upotrebe u mezolimbokortikalnom sistemu. Na ovaj način, se stimuliše neurohormonalno signaliziranje [54].

MDMA uzrokuje povećano lučenje serotonina (5-HT) iz ćelija koje ga proizvode, jer ima visok afinitet prema transporteru serotonina (SERT) i deluje izmenom njegove normalne resorpcije, oslobađajući 80% raspoloživog serotonina u sinaptičke pukotine. SERT je smešten na presinaptičkoj membrani 5-HT neurona i igra ključnu ulogu u ponovnoj upotrebi 5-HT u sinaptičkoj pukotini, jer je odgovoran za ponovno vraćanje 5-HT u neuron nakon oslobađanja. Smetnje u ovom sistemu dovode do nekih neuropsihijatrijskih poremećaja, što je povezano sa gubitkom 5-HT neurona u mozgu. MDMA je potentan inhibitor uzimanja 5-HT posredstvom SERT-a, koji je jedna od glavnih meta delovanja MDMA. Kako je 5-HT zadužen za dobro raspoloženje, nakon upotrebe MDMA njegov nivo u mozgu je najveći, a zatim vremenom postepeno opada. Ponovnim konzumiranjem MDMA on se troši brže nego što se stvara, jer za kratko vreme ne stiže da se vrati na početni nivo, što može da dovede do lošeg raspoloženja ili depresije.

Povećanje nivoa ekstracelularnog dopamina (DA) posledica je dejstva MDMA. Iako je poznato da utiče na transportere za uzimanje DA (DAT), može aktivirati i druge mehanizme za regulisanje metabolizma DA u mozgu. Tako se psihostimulativni efekti izazvani konzumacijom MDMA pripisuju i selektivnoj blokadi DAT-a .

MDMA utiče na dopaminski sistem delujući na nikotinske receptore ($\alpha 4\beta 2$), nikotinski acetilholinski receptor (nAChR) je meta MDMA. Heteromerni $\alpha 4\beta 2$ nAChR podtip, koji učestvuje u regulisanju zavisnosti od nikotina, snažno je povezan sa izdvajanjem DA i sa zavisnošću od droge. Ovo se ogleda u hipotezi da PS koje izazivaju zavisnost, sa psihostimulativnim svojstvima dele sposobnost interakcije sa $\alpha 4\beta 2$ receptorima. MDMA takođe ima afinitet ka ovim receptorima i indukuje njihovu regulaciju što je potvrđeno na test ćelijskim linijama pacova (PC12) sledeći mehanizam sličan onom kod nikotina [60].

Kao što je već napomenuto, iako se MDMA konzumira kao racemska smeša, njegovi enantiomeri imaju različite farmakološke profile. (S)-MDMA ima veću stimulativnu aktivnost na CNS od (R)-MDMA. Takođe je utvrđeno da $\alpha 4\beta 2$ nAChR ima veći afinitet za vezivanje prema (R)-MDMA koji pokazuje izraženije halucinogene efekte [61,62].

2.3.6 Metabolizam MDMA

Nakon ingestije, veliki deo unete količine MDMA se izlučuje putem urina nepromenjen. MDMA se lako resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i nakon 2 časa od konzumacije dostiže svoju maksimalnu koncentraciju u krvnoj plazmi. Lako se transportuje do drugih tkiva, gde se vezuje za belančevine, te koncentracija u krvi nije tako visoka. Vreme poluživota MDMA u plazmi je 6-7 časova.

Glavni put metabolizma MDMA je preko jetre, gde u razgradnji učestvuje enzim debriskvin hidrolaza (CYP2D6), jedan od citohrom P450 enzima. U jetri se stvaraju redoks-aktivni metaboliti. Primarni put u ljudskom organizmu je O-demetilacija do 3,4-dihidroksimetamfetamina, posredovana CYP2D6, a manji deo uključuje N-demetilaciju do metilendioksiamfetamina (MDA) posredstvom nekih drugih enzima (CYP1A2 i CYP3A4). Metabolizam MDMA je direktno povezan sa neurotoksičnim i citotoksičnim dejstvima.

Metabolizam i neki toksični efekti mogu varirati u zavisnosti od enantiomera koji je zastupljen. Za eliminaciju oko 95% MDMA unetog u organizam potrebno je oko 40 časova, a kako prilikom razgradnje nastaju i metaboliti koji su aktivniji od samog MDMA, konzument može ispoljavati znake intoksikacije i dva dana nakon konzumiranja. Toksičnost, ipak, zavisi od mnogih faktora, kao što su individualna osetljivost, doza i oblik u kom se nalazio MDMA u smislu da li je Kristal ili tableta i kao uslovi pod kojima je konzumiran [58,63].

2.3.7 Štetni efekti MDMA

Dok se fenetilamini bez supstitucije prstena obično ponašaju kao stimulansi, oni supstituisanog prstena, kao što je MDMA, poseduju modifikovana farmakološka svojstva. MDMA je manje halucinogen od svog prethodnika u homologom nizu, MDA, iako su sa njegovom upotrebom povezana kognitivna oštećenja [58].

Najčešći negativni efekti MDMA dovode do hipertermije, hiponatremije, hepatotoksičnosti i psihičkih poremećaja. Hipertermija može dovesti do brzog smrtnog ishoda zbog toga što temperatura tela dostiže i 44 °C i praćena je otkazivanjem pojedinih organa u organizmu. Što se tiče cerebralne toksičnosti, MDMA dovodi do nastanka hiponatremije. Kako direktno utiče na centar za termoregulaciju, preko znoja se gubi velika količina natrijuma, te dolazi do prelaksa vode u ekstracelularni i intersticijumski prostor. Ovakav poremećaj u balansu elektrolita dovodi do pojave epileptičnih pražnjenja [39].

MDMA štetno utiče i na mnoge organe u organizmu, a štetan efekat se najčešće manifestuje na jetri. U metaboličkom procesu, kao intermedijeri proizvode se slobodni radikali u jetri, narušavajući antioksidativnu odbranu i trošeći i oslobađajući glutation, pri čemu nastaje oksidoredukcioni stres koji dovodi do lančane reakcije lipidne peroksidacije ćelijskih membrana. Na ovaj način one se oštećuju i omogućavaju jonima kalcijuma da ulaze u ćelije, što dovodi do ćelijske smrti. Oštećenje jetre može biti umereno, praćeno žuticom, pa do teških oštećenja, sa povišenim enzimima jetre i stanjima u kojima ni transplantacija ne može da pomogne.

Negativni kognitivni, psihološki i neurološki efekti MDMA su povezani sa serotoninergičnom neurotoksičnošću. Neurotoksičnost može biti dugotrajna, a upotreba MDMA povećava rizik od smrtnosti. MDMA može dovesti do napada panike, izazvanih nestabilnošću autonomnog sistema, i do toksične psihoze.

Neki od farmakodinamičkih i toksičnih efekata MDMA variraju u zavisnosti od prisutnog enantiomera i efekti su takođe različiti i zavise od unete doze, kao i farmakoloških interakcija sa drugom prisutnom aktivnom komponentom ili nečistoćom u drogi ili sa više konzumiranih droga istovremeno [57,63,64].

2.3.8 Adulteranti i punioci tipični za MDMA

Adulteranti se dodaju PS da bi pojačali i pospešili njihova delovanja i to su supstance koje poseduju određeno farmakološko dejstvo (na primer kofein), a punioci su inertne supstance koje utiču na neke od fizičkih karakteristika određenih oblika PS tipa tableta MDMA koje je nemoguće napraviti da budu dovoljno čvrste bez odgovarajućeg sastava punilaca [53].

Glavno svojstvo i adulteranata i punilaca je da povećavaju ukupnu masu PS, što doprinosi većoj ekonomskoj dobiti dilera. Korisnici, ne znajući koje sve komponente ulaze u sastav PS, posebno mogu biti izloženi dodatnom riziku po zdravlje usled raznih kombinacija adulteranata.

Euforični i entaktogeni efekti MDMA se teško imitiraju drugim supstancama, tako da mnogi adulteranti izazivaju manje poželjne efekte. Oko 2000. godine beleži se pad sadržaja MDMA u tabletama, uz porast sadržaja drugih psihoaktivnih supstanci, i svoj minimum dostiže 2009. godine (oko 3% MDMA). Najveća čistoća tableta zabeležena je 2010. i 2012. godine, sa oko 100% MDMA. Zabeležen sadržaj MDMA u kristalima je između 67% i 79%.

Istraživanjima je utvrđeno da je procenat uzoraka koji sadrže samo MDMA veći kod kristalnog oblika nego u tabletama, dok je broj adulteranata gotovo isti, ali sa više različitih kombinacija kod kristala. Najčešći adulteranti koji se koriste u proizvodnji MDMA su: kofein, ketamin, paracetamol, aspirin, dimetilsulfon, palmitinska i stearinska kiselina, atropin, lidokain, fenacetin, piperazini i ponekad drugi amfetamini [53].

Punioci su inertne supstance koje se dodaju da bi se povećala masa, odnosno količina proizvoda. Kao što je rečeno, za razliku od praha ili kristala, koji mogu biti potpuno čisti, tablete ne mogu da sadrže isključivo MDMA jer ih je nemoguće oblikovati bez dodatka nekih drugih vezivnih supstanci. Osim zbog navedenih svojstava, punioci se dodaju i radi poboljšanja izgleda, boje, ukusa droge. Punilac je supstanca bez farmakoloških svojstava. Najzastupljeniji punioci su različiti šećeri, poput glukoze i laktoze, mikrokristalna celuloza i dr. [53,65].

2.3.9 Zloupotreba i terapijski potencijal MDMA

Najkarakterističniji oblik u kom se MDMA nalazi na ilegalnom tržištu su tablete raznih oblika i jarkih boja. Prvobitno su tablete bile okruglog oblika sa logoima raznih poznatih brendova dok su danas sa usavršavanjem procesa tabletiranja one raznih oblika i u

većini slučajeva jarkih fluorescentnih boja (Slika 2.17). Da bi ilegalne laboratorije mogle da proizvode tablete kao na Slici 2.17 one maraju da imaju su tzv. “*punchers*” odnosno mašine sa “udaračima za logoe” koje se specijalno tajno izrađuju za ilegalne laboratorije po porudžbini. Osim tableta koje su i dalje prisutne, dostupni su i kristali i prah MDMA. Od skora je kristalna forma MDMA postala vrlo zastupljena (Slika 2.18), najverovatnije zbog čistoće, lakše proizvodnje i transporta. Pored kristala zasupljen je i praškasti oblik. Kristali su od bele do braon boje i mogu se prodavati pakovani u kese, papire ili u kapsulama [52]. Statistička obrada rezultata profajlinga i kvantitativnih analiza dobijenih na globalnom nivou pokazala je da je MDMA se u formi tableta obično koristi oralno, ingestijom, a praškaste forme mogu biti i ušmrkane, inhalirane ili injektovane, iako se poslednji načini ređe koriste [58].



Slika 2.17. Primeri različitih oblika MDMA tableta i logoa



Slika 2.18. Kristali MDMA

Krajem prošlog i početkom novog milenijuma prosečan sadržaj MDMA u *Ecstasy* tabletama je bio između 50 i 80 mg, dok su tablete sa više od 150 mg MDMA bile retke pre 2005. godine. Broj tableta sa visokim sadržajem MDMA (≥ 106 mg MDMA po tableti) postepeno je rastao od 1998. do 2008. godine, pri čemu je najveći nivo tableta koje sadrže samo MDMA dostigut 2000. i 2004. godine, a nakon toga je zabeležen pad u čistoći tableta. Smatra se da je danas na tržištu prisutna treća generacija tableta koje sadrže MDMA kao aktivnu komponentu, sa od oko 80-120 mg, češće od 100-150 mg MDMA, a takođe su prisutne i takozvane super pilule, koje sadrže između 270 i 340 mg MDMA [65,66]. Konzumacija čak i samo polovine ovakvih tableta smatra se rizičnom (smatra se da je 125 mg MDMA visoka doza) jer kao što je već pomenuto reakcije osobe zavisi od niza faktora kao što su opšte fizičko i mentalno zdravlje, pol i stepen zavisnosti. Konzumenti na neki način “sigurnijom” opcijom smatraju kristale i prah ali oni mogu imati veliku količinu raznih adulteranata.

Najjača tableta MDMA na svetu za sada, je otkrivena u novembru 2021. i to je bila tableta plavog “*Punisher-a*” koja je u sebi sadržala 477 mg MDMA (Slika 2.19). Kvantifikacija je utvrđena od strane Laboratorije za analizu droga i razmenu znanja iz Mančestera (*MANDRAKE*). Drugi primer iz iste laboratorije sa izuzetno visokim sadržajem MDMA je tableta obliku lobanje koja je sadržala 373 mg MDMA [67].



Slika 2.19. Logo "Punisher"

Konsumacija MDMA najčešće se manifestuje pozitivnim osećanjima, euforijom i poboljšanom percepcijom boja, zvuka i dodira, značajno se povećava budnost, razvija se osećanje izdržljivosti, smanjuje osećaj straha i agresivnosti, pojačava relaksacija. Pozitivno utiče na raspoloženje, te dovodi do društvenosti, komunikativnosti i empatije. Ovi efekti i prividno pozitivan uticaj na fizičko stanje i jesu razlog su zbog čega se MDMA zloupotrebljava i koristi kao stimulans [17,58].

Štetni efekti koji su prouzrokovani konzumacijom MDMA i simptomi po kojima se prepoznaje da je neka osoba konzumirala MDMA su povećanje mišićnog tonusa i pokretljivosti, ataksičan hod, bolovi u mišićima, vilica se nesvesno grči i dolazi do škrgutanja zubima. Telesna temperatura raste i može doći do dehidracije, kao i do porasta krvnog pritiska i ubrzanog rada srca. Mentalna koncentracija opada, mogu se javiti halucinacije, nesanica, zamućen vid i amnezija. Često može doći i do paničnog stanja, delirijuma i psihotičkih epizoda. Ukoliko se MDMA sporo metaboliše, nekoliko dana nakon konzumacije može se osećati depresija, zamor, nedostatak apetita, gubitak koncentracije i anksioznost [58,63].

Rizik pri upotrebi MDMA je velik i zavisi od obrasca konzumiranja MDMA, konstitucije i zdravlja osobe i drugih faktora. Teško je sa sigurnošću utvrditi letalnu dozu MDMA kod čoveka, zbog toga što obično nije poznat sadržaj MDMA u tableti i prisustvo drugih supstanci koje sa MDMA mogu delovati sinergistički ili zasebno doprineti ovakvom

ishodu [82]. Istraživanjima je utvrđeno da je letalna doza MDMA, kod pacova, unetog oralnim putem, $LD_{50} = 160$ mg/kg, odnosno 0,18 g/kg telesne mase [66].

Kako je ranije naznačeno, MDMA pripada prvoj grupi na PKS za koje trenutno važi da nemaju priznatu primenu u medicini. Iako je svrstan u ovu grupu, terapijske mogućnosti MDMA u psihoterapiji su nesporne i za to se zna još od sedamdesetih godina prošlog veka, odnosno od momenta promovisanja MDMA u psihoterapiji od strane *Alexander T. Shulgin-a* i *Leo Zeff-a*. Ujedno *Shulgin* je zajedno sa *David E. Nichols-om* prvi koji je objavio naučni rad i opisao efekte MDMA na ljudima. Karakteristični efekti koji su opisani u ovom radu podrazumevaju pojačavanje osećaja bliskosti i empatije kao i unutrašnje introspekcije. Sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog veka dok je još vladalo “sivilo” u pravnoj regulaciji korišćenja MDMA u medicinske svrhe, on je korišćen u pojedinačnoj i u terapiji parova i grupa u tretmanu spectra psiholoških poremećaja koji su uključivali lakše oblike depresije i anksioznosti. Nije sprovedeno nijedno kontrolisano kliničko ispitivanje u vezi bezbednosti i efikasnosti MDMA u tom period [68].

Osamdesetih godina dolazi do naglog i velikog porasta u konzumaciji MDMA odnosno “*Ecstasy-ja*” van terapijskog konteksta. U SAD se procenjuje da je oko 6,8 % ljudi starijih od dvanaest godina bar jednom u životu konzumiralo “*Ecstasy*“, dok za Evropljane se procenjuje da je oko 4% stanovništva starosti od 15 do 64 godine bar jednom u životu konzumiralo “*Ecstasy*”. Ova činjenica i klasifikacija MDMA u prvi red PKS u SAD u kombinaciji sa početnim istraživanjima na životinjama i ljudima zaustavila je klinička ispitivanja MDMA u terapijske svrhe. Rezultati ovih ispitivanja su i dalje predmet debate u smislu da se rezultati dobijeni u studijama na životinjama osporavaju zbog velikih doza koje su korišćene u eksperimentima, a rezultati dobijeni u studijama sa ljudima se osporavaju pošto u velikoj većini predtavljaju opise konzumenata koji su najčešće uživaoci više PKS nepoznate čistoće i porekla.

Ispitivanja na ljudima koja nisu uključivala konzumente MDMA iz devedesetih godina prošlog veka odnosila su se na ispitivanja isključivo psiholoških efekata MDMA i vodeći na ovom polju su Američka Multidisciplinarna asocijacija za psihodelične studije (eng. *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)*). Od strane MAPS-a sponzorirana je inicijalna studija (Faza 1 kliničke studije) koja je pokazala da MDMA potpomognuta psihoterapija može bezbedno da se sprovodi na ljudima sa hroničnim PTSD-om kod kojih tretmani klasičnom terapijom nisu davali rezultate otvorila je vrata za sva dalja istraživanja koja uključuju MDMA i koja se trenutno sprovode. Ova ispitivanja danas uključuju i ispitivanje efekata MDMA na pažnju, prosocijalne efekte, pamćenje, aktivnost

mozga i predočavanje dobijenih rezultata radi dekriminalizacije MDMA kao leka za ljudsku upotrebu koja se očekuje od strane američke Agencija za hranu i lekove (eng. *FDA*) kada se ispune svi potrebni uslovi odnosno kompletiraju sva potrebna ispitivanja.

MAPS je uspešno sproveo šest kliničkih ispitivanja, faze 2 u okviru MDMA asistirane psihoterapije za tretman PTSD i skoro je završena faza 3 koja je uključivala randomiziranu dvostruko slepu kontrolisanu studiju.

MDMA u obliku racemske anhidrovane hidrohloridne soli u obliku belog praha sa ekscipientom manitolom i lubrikantom magnezijum stearatom se u obliku kapsula koristi u navedenim fazama ispitivanja. U Fazi 1 i 2 korišćene su fiksne doze u okviru terapijskog okvira od 75 mg do 125 mg, dok su u fazi 3 korišćene podeljene doze od 120 mg do 180 mg što je ekvivalentu od 1,1 mg/kg do 1,8 mg/kg bazirano na inicijalnoj dozi za osobu od 70 kg. MAPS je 2017. godine svoju asocijaciju proširio i u Evropu, sa centrom u Holandiji. Porast kliničkih studija vezanih za MDMA uslovio je i pokretanje sinteze i farmakološke proizvodnje MDMA odnosno strogo kontrolisanu proizvodnju po pravilima dobre laboratorijske i dobre proizvođačke prakse (eng. *cGLP* i *cGMP*). MDMA se od 2018. proizvodi po ovim standardima za potrebe terapijskih ispitivanja u *Onyx Scientific, Ltd* u Velikoj Britaniji i *Sharp Clinical Services Inc.* u SAD.

MDMA za razliku od LSD, psilocibina i drugih PS koje se ispituju u terapijske svrhe ne pokazuje suštinsko psihodelično svojstvo odnosno ne remeti percepciju i samosvesnost tj. svest o sebi. MDMA kao što je navedeno izaziva oslobađanje oksitocina koji pomaže u smanjivanju aktivnosti centra za strah u mozgu (amigdala) i na taj način povećava osećaj empatije. Iskustva koja se dobijaju od pacijenata sa klinika za mentalno zdravlje koje su uvele MDMA potpomognutu psihoterapiju govore da MDMA uz prisustvo psihoterapeuta omogućava pacijentu osećaj smirenosti i otvorenosti koji pomaže ispitivanje traume same po sebi, a ne rešavanje njenih simptoma što je princip klasične farmakološke terapije koja uključuje benzodiazepine i selektivne ihbitore preuzimanja serotonina. Takođe, u MAPS studije su potvrdile da samo nakon tri tretmana sa MDMA se PTSD skoro (eng. *PTSD score*) smanjuje sa “teškog” na “blagi”. Neželjeni efekti su kod zdravih osoba blagi i kratkotrajni i uključuju prolazno povećanje brzine rada srca i povećanje pritiska, a od psihijatrijskih simptoma uključuju anksioznost, depresivna stanja, iritabilnost i panične napade. Ujedno kao dodatna problematika obolelih od teškog oblika PTSD je pojava porasta suicida koja je karakteristična za klasičnu terapiju koja često daje kratkotrajno poboljšanje slike, da bi se kasnije poteškoće vraćale u još izraženijim oblicima vodeći ka suicidu. Iz MAPS studija je

uočeno i da efekti MDMA u smanjenju simptoma PTSD traju i do dvanaest meseci nakon tretmana [68-71].

MDMA potpomognuta psihoterapija daje šansu za ozbiljnu promenu na bolje u kvalitetu života obolelih od PTSD, može se reći da daje mogućnost izlječenja i ima potencijal da dramatično promeni kliničku praksu u psihijatriji.

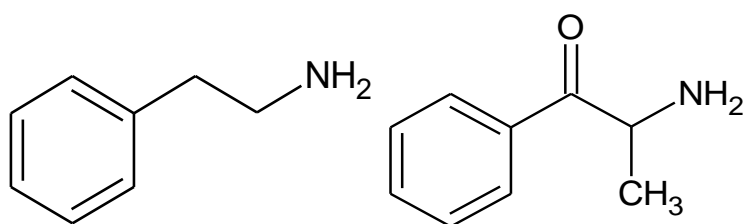
2.4. Sintetski analozi katinona

U proteklih par godina tržište ilegalnih PS se u potpunosti izmenilo usled prisustva više od devetstotinapadeset NPS koje su detektovane do decembra 2019. godine [72]. Sintetski analozi katinona predstavljaju veliku grupu PS čija popularnost zbog lake dostupnosti i nemogućnosti detekcije rutinskim testovima za PS neprekidno raste. Danas se NPS generalno nazivaju "dizajnerske droge" i termin se odnosi na grupu PS koje su sintetisane kako bi oponašale efekte klasičnih droga i kako bi se izbegle trenutni važeće zakonske regulative.

Katinon je prirodan fenilalkilamin, prisutan u lišću biljke khat (*Catha edulis*), koja raste na području Istočne Afrike i Arabijskog poluostrva i lišće ove biljke se zbog svojih blagotvornih efekata žvaće. Katinon se nalazi u lišću biljke samo dok je sveža i zato se lišće može žvakati samo par dana nakon branja. U lišću najviše ima fenilalkilaminskih alkaloida, zatim katinona, katina i norpseudofedrina [73].

Katinon je 1975. godine izolovan iz lišća biljke i tako je i ustanovljeno da predstavlja najzastupljeniju komponentu, odnosno glavni psihoaktivni princip ove biljke. Iako je katinon hiralni molekul, u lišću je prisutan samo S-enantiomer, a sinteza racemata je postignuta tek 1982. godine. Prvi analog katinona, sintetisan je 1928. godine u Nemačkoj i to je bio metkatinon [94]. Na ilegalnom tržištu se masovno pojavljuju u periodu od 2014. do 2017. godine i danas postoji preko trideset sintetskih analoga katinona [74].

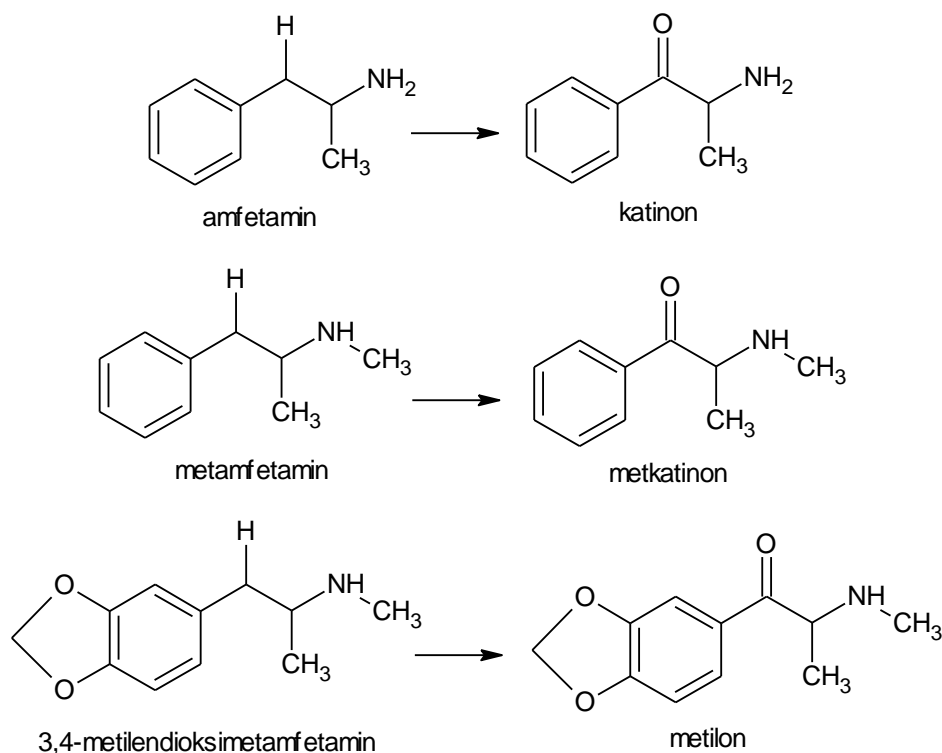
Katinoni i amfetamini su strukturno veoma slični i predstavljaju supstituisane fenetilamine (Slika 2.20).



Slika 2.20. Struktura fenetilamina i katinona

Uvođenjem keto grupe u amfetamin, dobija se novo jedinjenje sličnog dejstva, 2-amino-1-fenilpropanon (katinon) čijom modifikacijom nastaje niz drugih jedinjenja, koji se nazivaju derivati katinona. Sintetski katinoni su zbog β -keto dela u strukturi poznati kao β k-amfetamini. Smatra se da su manje potentni od ostalih fenetilamina, zbog keto grupe koja im povećava polarnost i otežava prolazak kroz krvno-moždanu barijeru. Osnovna katinonska struktura (Slika 2.20) može se menjati na bezbroj načina, alkilovanjem azotovog atoma, menjanjem supstituenta na α -C atomu, ili uvođenjem azota u aromatični prsten.

Ukoliko se bočna grupa kod katinona supstituiše vodonikom, dobijaju se analozi koji podsećaju na neke amfetamine i obrnuto. Na primer, supstitucijom vodonikovog atoma keto grupom se od amfetamina dobija katinon, od metamfetamina nastaje metkatinon i od 3,4-metilendioksimetamfetamina (MDMA) sintetiše metilon (Slika 2.21) [74-76].



Slika 2.21. Sličnosti u strukturi između stimulanasa tipa amfetamina (levo) i katinona (desno)

Ovi analozi gotovo da nemaju nikakvu medicinsku primenu i sintetisani su kako bi oponašali efekte klasičnih PKS. Medicinska primena se sastoji u tome da neka jedinjenja predstavljaju aktivnu farmakološku komponentu leka, takav je na primer Tepanil koji se koristi kao supresant apetita čija je aktivna komponenta amfepramon (dietilpropion) [77-79].

Sredinom 2000. godine, pojavili su se na tržištu kao rekreativne droge i legalne alternative amfetaminu, MDMA, metamfetaminu i kokainu.

Uprkos nedovoljnoj naučnoj istraženosti i nepoznavanju potencijalnih štetnih efekata koje uzrokuju sve je zastupljenija upotreba ovih PS. Smatra se da je za njihovu popularnost velikim delom zaslužna medijska pažnja koja im se poklanja, kao i široka rasprostranjenost i dostupnost. Takođe se veruje da je potražnja porasla zbog smanjene dostupnosti i čistoće klasičnih PS.

Njihova kontrola je gotovo nemoguća, jer čim se jedna supstanca nađena listi kontrolisanih supstanci, dva nova, „legalna analoga“ se pojave. Kontrolu otežava i činjenica da se pakuju, reklamiraju i prodaju pod drugim nazivima. Ilegalni proizvođači ih prodaju pod nazivima so za kupanje, hrana za biljke, sredstvo za čišćenje nakita, sredstvo za topljenje leda i čišćenje cevi, vrlo često sa nalepnicom da “nisu za ljudsku upotrebu”. Katinoni se kupuju preko internet a i u specijalizovanim prodavnicama za prodaju duvana.

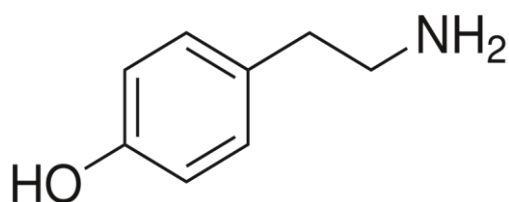
Najveći deo katinona se sintetiše u Kini i Indiji. Uglavnom se prodaju u obliku belog ili beličastog praha, u kapsulama i ređe tabletama [79]. Prah se pakuje u kesice za bombone, koje se pakuju u plastične kutijice ili zip kesice sve to je jarkih boja i zanimljivog dizajna i izgleda vrlo primamljivo za konzumente. Nazivaju se još i *Bath Salts*, *Bliss*, *Vanilla Sky* i *Ivory Wave* (Slika 2.22).



Slika 2.22. Pakovanje proizvoda koji u sebi sadrži metilendioksipirovaleron (MDPV)

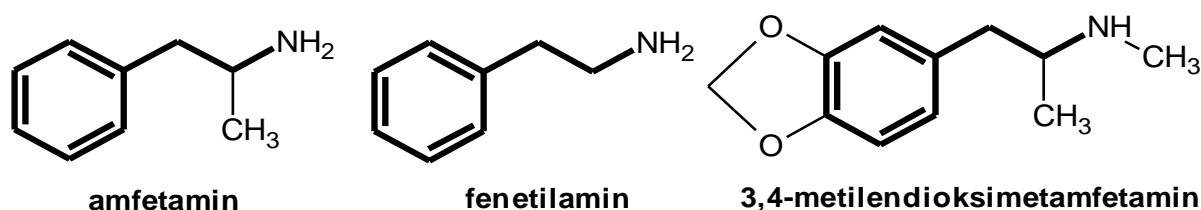
Ovi stimulansi se uglavnom unose ušmrkivanjem, ali mogu i da se puše, gutaju ili vrlo retko injektuju. Postoje i dva neuobičajena načina konzumacije. Prvi je takozvano bombardovanje, gde se prah umota u papir od cigarete i proguta, a drugi popularan način unosa podrazumeva da se ključ najpre umoči u prah, a zatim gurne u nos i ušmrče. Zabeleženi su i slučajevi utrljavanja u desni, stavljanja u rektum, inhalacije i intramuskularnog unosa [76].

Grupa supstisuisanih fenetilamina je izuzetno velika i u nju spadaju i endogena jedinjenja kao što su to hormoni, kateholamini (dopamin, serotonin i norepinefrin) i amini koji se nalaze u tragovima poput adrenalina, feniletilamina i tiramina. Tiramin (Slika 2.23) je prirodno prisutan amin u tragovima, derivat amino kiseline tirozin. U hrani se nalazi u siru, u procesuiranom mesu, u ukiseljenoj hrani i itd. Tiramin se smatra “lažnim neurotransmitterom” s obzirom da on ulazi u noradrenergičke nervne terminale i dovodi do oslobađanja velike količine norepinefrina koji prelazeći u krvotok izaziva vatakonstrikciju. U forenzičkom smislu tiramin je zanimljiv jer u američkoj državi Florida, tiramin, njegove soli i izomeri su svrstani u prvi red kontrolisanih supstanci i kategorizovani kao halucinogeni. Ovo podrazumeva da je njegova kupovina, prodaja i posedovanje protiv zakona u državi Florida bez posedovanja odgovarajućih dozvola. Ova zabrana je proistekla zbog pogrešno protumačene sličnosti u strukturi sa fenetilaminom i ona sada dovodi do vrlo komplikovane situacije jel se tiramin nalazi kao što je rečeno i u siru, vinu i čokoladi i raynim drugim proizvodima, pa je ovo svstavanje tiramina u prvi red kontrolisanih supstanci i zabrana koje iz toga proizilaze vrlo komplikovano za sprovođenje.



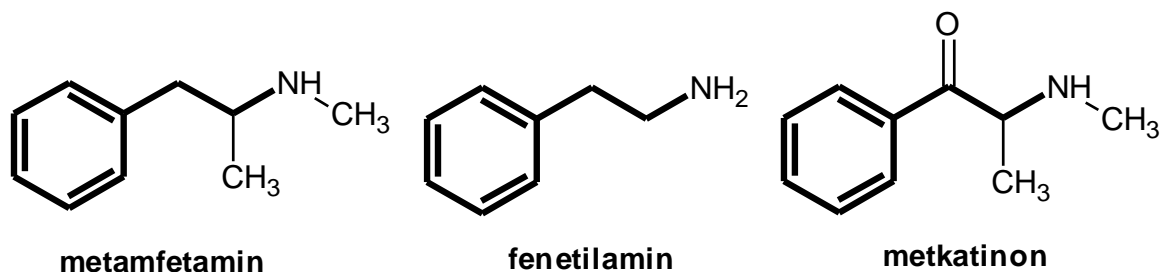
Slika 2.23. Struktura tiramina

Region supstance odgovoran za njenu aktivnost naziva se farmakofora i hemijske strukture amfetamina i MDMA (3,4-metilendioksimetamfetamin) su prikazane Slici 2.23 radi njihovog lakšeg uočavanja. Kod ove dve supstance uočavamo identičnu farmakoforu, to jest fenetilamin (podebljano na Slici 2.24). Amfetamin ima dodatnu metil grupu na α -C atomu, pa mu je hemijsko ime alfa-metilfenetilamin.



Slika 2.24. Farmakofore kod amfetamina i MDMA

MDMA ima još jednu metil grupu na terminalnom aminu, što čini da deo strukture izgleda kao metamfetamin. Zbog prisustva metilendioksidnog prstena, njegov naziv je metilendioksi-metamfetamin. Na osnovu sličnosti u strukturi pretpostavlja se da će ovi fenetilaminski analozi, sintetski katinoni ispoljiti efekte MDMA i metamfetamina (Slika 2.25).



Slika 2.25. Farmakofore kod metamfetamina i metkatinona

Endogeno proizvedeni monoamini, kateholamini (dopamin, serotonin i norepinefrin) su kako je rečeno takođe fenetilamini. Na osnovu zajedničke fenilaminske farmakofore ovih monoamina i analoga amfetamina, kao i sintetskih katinona možemo da pretpostavimo kako će ove droge ispoljavati svoje dejstvo. Naime, one će se zbog sličnosti u strukturi vezati za transportere dopamina, serotonina i norepinefrina. Ovi transporteri, odgovorni su za preuzimanje monoamina iz sinaptičke pukotine u presinaptički neuron i terminaciju efekata koje monoamini izazivaju [80]. Takođe deluju i kao inhibitori monoamino-oksidaza, koje su odgovorne za uklanjanje monoamina iz sinaptičke pukotine. Na ovaj način, droge će produžiti efekte koje ispoljavaju dopamin, norepinefrin i serotonin. Katinoni povećavaju ekstracelularnu koncentraciju dopamina, serotonina i norepinefrina. U odnosu na amfetamin i MDMA, oni znatno više povećavaju količine dopamina i serotonina. Porast u koncentraciji sinaptičkih monoamina (dopamina, norepinefrina i serotonina) izaziva stimulativne, halucinogene i antidepresivne efekte [81-83].

Željeni efekti zabeleženi kod korisnika su povećana energija, pojačan libido, empatija i društvenost. Izazivaju budnost, euforiju, pojačanu osetljivost, pričljivost, fokusiranost i prijatna osećanja. Efekti se javljaju trideset do četrdeset i pet minuta nakon uzimanja, a traju od jednog do tri sata. Sa druge strane, dolazi i do nastanka neželjenih efekata koji mogu da traju od jednog sata do nekoliko dana. Ovi efekti su pretežno kardiološke i neurološke prirode. Javljaju se anksioznost, vrtoglavica, agresija, dezorijentisanost, zbunjenost, gubitak memorije, uznemirenost, nesanica, depresija, pokušaji samoubistva i napadi panike. Od

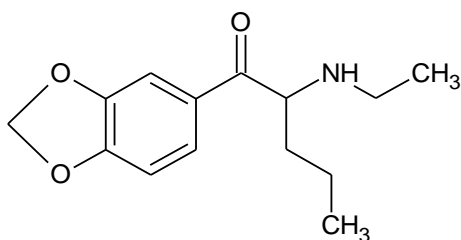
kardioloških problema dolazi do hipertenzije, bolova u grudima, znojenja i ubrzanog rada srca, koji mogu dovesti do infarkta ili šloga. Mogu dovesti do otkazivanja bubrega i jetre. Slično kao i MDMA, katinoni uzrokuju hiponatremiju, jer se oslobađa vazopresin, na čije oslobađanje utiče serotonin. Retka komplikacija, koja nije zabeležena kod metamfetamina ni MDMA, a koja je specifična samo za katinone je hipoglikemija. Registrovani su smrtni i slučajevi trovanja. Različite su toksičnosti i neophodno je još puno rada kako bi se razumela njihova toksikokinetika i toksikodinamika. Ne postoji adekvatan način u lečenju trovanja. Uznemirenim pacijentima, sa jakim napadima, tahikardijom, psihozama i visokim pritiskom, daju se benzodiazepini kako bi smanjili efekat preterano izlučenog epinefrina i norepinefrina. Hipertermija se leči naglim i jakim hlađenjem, a hiponatremija restrikcijom unosa vode [84-86].

Sintetski katinoni su znatno potentniji od prirodnih, a s obzirom na to da nisu regulisane psihoaktivne supstance predstavljaju veliku opasnost. Za njih je ujedno i karakteristična pojava kompulzivnog redoziranja koja predstavlja poriv kom se konzument ne može odupreti u smislu redoziranja radi održavanja i povećanja subjektivnog osećaja koji ta NPS izaziva. U jednom ispitivanju, u kom se poredio njihov efekat sa efektima koje izaziva kokain, 60-75% ispitanika je uočilo duže i jače efekte. Ipak, neophodna su dalja istraživanja da bi se utvrdio mehanizam delovanja, metabolizam, klinički i fiziološki efekti kao i potencijal za stvaranje zavisnosti i lečenje od nje. Pretpostavlja se da bi s obzirom na sličnosti u delovanju sa amfetaminima i kokainom i lečenje zavisnosti bilo slično. Trenutno se u lečenju zavisnosti koristi samo bihejvioralna terapija.

Katinoni se ne mogu detektovati standardnim toksikološkim testovima urina. Detekcija je dodatno otežana prisustvom supstanci sa kojima se mešaju. U forenzičkom smislu njihova brza detekcija i identifikacija vrši se najčešće metodom gasnom hromatografije sa masenim detektorom (GC/MS) i metodom infracrvene spektroskopije (IR).

2.4.1 N-etilpentilon

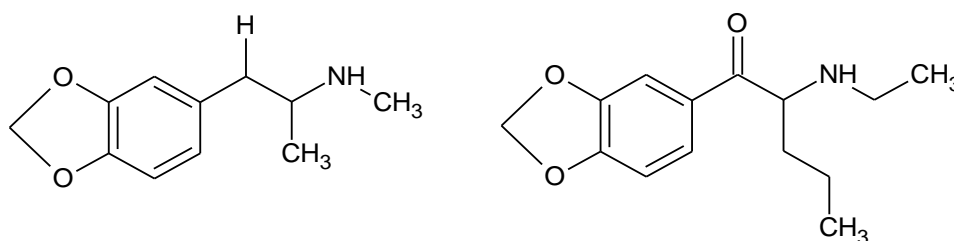
N-etilpentilon je noviji derivat katinona. Poznat je pod nazivima BK-Etil-K, BK-EPD, bk-EBDP, βk-EBDP, beta-keto-etilbenzodioksolilpentanamin, etil pentilon i NEP. Hemijski naziv mu je (±)-1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-(etilamino) pentan-1-on. (Slika 2.26). Njegova sinteza je prvi put izvedena i opisana 1969. godine zajedno sa pentilonom, butilonom i dibutilonom. Prvi put je registrovan u upotrebi tek krajem 2015. i početkom 2016. godine [82].



Slika 2.26. Struktura *N*-etilpentilona

U 2017. godini u Americi, registrovano je 369 slučajeva upotrebe sintetskih katinona, od toga je u 201 slučaju korišćen *N*-etilpentilon.

N-etilpentilon je dizajnerska droga strukturno slična katinonu, metkatinonu, metamfetaminu i 3,4-metilendioksimetamfetaminu (MDMA) (Slika 2.27). Prodaje se na ilegalnom tržištu uglavnom kao MDMA jer izaziva kombinaciju stimulativnih i halucinogenih efekata koja je karakteristična za MDMA. Na ilegalnom tržištu nalazi se uglavnom u obliku racemata i najčešće kao hidrohloridna so u formi kristala, praha, tableta i kapsula [87]. *N*-etilpentilon se na ilegalnom tržištu prodaje kao so za kupanje, đubrivo i hrana za biljke, hemikalija namenjena za upotrebu u naučne svrhe.



Slika 2.27. Sličnosti u strukturi MDMA (levo) i *N*-etilpentilona (desno)

2.4.2 Mehanizam delovanja i efekti *N*-etilpentilona

Deluje na centralni nervni sistem, slično amfetaminima, i stimuliše oslobađanje monoaminskih neurotransmitera, dopamina, serotonina i norepinefrina. Istovremeno se zbog sličnosti u strukturi vezuje za transportere i receptore ovih monoamina. Na taj način sprečava njihovo ponovno preuzimanje iz sinaptičke pukotine. *N*-etilpentilonima psihostimulirajuće i halucinogeno dejstvo. Efekti koje ispoljava su euforija, pojačan libido, povećana budnost i osetljivost na dodir. Štetni efekti *N*-etilpentilona uključuju respiratorne, srčane probleme i abdominalne bolove. Pretpostavlja se da njegova toksičnost nepovoljno utiče na svaki organ. Od neželjenih efekata javljaju se aritmija, povećana temperatura, napadi, halucinacije, uznemirenost, nesаница, povraćanje, dezorijentisanost i paranoja. Takođe, može izazvati

acidozu, otkazivanje jetre i bubrega i smrt. On je potentniji od ostalih katinona, te u nekim slučajevima već 100 mg može da se smatra prekomernom dozom. Nema puno izvora, ali među zabeleženima su i smrtni slučajevi. Odgovoran je za 151 slučaj predoziranja i smrti od 2015. do 2018. godine u Americi. Budući da je nov proizvod, često se ne nalazi u bazi podataka toksikoloških laboratorija, što dodatno otežava njegovu detekciju. Nema publikovanih naučnih radova, koje opisuju kliničke efekte, koncentracije u krvi i toksičnost *N*-etilpentilona [87-90].

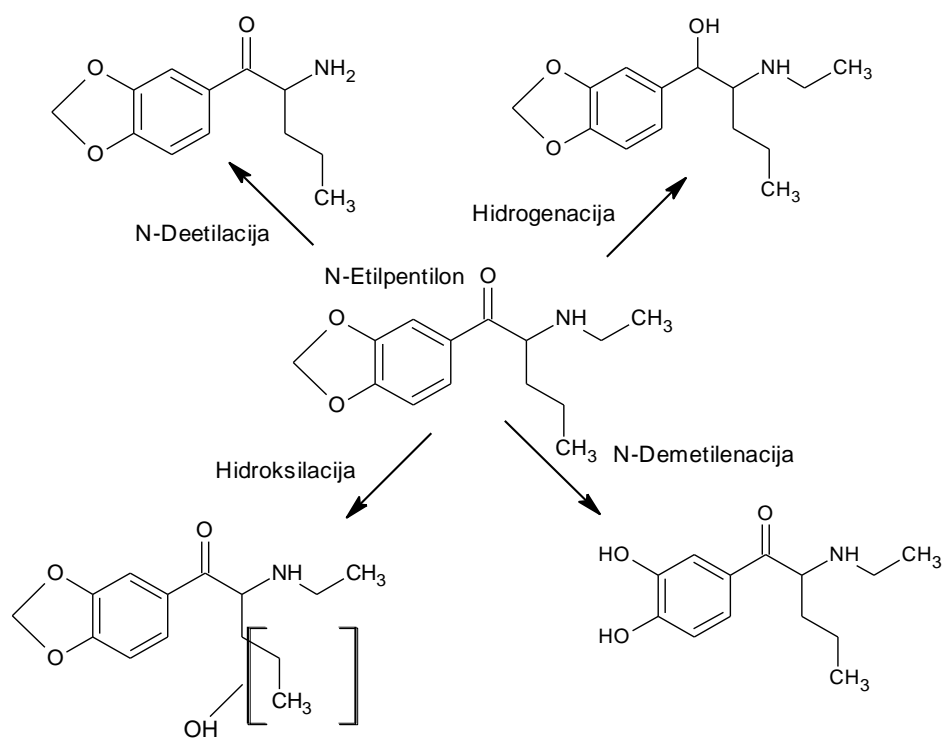
2.4.3 Metabolizam *N*-etilpentilona

Vrlo je ograničen izvor informacija vezanih za ovu problematiku. Izdvaja se jedno istraživanje u kom su prikupljeni uzorci krvi iz smrtnih i slučajeva vožnje pod uticajem narkotika, kao i uzorci pljuvačke od rekreativnih korisnika na jednom muzičkom festivalu. Treći su bili uzorci mikrozoma jetre. Kvantitativno su analizirani LC-MS/MS. In vitro (u mikrozomima jetre), pronađeno je četiri metabolita, koji su zatim potvrđeni in vivo (analizom krvi i pljuvačke). Rezultati analize su detektovali prisustvo eutilona.

Konstatovano je da *N*-etilpentilon podleže redukciji beta keto grupe u alkoholnu, takozvanu hidrogenaciju, dajući 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-(etilamino) pentan-1-ol. Ovo je ujedno i najistaknutiji metabolit, što ga čini dobrim biomarkerom za ingestiju *N*-etilpentilona (Slika 2.28). Druga reakcija do koje dolazi je *N*-deetilacija, pri čemu nastaje 2-amino-1-(1,3-benzodioksol-5-il) pentan-1-on. Demetilenacija *N*-etilpentilona dala je 1-(3,4-dihidroksifenil)-2-(etilamino) pentan-1-on. Takođe podleže i hidroksilaciji pri čemu nastaje 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-(etilamino)-hidroksi-pentan-1-on. Eutilon je identifikovan kao kontaminant. Sva četiri metabolita i eutilon su detektovani u uzorcima krvi, pljuvačke i jetre [82].

Poznavanje metabolizma *N*-etilpentilona omogućava detaljnu toksikološku analizu, a ujedno i dalje je vrlo malo podataka vezanih za njegovu farmakokinetiku i dinamiku.

N-etilpentilon je generalno slabo ispitan u smislu hemijske, forenzičke, farmakološke i toksikološke analize. Ujedno, njegova neurotoksičnost gotovo da i nije ispitana usled nedostatka eksperimentalnih podataka [82].



Slika 2.28. Metabolizam N-etilpentilona

2.5 Prekursori

U poslednjih dvadeset godina sintetičke PS su potpuno izmenile sliku globalnog ilegalnog tržišta i preuzele vodeću ulogu. U periodu od 1998. do 2017. godine porast broja zaplena sintetičkih PS je bitno premašio zaplene klasičnih PS sa najvećim proporcionalnim porastom u broju zaplena NPS i stimulansima amfetaminskog tipa (SAT). Procenjeni globalni broj korisnika SAT je devedesetih bio oko 30,2 da bi 2017. dostigao broj od približno pedeset miliona korisnika i ta brojka konstantno raste. Ilegalne laboratorije su danas prisutne u svakom regionu na svetu jer njihovo postojanje i rad nisu vezani ni za jedno od geografskih ograničenja u smislu da je za proizvodnju ili uzgajanje potrebna određena klima ili tip zemljišta. Za rad ilegalnih laboratorija za proizvodnju sintetičkih PS, zbog njihovog kompletnog “hemijskog” porekla ključni su prekursori čiji se broj u poslednjih desetak godina znatno povećao ukazujući i potvrđujući navedenu promenu globalnog ilegalnog tržišta PS. 2009. godine zemlje članice UN su potpisale Političku deklaraciju i Akcioni plan koji se odnosi na internacionalnu saradnju u globalnoj borbi protiv zloupotrebe PS sa posebnim akcentom na globalni fenomen sintetičkih PS. Ujedno 2009. godine svet je prepoznao problem porasta u korišćenju nekontrolisanih prekursora to jest jedinjenja koja se koriste u proizvodnji sintetičkih PS, a ne nalaze se na odgovarajućim listama prekursora zbog njihove univerzalne upotrebe u industriji. Istovremeno došlo je i do pojave novih sintetskih puteva, sofisticiranja i modifikacije starih i ujedno do pojave sve većeg broja ilegalnih laboratorija sa ozbiljnim proizvodnim kapacitetima. Kao prvi odgovor u svetskoj borbi protiv sintetičkih PS bilo je svrstavanje novih jedinjenja koja se koriste kao prekursori na odgovarajuće liste. Dodatni izazov koji se javio na polju prekursora je i pojava velikog broja “dizajnerskih prekursora”. To su jedinjenja koja se sintetišu odnosno “kreiraju” samo za sintezu sintetičkih PS i lako dobijanje kontrolisanih prekursora. Ona nemaju nikakvu drugu upotrebnu svrhu.

“Dizajnerski prekursori” se mogu podeliti na tzv. “maskirane” prekursore i hemijske intermedijere. “Maskirani prekursori” kako im samo ime kaže su supstance koje prikrivaju prekursore koji se iz njih vrlo lako dobijaju. To su u stvari derivati prekursora. Tako na primer derivati kontrolisane fenilsirćetne kiseline i P-2-P, metilfenilacetat i P-2-P metilglicidat predstavljaju maskirne prekursore. Hemijski intermedijeri su supstance koje se dobijaju prilikom ilegalne sinteze PS, ali se tipično ne izoluju. Kada se izoluju one postaju prekursori. Primeri intermedijera su alfa-fenilacetoacetonitril (APAAN), metil alfa-fenilacetoacetat (MAPA) i hlorefedrin. Jedinjenja iz obe ove grupe prekursora obično nemaju

Šnikakvu drugu industrijsku primenu i „kreiraju“ se isključivo da bi se izbegle zakonske regulative i izbegla ili otežala detekcija i identifikacija. To i jeste glavna razlika između dizajnerskih i nekontrolisanih prekursora koji imaju široku primenu u industriji. „Maskirani prekursori“ predstavljaju ozbiljan izazov za zakonske regulative odnosno za dodavanje na odgovarajuće Liste jer teorijski postoji gotovo bekonačan broj derivata koji mogu da se sintetišu kako da bi se postojeći prekursori maskirali i tako izbegle zakonske sankcije.

Od devedesetih u raznim delovima sveta su se pored tradicionalnih prekursora kao što su efedrin, pseudoefedrin i P-2-P u proizvodnji su počeli intenzivno da se koriste i i nekontrolisani i dizajnerski prekursori sa ciljem izbegavanja nacionalnih i inetrnacionalnih mera i navođenja policijskih snaga na pogrešne zaključke. Na primer što se tiče amfetamina i metamfetamina upotreba prekursora se pored konstantno prisutnih prekursora kao što su fenilsirćetna kiselina, efedrin, pseudoefedrin i P-2-P od devedesetih pa do 2016. godine dopinjavala sa nekontrolisanim prekursorima kao što su metilamin, nitroetan, mravlja kiselina, amonijum hlorid, zatim „maskiranim“ prekursorima kao što su N-acetil-pseudoefedrin, estri sirćetne kiseline, P-2-P bisulfitni adukt, N-metoksikarbonil-MDA i na kraju intermedijerima kao što su hlorefedhlorpseudoefedrin, APAAN, 1,2-dometil-3-fenilazidrin. Što se tiče evropskog tržišta sinteza amfetamina i metamfetamona iz P-2-P kao prekursora je dominantna. Ujedno upotreba hemijskih intermedijera kao što su APAAN, MAPA i APAA za ilegalnu sintezu P-2-P se intenzivirala poslednjih godina radi standardnog izbegavanja zakonske regulative ali i ujedno da bi se smanjili troškovi proizvodnje i omogućila dalja konstantna ilegalna proizvodnja koja je bila vrlo otežena zbog uspešne striktno kontrole P-2-P. Za proizvodnju manjeg obima efedrin i pseudoefedrin i fenilsirćetna kiselina su i dalje najdominantniji prekursori za ilegalnu sintezu amfetamina i metamfetamina u Češkoj, Bugarskoj, Nemačkoj, Poljskoj i Slovačkoj [3].

2.5.1 Efedrin

Efedrin je alkaloid koji je u prirodi prisutan u biljkama roda *Ephedraceae*. Sadržaj alkaloida u pomenutim biljkama varira. Najpoznatije vrste, *Ephedra sinica* (prosečni sadržaj alkaloida od 1,3%) i *Ephedra equisetina* (prosečni sadržaj alkaloida 2,2%) su generalno poznate kao Ma huang i uzgajaju se uglavnom u Kini, gde se već dugo godina koriste u narodnoj kineskoj medicini, ali i u Severnoj Indiji i Pakistanu. U našem podneblju značajne količine efedrina sadrži takozvana Makedonska efedra, koja je rasporstranjena na Balkanu i u

severnoj Africi (*Ephedra macedonica*) i može poslužiti kao izvor ovog alkaloida. Ekstrakcija alkaloida iz biljnog materijala je još davno detaljno opisana u naučnoj hemijskoj literaturi.

Pored toga što se može izolovati iz biljnog materijala, efedrin se takođe može uspešno sintetisati u laboratoriji, a na ilegalnom tržištu je najčešće izolovan iz postojećih tableta spravljanih za farmaceutske potrebe. Na tržištu su potrebe farmaceutske industrije za efedrinskim alkaloidima velike. Efedrin kao i pseudoefedrin se danas dobijaju mikrobiološkim i klasičnim sintetičkim metodama, u količinama koje prevazilaze razmeru od deset hiljada tona, pa su relativno dostupni na ilegalnom tržištu.

Dobar sagorevač masnih naslaga i dovodi do poboljšanja fizičkih performansi kod sportista, i kao takav je bio veoma popularan sastojak spotskih suplemenata sve do aprila 2004. godine, kada je zabranjen od strane američke FDA, i od tada se nalazi i na Listi zabranjenih doping sredstava. Razlozi njegove zabrane su višestruki ali je glavno to što ispoljava štetne efekte na kardiovaskularni i nervni sistem.

Uspešno se koristio u lečenju astme i infekcija disajnih puteva. Zbog svoje očigledne sličnosti u strukturi u ilegalnim laboratorijama se koristi kao polazna supstanca u sintezama metamfetamina. Danas se efedrin i njegovi izomeri (pesudoefedrin i norefedrin) nalaze na Listama prekursora svuda u svetu i svuda su strogo kontrolisani [28].

2.5.2 Fenilsirćetna kiselina

Kao što je rečeno, dobijanje metamfetamina reduktivnim aminovanjem P-2-P je u Evropi i dalje najčešći način dobijanja metamfetamina u laboratorijama manjeg proizvodnog obima. Fenilaceton i metilamin predstavljaju jedinjenja koji su neposredni prekursori za proizvodnju metamfetamina.

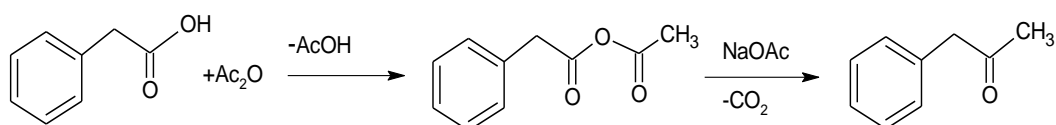
Drugi uobičajeni nazivi za fenilaceton su fenil-2-propanon ili P-2-P i benzilmetilketon ili skraćeno BMK. Fenilaceton nema primenu u industriji, tako da svaki pronalazak ove supstance vodi ka ilegalnoj proizvodnji amfetamina ili metamfetamina.

Zbog otežane nabavke ovog prekursora usled striktno kontrole kako je već objašnjeno sinteze se u ilegalnim laboratorijama započinju lakše dostupnom nekontrolisanom ili manje kontrolisanom supstancom kao što su benzil-cijanid, fenilacetonitrila i fenilsirćetne kiseline [3,17].

Najbolje je opisan postupak dobijanja fenilacetona iz fenilsirćetne kiseline. Fenilsirćetna kiselina je komercijalna hemikalija te se proizvodi u velikim količinama. U farmaceutskoj intustriji fenilsirćetna kiselina predstavlja intermedijer u sintezi lekova poput

diklofenaka i penicilina. To je čvrsta supstanca vrlo karakterističnog mirisa, tačke topljenja 76-78 °C koja u promet dolazi u obliku ljusti koje su na dodir slične vosku. Mnogo je proizvođača fenilsirćetne kiseline u svetu. Pojavom značajnih proizvođača iz Kine, u prometu se često nalazi fenilsirćetna kiselina označena samo kineskim pismom. Fenilsirćetna kiselina se pakuje u papirne ili plastične džakove od 25 kg. Ima slab, ali karakterističan miris koji dugo ostaje na odeći kada sa njom dođe u dodir i miris je lako prepoznati.

Kada fenilsirćetna kiselina reaguje sa anhidridima alifatičnih kiselina u prisustvu baznih katalizatora nastaju benzil alkil-ketoni:



Slika 2.29. Nastajanje benzil alkil-ketona iz fenilsirćetne kiseline

U sintezi fenil-2-propanona, fenilsirćetna kiselina i acetanhidrid reaguju tako što nastaje mešoviti anhidrid fenilsirćetne i sirćetne kiseline. Ovo jedinjenje je termički nestabilno i zagrevanjem se prevodi u fenil-2-propanon i ugljenik(IV)-oksid [17]:

1. $\text{PhCH}_2\text{COOH} + \text{Ac}_2\text{O} \rightarrow \text{PhCH}_2\text{COOAc} + \text{AcOH}$
2. $\text{PhCH}_2\text{COOAc} \rightarrow \text{PhCH}_2\text{COCH}_3 + \text{CO}_2$

Sporedna reakcija koja prati željeno dobijanje P-2-P je nastajanje dibenzilketona:

3. $2 \text{PhCH}_2\text{COOAc} \rightarrow (\text{PhCH}_2\text{CO})_2\text{O} + \text{Ac}_2\text{O}$
4. $(\text{PhCH}_2\text{CO})_2\text{O} \rightarrow \text{PhCH}_2\text{COCH}_2\text{Ph} + \text{CO}_2$

Prilikom profajlinga amfetamina i metamfetamina, identifikacija dibenzilketona ukazuje da je fenilaceton sintetisan ovim putem.

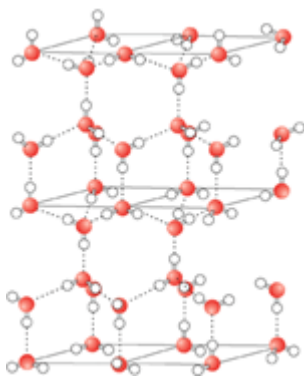
Kao katalizator u reakciji koriste se baze. U sintezi se koristi veliki višak acetanhidrida zbog mogućnosti stupanja u sporedne reakcije. U zavisnosti od upotrebljenog katalizatora postupci u ilegalnoj sintezi se dele na metode sa natrijum-acetatom, kalijum-acetatom i bakar(II)-sulfatom, sa olovo(II)-acetatom, sa torijum(IV)-oksidom i dr.

2.6 Interakcije jonskih jedinjenja sa vodom

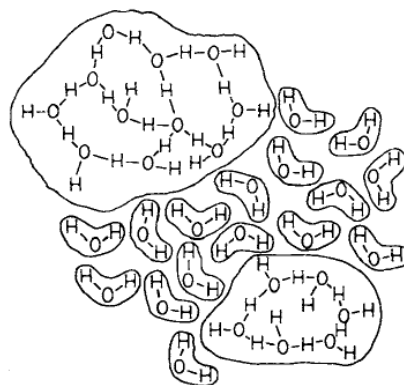
Joni svojim elektrostatičkim poljem, imaju uticaj na polarne molekule vode koji ih okružuju, stvarajući oko njih hidratacioni omotač tj. sferu. Prisustvo jona dovodi do promene u strukturi i načinu povezivanja molekula vode u njihovom okruženju kao i van hidratacione sfere u odnosu na čistu vodu. PS se konzumiraju u obliku soli zbog rastvorljivosti, i to kao hidrohloridi ili sulfati najčešće. Zato su ove supstance u osnovi amfipatične odnosno karakteriše ih prisustvo i hidrofilnih i hidrofobnih grupa u istom molekulu. PS se krvotokom prenose do odgovarajućih receptora i u toku tog puta intereaguju sa amino kiselinama, mineralima, vitamina, hormonima, šećerima i itd. Solvatacija PS, kao i interakcije u biološkim tečnostima su vrlo kompleksne i interesantne i iznad svega nedovoljno ispitane.

2.6.1 Struktura vode

Molekuli vode su međusobno povezani vodoničnim vezama, gradeći polimerne strukture sa malom entropijom. U ledu su molekuli vode međusobno povezani vodoničnim vezama sa četiri susedna molekula, gradeći pravilnu tetraedarsku strukturu (Slika 2.30). Na temperaturama iznad $T = 273,15$ K (tačka topljenja leda) dolazi do narušavanja kristalne strukture leda i slobodnog kretanja molekula vode, pri čemu se vodonične veze između njih neprekidno raskidaju i formiraju. Računarske simulacije molekulske dinamike pokazuju da u tečnoj vodi pri normalnim uslovima broj vodoničnih veza po molekulu vode iznosi između 3,1 i 3,6 pri čemu se te veze dele na jake (prosečno ih ima 1,81) i slabe (prosečno 1,29), a spektroskopska merenja su pokazala da razlika u energiji veze između njih iznosi $6,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, što ukazuje da je broj vodoničnih veza u tečnoj vodi pri normalnim uslovima je manji od broja vodoničnih veza u ledu. Spektroskopska merenja su pokazala da u tečnoj vodi postoje molekuli vode sa tetraedarskim okruženjem, ali i oni koji imaju manji broj vodoničnih veza i koji ne moraju da budu u tetraedarskom rasporedu u odnosu na okolne molekule [91,92]. Ovi molekuli popunjavaju šupljine koje su nastale pravilnim tetraedarskim uređenjem i zbog toga tečna voda ima veću gustinu od leda. Spektroskopska merenja su pokazala da u tečnoj vodi postoji oko 20 % molekula vode sa tetraedarskim okruženjem koji su međusobno povezani (grupisani) u obliku prstena i lanaca. Ti agregati imaju molekule vode povezane na isti način kao u ledu pa samim tim manju gustinu od „ostatka“ vode. Zbog toga se često nazivaju „sante“ (eng. *ice-berg*), jer podsećaju na sante leda koje plivaju po vodi (Slika 2.31).



Slika 2.30. Struktura leda

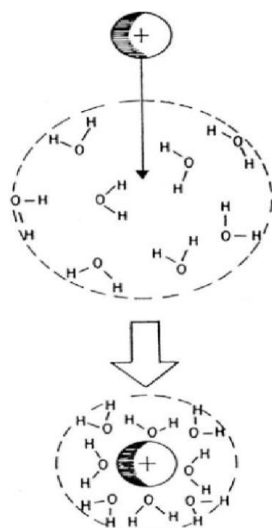


Slika 2.31. Šematski prikaz strukture tečne vode

2.6.2 Uticaj jona na strukturu vode

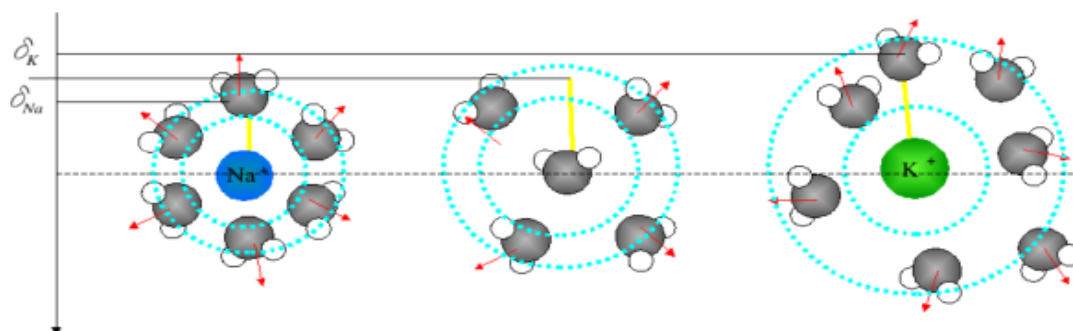
Neorganski joni svojim elektrostatičkim poljem utiču na polarne molekule vode koji ih okružuju, stvarajući oko njih hidratacioni omotač. Poznato je da joni manjeg radijusa i većeg naelektrisanja, odnosno joni koji imaju veću gustinu naelektrisanja, jače privlače molekule vode, odnosno da su ti joni jače vezani u njihovom hidratacionom omotaču [91,93]. To dovodi do promene u strukturi i načinu povezivanja molekula vode u okruženju jona u odnosu na čistu vodu. Ukoliko dodati jon jače privlači molekule vode nego što bi to činio drugi molekul vode u čistoj vodi, odnosno ako je rastojanje između centra naelektrisanja nekog katjona na primer (K^+) i atoma kiseonika u molekulu vode kraće nego što je rastojanje između atoma kiseonika između dva molekula vode u odsustvu katjona ($r(K-O_{\text{voda}}) < r(O_{\text{voda}}-O_{\text{voda}})$) onda za te katjone kažemo da uređuju strukturu vode odnosno da su eng. *structure makers (cosmotropes)*. To znači da ti joni povećavaju stepen povezivanja molekula vode u svom okruženju, odnosno u prvoj i drugoj solvacionoj sferi.

Ova osobina se ne odnosi na jačinu vodoničnih veza, ujedno i ne dolazi do dramatične promene u strukturi vode po dodatku jona, odnosno da molekuli vode ne prelaze neka velika rastojanja da bi ušli u hidratacionu sferu već samo do blage distorzije vodonične mreže u okolini jona (Slika 2.32).



Slika 2.32. Formiranje hidratacione sfere u blizini jona

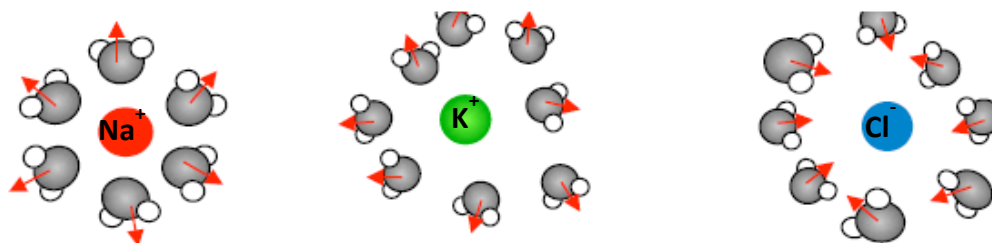
Sa druge strane, ukoliko ukoliko joni slabije privlače molecule vode i ukoliko je rastojanje centara naelektrisanja katjona i kiseonika iz vode veće od rastojanja između samih kiseonika iz vode, na primer $r(\text{K}-\text{O}_{\text{voda}}) > r(\text{O}_{\text{voda}}-\text{O}_{\text{voda}})$, ti joni se nazivaju eng. *structure breakers* (*chaotropes*). Takvi joni “guraju” molecule vode od sebe i čine strukturu vodu manje uređenom. Da li će neki jon imati *structure makers* ili *structure breakers* osobine zavisi isključivo od njegovog naelektrisanja i radijusa. Na primer, Na^+ se klasifikuje kao kosmotrop ili *structure maker*, dok je K^+ haotropni jon ili *structure breaker*, ($r(\text{Na}^+) = 0,102$ nm, $r(\text{K}^+) = 0,138$ nm), odnosno rastojanje između centara naelektrisanja i atoma kiseonika je u slučaju Na^+ kraće, a u slučaju K^+ duže u odnosu na rastojanje između atoma kiseonika u čistoj vodi (Slika 2.33) [93-96].



Slika 2.33. Uticaj *structure makers* (Na^+) i *structure breakers* (K^+) jona na molecule vode

Generalno, *structure making* osobine najviše ispoljavaju joni sa manjim radijusom i što većim pozitivnim naelektrisanjem ($\text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{NH}_4^+$) odnosno jako

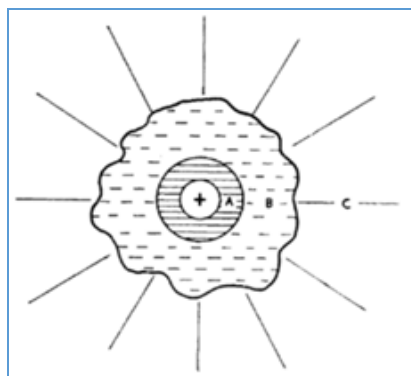
hidratirani joni. Sve ovo važi i za anjone, koji takođe imaju svoju hidratacionu sferu, jedino što su dipoli vode obrnuto orijentisani u odnosu na katjone (Slika 2.34). I u slučaju anjona, *structure making* osobine ispoljavaju joni sa manjim radijusom i većim negativnim naelektrisanjem ($F^- \approx SO_4^{2-} > HPO_4^{2-} > Cl^- > NO_3^- > Br^- > ClO_3^- > I^- > ClO_4^-$) [91,97,98].



Slika 2.34. Uticaj *structure makers* i *structure breakers* jona na orijentaciju dipola vode

Structure making/breaking osobine se ogledaju i na makrosopskom nivou, odnosno utiču na brojne fizičko-hemijske karakteristike rastvora, kao što su viskoznost, provodljivost, volumetrijske osobine i sl. Izvedeni zaključci za male neorganske jone sa lokalizovanim centrima naelektrisanja ne mogu se primeniti na asimetrične katjone sa delokalizovanim naelektrisanjem koji su najčešće konstituenti PS i prekursora.

Model solvatisanog neorganskog jona u vodenim rastvorima, koji su predložili *Frank i Wen*, objašnjava slikovito uticaj jona na strukturu vode [99-105]. Po tom modelu jon je okružen molekulima vode koji su grupisani u tri koncentrične sfere (Slika 2.35).



Slika 2.35. Šematski prikaz uticaja jona na strukturu vode: A- oblast imobilisanih molekula vode koji okružuju jon, B-oblast *structure making/breaking* efekta jona na orijentaciju dipola vode i C- oblast u kojima su molekuli vode orijentisani kao u „običnoj“ vodi

U prvoj sferi (A), molekuli vode su pod dejstvom snažnog elektrostatičkog polja jona pravilno raspoređeni oko njega i praktično su nepokretni. Ovaj region predstavlja oblast sa

većom uređenošću molekula vode u odnosu na „običnu“ vodu. Sfera (C) je oblast u kojoj se ne oseća dejstvo naelektrisanja jona i tu su molekuli raspoređeni na uobičajen način, odnosno kao u čistoj vodi. Na kraju, region (B) predstavlja oblast u kojoj elektrostatičko polje nije dovoljno snažno da izvrši potpuno orijentaciju dipola vode (kao u sferi (A)) već samo delimično. Međutim, to delovanje je dovoljno da molekuli vode imaju orijentaciju koja je drugačija nego što je u čistoj vodi, odnosno da se poremeti način povezivanja molekula vode preko H-veza u čistoj vodi. Zbog toga molekuli vode u toj sferi imaju manje uređenu strukturu nego u čistoj vodi. Joni sa velikom gustinom naelektrisanja, odnosno *structure makers* će zadržati više molekula vode u sferi (A) pa će njihovo dejstvo na molekule vode u sferi (B) biti manje izraženo. Sa druge strane, joni sa malom gustinom naelektrisanja teže će imobilisati jone u sferi (A) pa će njihovo dejstvo na molekule vode u sferi B biti izraženije, što im daje *structure breaking* osobine. Iz ovog modela proizilazi, da je za *structure making/breaking* osobine jona najvažnije ponašanje molekula izvan hidratacione sfere jona, odnosno iza one oblasti u kojoj su molekuli vode snažno imobilisani. Upravo taj zaključak je doveo do toga da brojne moćne i savremene instrumentalne tehnike, poput difrakcije X-zraka ili neutrona, ne mogu puno da pomognu pri određivanju da li neki jon ima *making* ili *breaking* osobine, na šta je ukazao Marcus [91-96]. Pokazano je da ove metode zahtevaju prisustvo jona u velikim koncentracijama pri kojima su rastojanja između njih jako mala, pa se praktično sfera (B) ne može formirati, odnosno nije moguće ispitati uticaj jona na molekule vode izvan svoje hidratacione sfere. Bolje rezultate koji su u većoj saglasnosti su imala viskozimetrijska, konduktometrijska i volumetrijska merenja, zatim izračunavanja raznih termodinamičkih parametara koji opisuje hidrataciju jona, kao i računarske simulacije, u kojim su postavljeni modeli sa malim koncentracijama jona u rastvoru.

Frank i Wen model iskoristili su *Banipal* i saradnici za ispitivanje mehanizma ukusa odnosno ukazali su na primaran uticaj vode u mehanizmu ukusa i promena u hidratacionom sloju i centru hidratacije rastvorene supstance u rastvaraču [104]. Ove promene utiču na transport molekula do odgovarajućeg receptora i/ili njihove orijentacije na receptoru. Narušavanjem strukture vode poboljšava se hidratacija i to povoljno utiče na transport molekula do različitih slojeva epitela gde se i nalaze receptori za sladak, gorak, kiseo i slan ukus. Hidrtacija molekula rastvorene supstance u vodi je bazirana na *Frank i Wen* modelu i promene u hidratacionom sloju, tačnije u prva dva sloja, se mogu proučavati korišćenjem izotropne molarne kompresibilnosti, hidratacionog broja i prividnih molarnih i specifičnih zapremina.

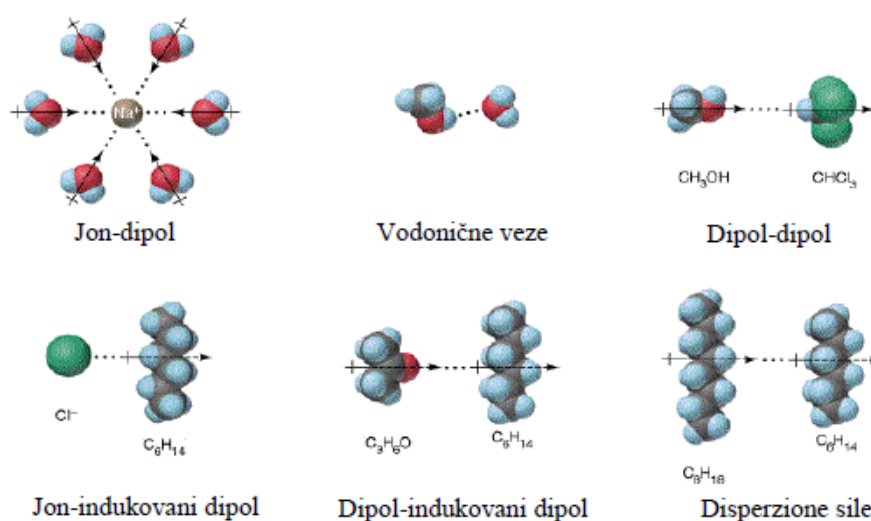
2.6.3 Uticaj solvatacije jona na entropiju sistema i funkciju biomolekula

Osobina jona da utiče na uređenost molekula vode u svojoj okolini može da se poveže sa promenom entropije sistema. Joni koji ispoljavaju *structure making* osobine, odnosno koji su u vodi jako solvatisani imaju negativnu promenu entropije solvatacije ($\Delta S_{\text{sol}} < 0$), dok *structure breakers* joni imaju pozitivnu promenu entropije solvatacije ($\Delta S_{\text{sol}} > 0$). Međutim, kako se entropija solvatacije odnosi isključivo na interakciju između jona i molekula vode, a *structure breaking/making* osobina se odnosi na uređenost molekula vode u celoj zapremini odnosno na promenu načina vezivanja molekula vode izvan solvatacione sfere, ona sama nije dovoljan indikator uticaja jona na strukturu vode [106]. Mnogo bolju povezanost sa entropijom dao je *Krestov* [107] koji je definisao tzv. strukturnu entropiju (ΔS_{str}) kao ukupnu promenu entropije vode po dodatku jednog mola monoatomnog jona nakon solvatacije ili kao gubitak rotacione entropije poliatomnog jona nakon solvatacije. Izračunavanje strukturne entropije jona omogućava kvantitativno opisivanje *structure making/breaking* osobina jona i njihovo međusobno poređenje. Danas se koriste i druge tehnike za izračunavanje strukturne entropije sistema (viskozimetrija, konduktometrija, NMR i druge spektroskopske metode, volumetrija, računarske simulacije i dr.)

Interakcija između biomolekula i jona je najjednostavnije opisana na osnovu modela predloženog od starane *Cacace*-a i saradnika [101]. Po ovom modelu, interakcije između jona i biomolekula se odvijaju na dodirnoj površini između biomolekula i rastvarača, a pokretačka sila je entalpija hidratacije samih jona. Naime, joni koji imaju veću tendenciju da budu hidratirani (*structure making* joni) lakše se uklanjaju sa površine biomolekula, odnosno teže i intereaguju sa biomolekulom pošto se mora savladati energija hidratacije tog jona. Nasuprot njima, joni koji narušavaju lokalnu uređenost vode (*structure breakers*) lakše se adsorbuju na površinu biomolekula i narušavaju njegovu strukturu i funkciju. Ovakvi zaključci su jednoznačni za male neorganske jone, dok efekat složenijih organskih jona, koji su konstituenti jonskih tečnosti, je zasnovan na hidrofilno-hidrofobnom balansu. Tačnije, kod asimetričnih jona koji sadrže jasno razdvojene centre pozitivnog i negativnog naelektrisanja pored hidratacione entalpije, polarizabilnost jona značajno utiče na potencijalnu reakciju sa biomolekulima. Izračunavanje strukturne entropije jona omogućava kvantitativno opisivanje *structure making/breaking* osobina jona i njihovo međusobno poređenje. Danas se koriste i druge tehnike kojima je moguće ovo uraditi (viskozimetrija, konduktometrija, NMR i druge spektroskopske metode, volumetrija, računarske simulacije i dr.) i koje su najčešće u dobroj saglasnosti.

2.6.4 Idealni rastvori i realni rastvori

Sile koje deluju između molekula u velikoj meri utiču na ponašanje molekula bez obzira o kojem agregatnom stanju se radi. One postoje i kada nema preklapanja orbitala ili razmene elektrona su međumolekulske interakcije. Po intezitetu, međumolekulske interakcije su slabije od sila koje učestvuju u hemijskoj vezi, ali imaju veliki značaj zato što utiču na fizička svojstva jedinjenja. Poznate su sledeće vrste interakcija: jon-jon, jon-dipol, *van der Waals*-ove sile (dipol-dipol, dipol-indukovani dipol, *London*-ove disperzione sile, vodonične veze) i hidrofobne interakcije prikazane na Slici 2.36.



Slika 2.36. Međumolekulske interakcije: jon-dipol, vodonične veze, dipol-dipol, jon-indukovani dipol, dipol-indukovani dipol, disperzione sile

Idealan rastvor predstavlja rastvor kod koga su međumolekulske interakcije približno iste između molekula u čistom stanju (rastvorene supstance i rastvarača), kao i u smeši. Komponente koje imaju slična fizičko-hemijska svojstva (molekuli slične veličine, strukture, molarne mase, polarnosti) čine idealne rastvore tako da se svaka komponenta ponaša kao da je okružena molekulima sopstvene vrste. Pri određenoj temperaturi i pritisku prilikom mešanja ovakvih rastvora, krajnja zapremina jednaka je zbiru polaznih zapremina, a dodatna molarna zapremina je:

$$V^E = 0 \quad (2.1)$$

Pri istim uslovima, idealni rastvor se gradi bez toplotnog efekta mešanja, pa je vrednost dodatne entalpije mešanja:

$$H^E = 0 \quad (2.2)$$

Obrazovanje idealnih rastvora nije praćeno ni promenom zapremine ni nekim toplotnim efektom. Sve termodinamičke relacije koje važe za idealne smeše mogu se primeniti na idealan rastvor. Primeri komponenata koje mogu da čine ovakve rastvore su izomerna jedinjenja, optički antipodi, *n*-heksan i *n*-heptan, etil-bromid i etil-jodid, *n*-butil-hlorid i *n*-butil-jodid.

Neidealni rastvori su rastvori kod kojih se međumolekulske sile između konstituenata u rastvoru znatno razlikuju od onih kada su u čistom stanju. Njih čine komponente koje se znatno razlikuju po svojim fizičko-hemijskim svojstvima kao što su polarnost, dužina ugljovodoničnog niza, unutrašnji pritisak i sl. Merilo neidealnosti rastvora se potvrđuje odstupanjem ovih vrednosti od nule. U realnim rastvorima osnovne čestice su homogeno raspoređene, ali energetske nisu ravnopravne. Ako se u ovakvom sistemu nalaze dve komponente, zbog različitog sadržaja energije, sila kojom se privlače dve čestice čiste komponente može znatno da se razlikuje od sile između raznorodnih čestica. Svaka komponenta koja je u sistemu vezana ovakvim uticajima, menja svoj energetske nivo i svoju sposobnost za neki termodinamički proces. U realnim rastvorima, interakcije među prisutnim česticama nisu jednake, i ispunjavaju se uslovi da su:

$$V^E \neq 0 \text{ i } H^E \neq 0 \quad (2.3)$$

Sastav i svojstva realnih rastvora su funkcije parcijalnih molarnih veličina.

2.6.5 Parcijalne molarne veličine

Ukoliko je količina supstance u sistemu promenljiva, zbog razmene materije između sistema i okoline, zbog ireverzibilne hemijske reakcije ili ireverzibilne razmene između faza sistema, potrebno je, za definisanje stanja sistema ili promena u njemu, uzeti u obzir i broj molova, što se čini uvođenjem nove promenljive parcijalne molarne veličine. Ekstenzivne veličine stanja sistema kao što su entalpija, entropija, *Gibbs*-ova energija i druge zavise od sastava sistema, kao i od intenzivnih parametara sistema (pritiska, temperature i zapremine). Generalno, povećanje zapremine višekomponentnog sistema pri dodatku 1 mola jedne od komponenata će se razlikovati od njene molarne zapremine i zavisice isključivo od sastava sistema.

Mala promena neke ekstenzivne veličine *X* sa količinom komponenata sistema, pri konstantnom pritisku i temperaturi (što su najčešći uslovi odigravanja nekog procesa), može se prikazati sledećom jednačinom:

$$(dX) = \left(\frac{\partial X}{\partial n_1}\right)_{p,T,n_2,n_3} dn_1 + \left(\frac{\partial X}{\partial n_2}\right)_{p,T,n_1,n_3} dn_2 + \left(\frac{\partial X}{\partial n_3}\right)_{p,T,n_1,n_2} dn_3 \quad (2.4)$$

gde su:

$$\left(\frac{\partial X}{\partial n_i}\right)_{p,T,n_j \neq i} - \text{parcijalna molarna veličina komponente } i \text{ (2, 3),}$$

p – pritisak,

T – apsolutna temperatura,

$n_1, n_2, i n_3$ – količine komponenti 1, 2 i 3.

Promena ekstenzivne veličine X pri konstantnom pritisku i temperaturi, dodatkom 1 mola komponente i , utako velikoj količini sistema da ne dolazi do promene sastava sistema, naziva se parcijalna molarna veličina. Jednačina za sistem od tri komponente može se napisati u sledećem obliku:

$$dX = X_1 dn_1 + X_2 dn_2 + X_3 dn_3 \quad (2.5)$$

Parcijalna molarna veličina komponente 1(2,3), $X_{1(2,3)}$, predstavlja priraštaj ekstenzivne veličine X , kada se sistemu pri $p = \text{const}$ i $T = \text{const}$ doda infinitezimalna količina komponente 1(2,3), preračunata na dodatak jednog mola ove komponente. Stoga se može napisati jednačina:

$$X = X_1 n_1 + X_2 n_2 + X_3 n_3 \quad (2.6)$$

Totalnim diferenciranjem poslednje jednačine infinitezimalna promena X dobija se i u obliku:

$$dX = n_1 dX_1 + X_1 dn_1 + n_2 dX_2 + X_2 dn_2 + n_3 dX_3 + X_3 dn_3 \quad (2.7)$$

Oduzimanjem jednačine (2.5) od (2.7), dobija se *Gibs-Duhem*-ova jednačina:

$$n_1 dX_1 + n_2 dX_2 + n_3 dX_3 = 0 \quad (2.8)$$

Na osnovu ovih jednačina se uviđa važno svojstvo parcijalnih molarnih veličina, a to je da u sistemu na određenim p i T , u kome dolazi do promene sastava sistema, promene parcijalnih molarnih veličina nisu nezavisne.

U idealnim sistemima parcijalne molarne veličine su jednake odgovarajućim molarnim veličinama komponente sistema u čistom stanju, dok su kod realnih sistema parcijalne molarne veličine svih ekstenzivnih funkcija zavisne od sastava sistema i razlikuju se od vrednosti za čiste komponente.

2.6.6 Parcijalne molarne zapremine

Parcijalne molarne zapremine komponenata binarne smeše zavise od sastava smeše i menjaju se od vrednosti za jednu čistu komponentu do vrednosti za drugu čistu komponentu. Parcijalna molarna zapremina komponente je promena zapremine rastvora kada se određeni broj molova te komponente doda beskonačno velikoj količini smeše određene koncentracije. Parcijalna molarna zapremina nije obavezno jednaka zapremini jednog mola čiste komponente. Ona je beskonačno mala promena zapremine koja nastaje kada se beskonačno mala količina određene supstance doda konačnoj količini rastvora određene koncentracije. Interakcije komponenata smeše mogu da se razlikuju od interakcija u čistim komponentama. Kako okruženje svakog molekula u smeši zavisi od sastava smeše, parcijalne molarne zapremine komponenata takođe zavise od sastava smeše. Kao posledica promene međumolekulskih interakcija, termodinamička svojstva smeša menjaju se sa promenom sastava.

Zapremina binarne smeše koja se ponaša idealno, jednaka je sumi zapremine čistih komponenti smeše i može se izraziti jednačinom:

$$V = n_1 V_1^* + n_2 V_2^* \quad (2.9)$$

gde je V_1^* molarna zapremina čiste komponente 1 i V_2^* molarna zapremina čiste komponente 2.

Za promenu zapremine realne binarne smeše pri konstantnim p i T važe sledeće jednačine:

$$dV = V_1 dn_1 + V_2 dn_2 \quad (2.10)$$

$$V = n_1 V_1 + n_2 V_2 \quad (2.11)$$

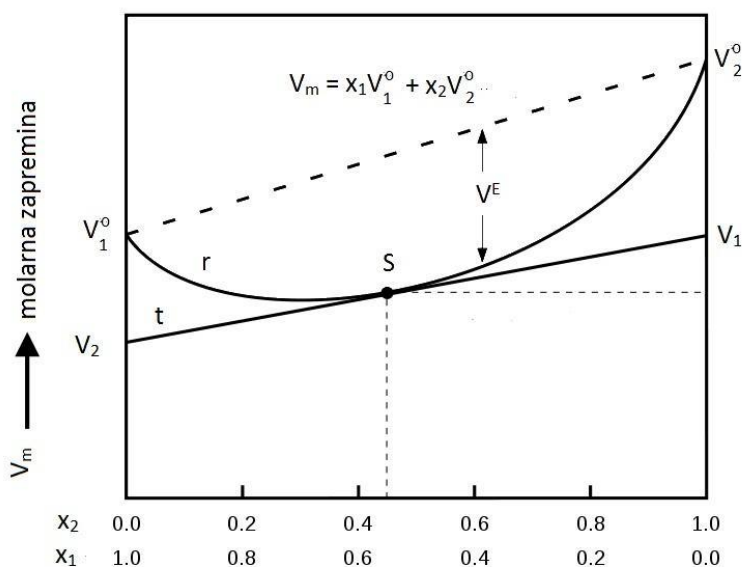
gde su V_1 i V_2 parcijalne molarne zapremine komponenata 1 i 2. Ove zapremine odgovaraju povećanju zapremine sistema (uz uslov da su p i T konstantni) pri dodatku jednog mola jedne komponente količini sistema dovoljno velikoj da se promene koncentracija ostalih komponenti mogu zanemariti. U realnim sistemima parcijalne molarne zapremine su funkcija koncentracije – svakom sastavu binarnog sistema odgovaraju određene vrednosti V_1 i V_2 .

Deljenjem poslednje jednačine sa $(n_1 + n_2)$ dolazi se do jednačine (2.12):

$$V_m = x_1 V_1 + x_2 V_2 \quad (2.12)$$

gde su V_m – zapremina jednog mola smeše, x_1 i x_2 molski udeli komponenata.

Zavisnost molarne zapremine od sastava sistema prikazana je na Slici 2.37. Isprekidanom linijom je prikazano ponašanje idealnog sistema. Molarne zapremine čistih komponenata, V_1^0 i V_2^0 su povezane linijom. Zavisnost molarne zapremine od sastava smeše za realan sistem je predstavljena linijom r . Kao što se vidi sa Slici 2.37, geometrijskim odnosima se mogu odrediti parcijalne molarne zapremine komponenata 1 i 2. Parcijalne molarne zapremine komponenata odgovaraju vrednostima odsečaka tangente t na ordinatnim osama, konstruisane u tački S koja predstavlja sastav sistema. Na osnovu merenja gustina smeša poznatih koncentracija ili poznatih molskih udela se mogu eksperimentalno odrediti parcijalne molarne zapremine.



Slika 2.37. Grafički prikaz zavisnosti molarne zapremine binarne smeše od sastava sistema

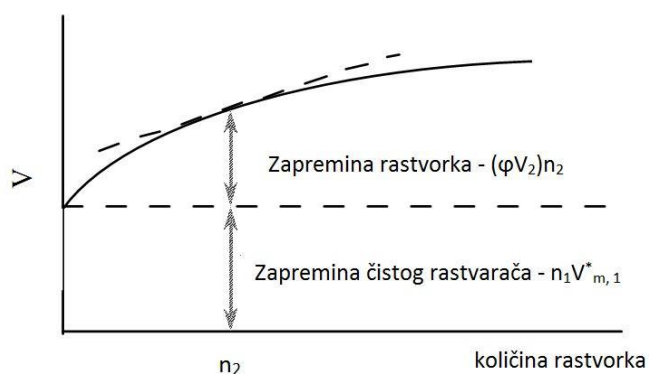
2.6.7 Prividna molarna zapremina

Prividna molarna zapremina neke komponente sistema povezana je sa njenom parcijalnom molarnom zapreminom u tom sistemu. Parcijalne molarne zapremine rastvarača i rastvorene supstance mogu se različito izraziti kada su u pitanju razblaženi rastvori. Za ukupnu zapreminu sistema, V , važi jednačina:

$$V = V_1^{\circ} n_1 + (V_{\phi 2}) n_2 \quad (2.13)$$

gde je n_1 – količina čistog rastvarača, V_1° – molarna zapremina čistog rastvarača, n_2 – količina rastvorene supstance i $V_{\phi 2}$ – prividna molarna zapremina komponente 2. $V_{\phi 2}$ komponente 2 se odnosi na njenu parcijalnu molarnu zapreminu pri beskonačnom

razblaženju. Kada je u pitanju beskonačno razblaženi rastvor, čestice rastvorene supstance sa svojim solvacionim sferama su u potpunosti okružene molekulima rastvarača. Prilikom dodatka male količine rastvarača u ovakav sistem, molekuli rastvarača će samo povećavati masu rastvarača između agregata formiranih od molekula rastvorene supstance sa svojim solvacionim sferama. U rastvorima koji su koncentrovani, parcijalna molarna zapremina rastvarača više nije jednaka molarnoj zapremini čistog rastvarača. Zavisnost promene ukupne zapremine rastvora V od zapremine čistog rastvarača i i prividne molarne zapremine rastvorene supstance je predstavljena na Slici 2.38.



Slika 2.38. Grafički prikaz zavisnosti ukupne zapremine smeše od zapremine čistog rastvarača i prividne zapremine rastvorka

Generalno, prividne molarne i prividne specifične zapremine koje se dobijaju računski iz eksperimentalno dobijenih volumetrijskih podataka, daju direktnu meru narušavanja strukture vode od strane rastvorene supstance [109,110].

3 EKSPERIMENTALNI DEO

3.1 Hemikalije

U toku eksperimentalnog rada korišćene su sledeće psihoaktivne supstance: **MDMA HCl, metamfetamin HCl i N-etilpentilon**. Navedene psihoaktivne supstance predstavljaju zaplenjeni materijal dobijen na korišćenje od strane Nacionalnog centra za kriminalističku forenziku, Ministarstva unutrašnjih poslova Republike Srbije. Kvalitativna i kvantitativna karakterizacija za MDMA HCl urađena je NMR i IR spektroskopijom, dok je za metamfetamin HCl i N-etilpentilon karakterizacija urađena NMR spektroskopijom. Dobijeni spektri dati su u Prilogu (Slike P1-4.). Za sve korišćene psihoaktivne supstance čistoća je utvrđena NMR spektroskopijom i iznosi $\omega \geq 0,96$.

Prekursori i šećeri koji su korišćeni u toku eksperimentalnog rada bez prethodne obrade i prečišćavanja su:

(1R, 2S) - (-)-efedrin hidrohlorid

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	$\omega = 0,99$
CAS broj	50-98-6

Tiramin hidrohlorid

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	$\omega \geq 0,98$
CAS broj	60-19-5

Fenilsirćetna kiselina

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	$\omega = 0,99$
CAS broj	103-82-2

Ksilitol

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	$\omega \geq 0,99$
CAS broj	87-99-0

Anhidrovana D-laktoza

Proizvođač	Sigma Aldrich
Čistoća	$\omega \geq 0,99$
CAS broj	63-42-3

Ispitivani binarni sistemi (MDMA HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, *N*-etilpentilon + voda, efedrin HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda, tiramin + voda) su pripremani rastvaranjem odgovarajućih masa navedenih supstanci u vodi koja je pre upotrebe tri puta destilovana i potom profiltrirana pod vakuum-om korišćenjem HPLC membranskog filtera (*HPLC Solvent Filter Agilent Technologies*) sa prečnikom pora 0,45 μm . Odmerene probe su čuvane u suvim erlenmajerima sa brušenim čepom i pre početka merenja degazirane pod vakuumom.

Trokomponentni sistemi (MDMA HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i tiramin + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol) su pripremani rastvaranjem odmerenih masa rastvoraka u unapred pripremljenim vodenim rastvorima D-laktoze i ksilitola dobijenih rastvaranjem odgovarajućih masa navedenih šećera u destilovanoj i profiltriranoj vodi.

3.2 Aparatura, pribor i softveri

U toku eksperimentalnog rada korišćeni su sledeći aparati, pribor i softveri:

- Automatski denzimetar *Rudolph Research Analytical DDM 2911* koji omogućava merenje gustine sa tačnošću od $\pm 1 \cdot 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ i temperaturnim inkrementom od 0,05 K;
- Vaga *Precisa 92SM-202A* čija je osetljivost $\pm 2 \cdot 10^{-4}$ i tačnost izmerenog molskog udela $\pm 1 \cdot 10^{-5} \text{ g}$;
- Rotavapor *Buchi R-210*;
- Medicinski gumirani špricevi zapremine 3 cm³;
- Termostat *Lauda E 100*, sa spoljašnjim protokom i regulacijom temperature od $\pm 0,1 \text{ K}$;
- Osvaldov viskozimetar;
- Schrödinger Material Suite 2015-4.

3.3 Merenje gustine

Za merenje gustina dvokomponentnih i trokomponentnih sistema korišćen je automatski denzimetar *Rudolph Research Analytical DDM 2911*, prikazan na Slici 3.1 sa specifikacionim parametrima koji su dati u Tabeli 3.1.

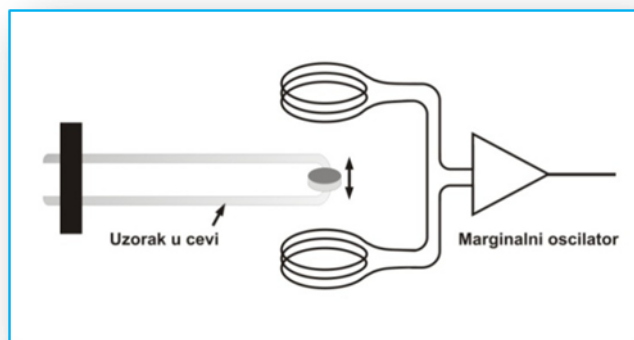


Slika 3.1. Automatski denzimetar *Rudolph Research Analytical DDM 2911*

Tabela 3.1. Fabričke specifikacije automatskog denzimetara *Rudolph Research Analytical DDM 2911*

Nesigurnost merenja	0,00002 g·cm ⁻³
Ponovljivost merenja	0,00001 g·cm ⁻³
Minimalna zapremina uzorka	1 cm ³
Temperaturni interval	273,15–373,15 K
Nesigurnost temperature merenja	0,1 K
Ponovljivost temperature merenja	0,01 K

Merenje gustine na ovom instrumentu zasniva se na indukovanim elektromagnetnim oscilacijama staklene U-cevi, čija je zapremina poznata, tj. na zakonu harmonijskog oscilovanja. Šema denzimetra prikazana je na Slici 3.2.



Slika 3.2. Princip rada denzimetra Rudolph Research Analytical DDM 2911

Magnet postavljen na U-cev predstavlja takozvani transmitter za indukovanje oscilacija, odnosno prenosi oscilacije na nju. Period oscilovanja U-cevi, koji zavisi od mase cevi i mase uzorka koji se u njoj nalazi, meri se pomoću senzora. Frekvencija oscilovanja će biti funkcija gustine uzorka, obzirom da je zapremina uzorka unutar cevi konstantna. Period oscilovanja U-cevi opisan je sledećom relacijom:

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{dV_c + m_c}{K}} \quad (3.1)$$

gde je: T - period oscilovanja, d - gustina uzorka u mernoj cevi, V_c - zapremina uzorka (kapacitet U-cevi), m_c - masa merene cevi, K - konstanta merne cevi.

Kvadriranjem jednačine (3.1) i njenim preuređivanjem dobija se jednačina (3.2) koja opisuje zavisnost gustine ispitivanog fluida od perioda oscilovanja merne cevi, njene zapremine i mase:

$$d = \frac{K}{4\pi^2 V_c} T^2 - \frac{m_c}{V_c} \quad (3.2)$$

U-cev je ispunjena uzorkom u toku oscilovanja što smanjuje amplitudu oscilovanja usled viskoznosti uzorka. Navedena pojava značajno utiče na period oscilovanja i prividno povećava zapreminu cevi, te ovaj efekat daje grešku merenja datu ovim izrazom:

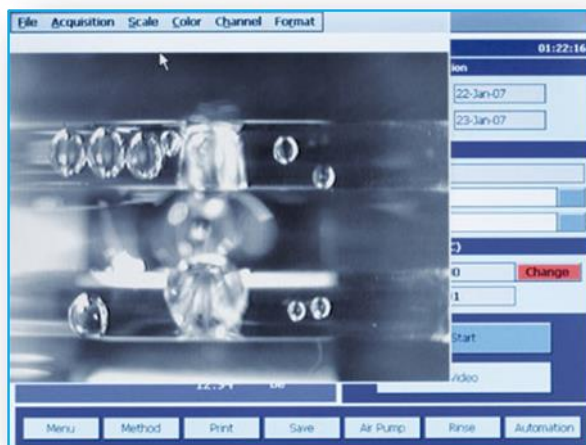
$$k \approx 0,05\sqrt{\eta} \quad (3.3)$$

gde je k ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$) greška merenja, a η ($\text{Pa} \cdot \text{s}$) dinamička viskoznost uzorka.

U-cev osciluje na nekoliko frekvencija i u dva moda što omogućava korekciju greške u smislu da se prigušivanje oscilacija izmeri i zatim automatski koriguje. Ovako gustina postaje funkcija perioda oscilacije i prigušivanja, što omogućava znatno veću preciznost merenja u poređenju sa drugim tipovima denzimetra.

Pre merenja gustine ispitivanih uzoraka, denzimetar je kalibrisan vazduhom i bidestilovanom vodom na $T = 293,15$ K, bez prisustva vlage, na atmosferskom pritisku po instrukcijama proizvođača. Uređaj poseduje staklenu U-cev u koju se unosi uzorak. Uzorci su ubrizgavani u denzimetar manuelno, pomoću medicinskih gumiranih špriceva zapremine 3 cm^3 .

Potrebna zapremina uzorka za punjenje U-cevi denzimeta je oko 1 cm^3 , pri čemu se vodi računa da se prilikom ubrizgavanja u U-cev ne pojave mehurići vazduha sa uzorkom (Slika 3.3). Nakon merenja gustina ispitivanog uzorka U-cev denzimeta temeljno je ispirana etanolom ili acetonom i osušena prodivavanjem vazduha kroz cev pomoću vazdušnog kompresora aparata. Posle svake serije merenja kalibracija denzimeta je proveravana merenjem gustine vazduha na $T = 293,15$ K ($d_{(\text{vazduha})} = 0,00120 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$).



Slika 3.3. VideoView opcija nadgledanja U-cevi denzimeta

Nakon pravilnog punjenja denzimeta merenje počinje podešavanjem željene temperature. Temperatura se kontroliše automatski *Peltier*-ovim principom sa preciznošću od $\pm 0,01$ K. Rezultati merenja se nakon par minuta prikazuju na ekranu. Merenja ispitivanih uzoraka su rađena u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15 \text{ K})$. Za svaki ispitivani sistem gustina je merena tri puta, a za dalju obradu uzimana je srednja vrednost tri merenja na datoj temperaturi, pri čemu je reproduktivnost merenja iznosila $0,002\%$, a standardna merna nesigurnost nije prelazila $3,2 \cdot 10^{-5} \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Dobijeni rezultati su dalje obrađivani u programima *Microsoft Excel 2016* i *OriginPro 2016 64Bit*.

3.4 Merenje viskoznosti

Za eksperimentalno određivanje viskoznosti dvokomponentnih i trokomponentnih sistema korišćen je Ostvaldov viskozimetar (Slika 3.4), koji je povezan sa termostatom *Lauda E 100* sa spoljašnjim protokom i regulacijom temperature od $\pm 0,1$ K.

Viskoznost je merena tako što je u U cev viskozimetra, unošeno po 15 cm^3 ispitivanih rastvora (sistema) i potom je propipetom rastvor unutar cevi izvlačen do oznake A, te je štopericom mereno vreme za koje je nivo tečnosti došao do oznake B (Slika 3.5). Merenja viskoznosti ispitivanih sistema su rađena u temperaturnom intervalu $T = (293,15 - 313,15)$ K i svako merenje je ponovljeno najmanje četiri puta. Rezultati dobijeni merenjem viskoznosti su dalje obrađivani u programima *Microsoft Excel 2016* i *OriginPro 2016 64Bit*.

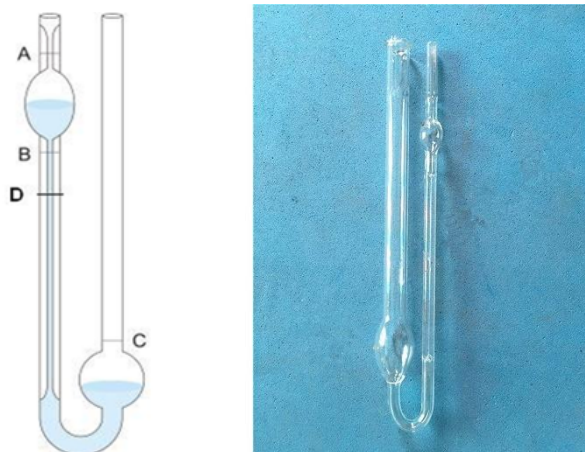


Slika 3.4. Aparatura za merenje viskoznosti sa Ostvald-ovim viskozimetrom

Merenje viskoznosti na Ostvaldovom viskozimetru se zasniva na Poazejevom zakonu, koji opisuje sporo viskozno, nestišljivo strujanje Njutnovskih tečnosti kroz konstantni kružni presek i dat je formulom:

$$\eta = \frac{r^4 \pi P t}{8 V l} \quad (3.4)$$

gde je η viskoznost merene tečnosti, r radijus kapilare, l dužina cevi, P pritisak na kom se vrši merenje, t vreme koje je potrebno da tečnost prođe kroz kapila, V zapremina uzorka i π matematička konstanta.



Slika 3.5. Šematski prikaz i bliži izgled U cevi Ostvald-ovog viskozimetra

Pre upotrebe viskozimetar je potrebno detaljno oprati destilovanom vodom i etanolom. Kada se viskozimetar koristi prvi put, neophodno ga je pre korišćenja detaljno oprati sa hromnom kiselinom i potom se ispira sa petroleumom, da bi se uklonile eventualno prisutne organske nečistoće. Zatim se pere destilovanom vodom i acetonom i nakon toga suši u struji vazduha. Po završetku detaljnog pranja, viskozimetar se postavlja u vodeno kupatilo, pri čemu se izuzetno vodi računa da viskozimetar ne bude pod nagibom, kako bi se izbegla greška usled nejednakog dejstva sila na brzinu isticanja tečnosti. Viskozimetar se potom puni ispitivanim uzorkom tako da nivo u cevi, gde se ne nalazi kapilara, dostigne marku C, odnosno da bude napunjena do linije D, u delu viskozimetra, gde se nalazi kapilara. Neophodno je paziti da ne postoje mehurići vazduha unutar U-cevi, koji bi doveli do povećanja vremena protoka. Napunjen viskozimetar se termostatira tako da temperatura bude stabilna minimum 20 minuta pre početka merenja. Kada je termostatiranje postignuto, tj. kada se temperature ustali tečnost se pumpom uvlači nešto iznad linije A i meri se vreme potrebno da tečnost prođe između linija A i B (Slika 3.5).

Viskozimetar je najpre kalibrisan tri puta destilovanom vodom na radnim temperaturama $T = (293,15 - 313,15 \text{ K})$. Vrednosti dinamičke viskoznosti čiste vode uzete su iz literature [132]. Vreme protoka je mereno štopericom sa tačnošću od 0,01 s. Iz dobijenih vrednosti vremena protoka i poznatih vrednosti dinamičke viskoznosti i gustine čiste vode izračunate su konstante viskozimetra po formuli:

$$\frac{\eta}{d} = Lt - \frac{K}{t} \quad (3.5)$$

gde je d gustina, t vreme protoka između tačke B i C, i L i K konstante viskozimetra.

Konstante viskozimetra su dobijene iz grafičke zavisnosti $\frac{\eta}{d}$ od t^2 , upotrebom linearne regresione analize. Merenja su izvođena u vodenom kupatilu, gde se vodilo računa da odnos mešanja vode i njenog zagrevanja i gubljenja toplote budu takve da se temperatura ne menja za više od $\pm 0,05$ K.

3.5 Snimanje IR i NMR spektara

IR spektri psihoaktivnih supstanci koje su korišćene analizirane su pomoću spektrofotometra *Thermo-Nicolet Nexus 670*, tehnikom ATR (tehnika oslabljene refleksije) (Slika 3.6). Ovaj instrument ima mogućnost snimanja spektara u osnovnoj i dalekoj IR oblasti ($400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$). Broj snimaka iznosio je 32, a rezolucija je 4 cm^{-1} .

Za snimanje NMR spektara korišćen je aparat *Bruker Avance III 400 MHz* (Slika 3.7). Sva merenja su rađena u D_2O na temperaturi 298,15 K sa tetrametilsilanom kao internim standardom. Strukture i kvantifikacija ispitivanih jedinjenja su potvrđene analizom ^1H , ^{13}C i COSY spektara.



Slika 3.6. IR spektrometar *Thermo Nicolet Nexus 670*



Slika 3.7. Bruker Avance III 400 MHz spektrometa

3.6 Računarske simulacije

Računarska hemija je grana hemije koja uključuje upotrebu kompjuterskih simulacija i programa (eng. *software*) u cilju boljeg razumevanja i rešavanja komplikovanih hemijskih problema. U njoj su zastupljene metode teorijske hemije koje su inkorporirane u efikasne računarske programe za izračunavanje struktura, interakcija i svojstava molekula. Simulacije omogućavaju kreiranje i upotrebu modela kako bi mu se odredila merljiva i nemerljiva svojstva. Dobijeni rezultati se zatim upoređuju sa eksperimentalnim podacima i potvrđuje se ili poništava korišćeni model. Pomoću odabranog modela mogu se proučavati odnosi između parametara modela i pretpostavki ili se može predvideti potpuno nepoznati molekul i reakcioni mehanizmi koji su eksperimentalno nemerljivi [109].

Računarska hemija ima mogućnost da opiše i predvidi strukturu i stabilnost molekulskih sistema, njihovu slobodnu energiju kao i reakcione procese odnosno interakcije na atomskom nivou unutar sistema.

Računarske simulacije koriste se kao dopuna eksperimentalnim podacima, a ujedno se veličine koje su nepristupačne za izvođenje eksperimenata mogu pratiti kompjuterskim simulacijama i na taj način se vrši predviđanje „nemerljivih“ hemijskih pojava. Eksperimentalno dobijeni rezultati i dalje predstavljaju najpreciznije moguće podatke.

Računarske simulacije omogućavaju uvid u odnose između mikroskopskih osobina i makroskopskog ponašanja tako što u računarskim simulacijama mikroskopski molekularni model i polje sila (eng. *force field*) mogu da se menjaju i procene posledice za makroskopsko ponašanje. Ujedno računarske simulacije se danas rutinski koriste u određivanju prostorne molekularne strukture na bazi X zraka ili 2D-NMR rezultata. Dobijanje kvantitativne procene jačine interakcija ili afiniteta između liganda i receptora može se pod povoljnim uslovima uspešno izvesti upotrebom računarskih simulacija. Ovaj postupak je veoma značajan kada je sinteza liganda ili merenje interakcija vremenski dugotrajno ili finansijski zahtevno. Računarske simulacije se mogu izvoditi pod ekstremnim uslovima temperature i pritiska i ujedno mogu da obezbede podatke koji se odnose na pojedinačno kretanje čestica u funkciji vremena podatke.

Najatraktivnije, relativno jednostavne i kompjuterski lako obradive metode koje se danas najčešće koriste u računarskim simulacijama mogu se podeliti na:

- računarske simulacije koje u osnovi imaju naglašenu gustinu naelektrisanja kao bitnu fizičku karakteristiku sistema odnosno teoriju funkcionalne gustine (eng. *Density functional theory*, DFT).

- molekulska dinamika (MD) koja je oblik simulacija gde atomi i molekuli međusobno intereaguju u određenom vremenskom intervalu u skladu sa zadatim fizičko-hemijskim parametrima.

- molekularni doking koji je od izuzetne važnosti u otkriću i dizajnu lekova i ujedno u ispitivanju mehanizma delovanja farmakološki aktivnih jedinjenja. Cilj ove metode je da predvidi pogodnu geometriju i afinitet vezivanja ispitivanog molekula (liganda) za aktivno mesto ciljanog makromolekula (receptora) primenom „*scoring*“ funkcija a ujedno i njihove međusobne interakcije koje dovode do najmanje slobodne energije [109].

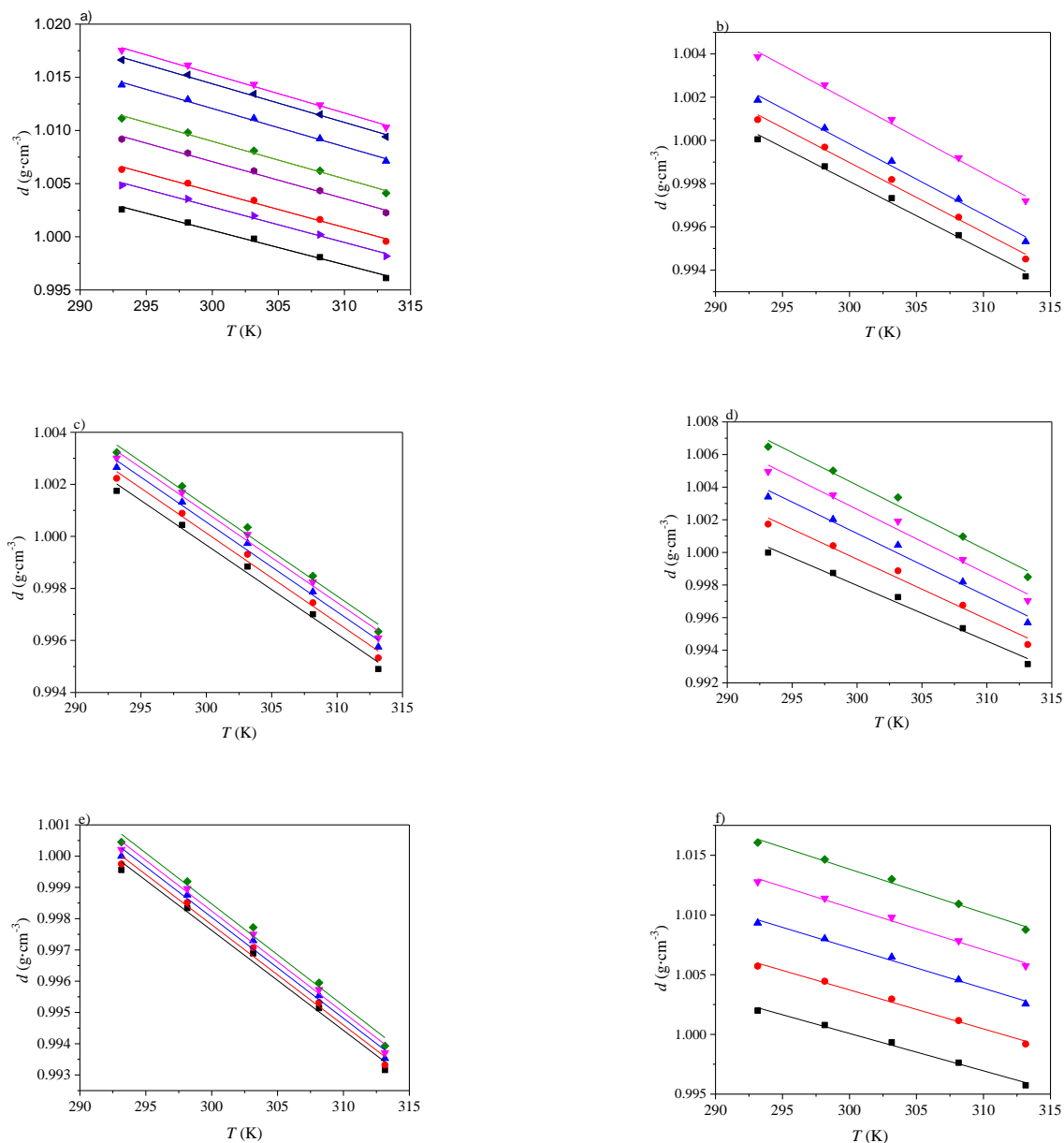
4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1 Fizičko-hemijska karakterizacija vodenih dvokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora

Interakcije odabranih PS i prekursora sa vodom su posmatrane i analizirane zahvaljujući volumetrijskim i viskozimetrijskim parametrima koji su izračunati iz eksperimentalnih vrednosti gustina i viskoznosti u određenom temperaturnom intervalu i pri različitim sadržajima ispitivanih supstanci. Proučavanje interakcija odabranih PS i prekursora koje se formiraju u vodenim sistemima znatno će doprineti razumevanju njihove bioraspoloživosti i mehanizama delovanja u ljudskom organizmu.

4.1.1 Volumetrijska svojstva dvokomponentnih vodenih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora

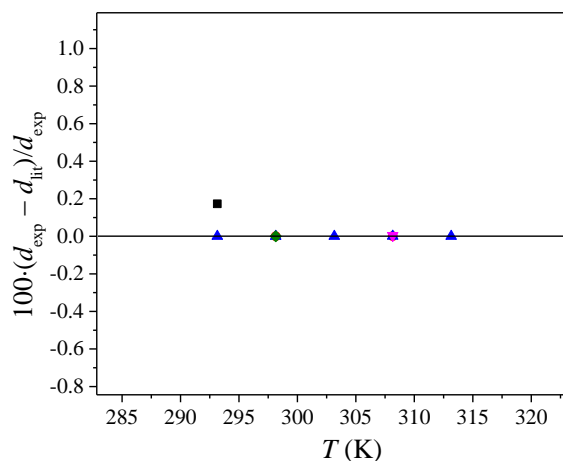
Radi određivanja volumetrijskih osobina i interakcija odabranih PS i prekursora, kao i njihovog uticaja na strukturu vode merene su gustine vodenih rastvora: MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, *N*-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin-HCl + voda i to u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15)$ K i pri atmosferskom pritisku od $p = 101\ 325$ Pa. Rezultati su prikazani na Slici P5 i u Tabeli P1 u Prilogu i predstavljaju srednju vrednost tri merenja. Iz vrednosti datih u Tabeli P1 i sa Slike P5 uočava se da gustine svih ispitivanih dvokomponentnih sistema rastu sa porastom molalитета ispitivanih supstanci. Promene gustina ispitivanih dvokomponentnih sistema sa temperaturom prikazane su na Slici 4.1 sa koje se uočava da dobijene eksperimentalne vrednosti gustina za sve ispitivane vodene sisteme opadaju sa porastom temperature.



Slika 4.1. Promena gustine dvokomponentnih vodenih rastvora sa temperaturom, fitovana jednačinom prvog reda; pri različitim molalitetima:

- a) MDMA-HCl + voda:** (■) 0,09473; (►) 0,14639; (●) 0,18172; (◐) 0,25129; (◆) 0,30029; (▲) 0,38207; (◄) 0,44582; (▼) 0,47104 mol·kg⁻¹; **b) metamfetamin-HCl + voda:** (■) 0,10001; (●) 0,15020; (▲) 0,19944; (▼) 0,31187 mol·kg⁻¹; **c) N-etilpentilon + voda:** (■) 0,05898; (●) 0,06919; (▲) 0,07929; (▼) 0,08889; (◆) 0,09733 mol·kg⁻¹; **d) efedrin-HCl + voda:** (■) 0,09994; (●) 0,20001; (▲) 0,29893; (▼) 0,39267; (◆) 0,48793 mol·kg⁻¹; **e) fenilsirćetna kiselina + voda:** (■) 0,05945; (●) 0,06829; (▲) 0,07973; (▼) 0,08939; (◆) 0,10069 mol·kg⁻¹; **f) tiramin-HCl + voda:** (■) 0,09941; (●) 0,20059; (▲) 0,30189; (▼) 0,40079; (◆) 0,49848 mol·kg⁻¹

Poređenje vrednosti gustina za vodu, koja je korišćena kao rastvarač u ovom radu, sa podacima dostupnim u literaturi je prikazano na Slici 4.2. U celom ispitivanom temperaturnom opsegu vrednosti relativne devijacije gustina ne prelaze više od 0,17%.



Slika 4.2. Relativna devijacija gustina vode (d) u zavisnosti od temperature između vrednosti gustina primenjenih u ovoj tezi i literaturnih vrednosti (■)[111]; (●)[112]; (▲) [113]; (▼) [114]; (◆) [115]

Vrednosti termičkog koeficijenta širenja α_p izračunate su na osnovu linearne promene gustina ispitivanih rastvora sa temperaturom pomoću sledeće jednačine:

$$\alpha_p = \frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_p = -\frac{1}{d} \left(\frac{\partial d}{\partial T} \right)_p \quad (4.1)$$

Vrednosti α_p izračunate na ovaj način date su u Tabeli 4.1. i uočava se da za sve ispitivane sisteme generalno, vrednosti termičkog koeficijenta širenja rastu sa povećanjem temperature i molalitetu. Izdvajaju se sistemi *N*-etilpentilon + voda i fenilsirćetna kiselina + voda kod kojih se vrednosti termičkog koeficijenta širenja vrlo malo menjaju sa porastom temperature.

Tabela 4.1. Vrednosti termičkog koeficijenta širenja ispitivanih dvokomponentnih sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, N-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin + voda u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15)$

m (mol·kg ⁻¹)	K				
	293,15	298,15	T (K) 303,15 $\alpha_p \cdot 10^5$ (K ⁻¹)	308,15	313,15
MDMA-HCl + voda					
0,09473	22,66	27,48	32,33	37,19	42,08
0,14639	23,49	28,36	33,25	38,17	43,11
0,18172	23,90	28,82	33,76	38,73	43,30
0,25129	24,78	29,66	34,57	39,49	44,50
0,30029	25,36	30,18	35,02	39,88	44,77
0,38207	26,40	30,98	35,58	40,21	44,86
0,44582	27,03	31,43	35,86	40,30	44,78
0,47104	27,28	31,59	35,93	40,28	44,67
Metamfetamin-HCl + voda					
0,10001	22,80	27,30	31,80	36,34	41,89
0,15020	23,23	27,77	32,34	36,93	41,54
0,19944	23,72	28,24	32,77	37,33	41,91
0,31187	24,43	28,88	33,35	37,84	42,36
N-etilpentilon + voda					
0,05898	23,76	29,02	34,30	39,61	44,95
0,06919	23,91	29,20	34,50	39,84	45,21
0,07929	23,87	29,18	34,51	39,87	45,26
0,08889	23,90	29,20	34,54	39,90	45,29
0,09733	23,13	28,78	34,45	40,15	45,89
Efedrin-HCl + voda					
0,09994	20,83	27,52	34,23	40,99	47,78
0,20001	21,07	28,95	36,86	44,82	52,83
0,29893	21,72	30,11	38,52	47,00	55,52
0,39267	22,76	31,11	39,48	47,92	56,41
0,48793	24,00	31,94	39,91	47,94	56,01
Fenilsirćetna kiselina + voda					
0,05945	21,61	26,84	32,10	37,38	42,69
0,06829	21,61	26,90	32,21	37,55	42,92
0,07973	21,81	27,10	32,41	37,75	43,11
0,08939	21,88	27,20	32,54	37,91	43,30
0,10069	22,15	27,38	32,63	37,91	43,22
Tiramin-HCl + voda					
0,09941	22,06	26,68	31,32	35,99	40,67
0,20059	22,87	27,71	32,52	37,45	42,35
0,30189	23,61	28,68	33,78	38,91	44,06
0,40079	24,53	29,73	34,96	40,21	45,50
0,49848	25,22	30,67	36,13	41,63	47,16

Na osnovu eksperimentalno dobijenih vrednosti gustina izračunate su i prividna molarna zapremina (V_ϕ), i parcijalne molarne zapremine MDMA-HCl, metamfetamin-HCl,

N-etilpentilon, efedrin-HCl, fenilsirćetna kiselina i tiramin-HCl (V_2) i vode (V_1) po formulama:

$$V_\phi = \frac{1000(d_0 - d)}{m d d_0} + \frac{M_2}{d} \quad (4.2)$$

$$V_1 = \frac{\sqrt{m}}{2} \cdot \left(\frac{\partial V_\phi}{\partial \sqrt{m}} \right)_{T,P,n_2} + V_\phi \quad (4.3)$$

$$V_2 = \frac{M_2}{d_2} - \frac{M_2 m^{3/2}}{2000} \cdot \left(\frac{\partial V_\phi}{\partial \sqrt{m}} \right)_{T,P,n_1} \quad (4.4)$$

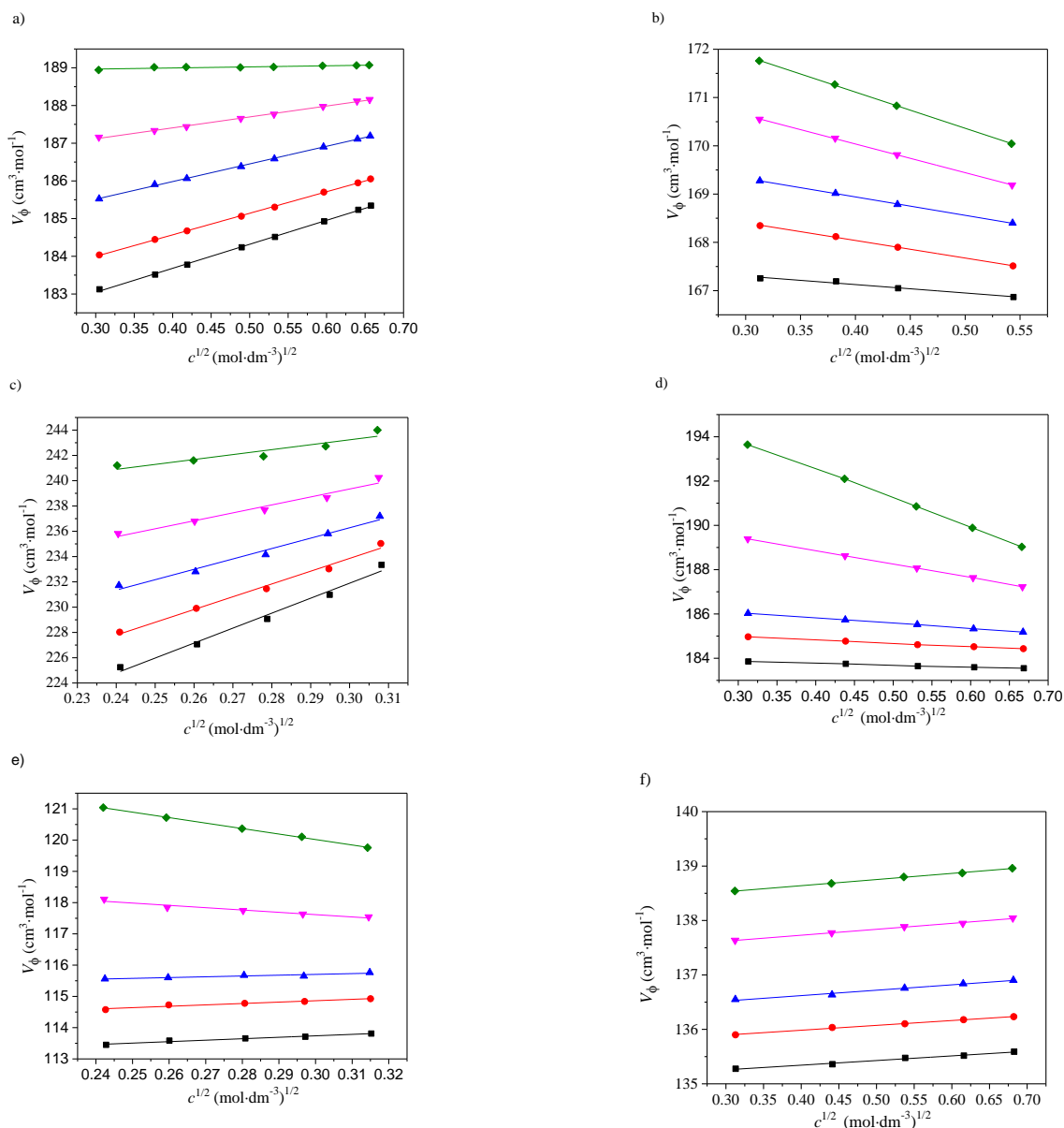
gde je M_2 molarna masa rastvorene supstance, d_0 i d su vrednosti gustina vode i vodenih rastvora ispitivane supstance, a m je molalitet ispitivane supstance. Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli P1 u Prilogu.

Izačunate vrednosti V_ϕ fitovane su *Masson*-ovom jednačinom, koja važi za jako razblažene rastvore i ima sledeći oblik:

$$V_\phi = V_\phi^0 + S_v \cdot \sqrt{c} \quad (4.5)$$

gde V_ϕ^0 predstavlja prividnu molarnu zapreminu pri beskonačnom razblaženju, odnosno odsečak dobijen korišćenjem *Masson*-ove jednačine, a S_v je *Masson*-ov koeficijent koji predstavlja nagib prave [116].

Grafički prikaz zavisnosti prividne molarne zapremine sistema od korena koncentracije ispitivanih rastvora na različitim temperaturama dat je na Slici 4.3. Sa Slike 4.3 može se uočiti da za sisteme MDMA-HCl + voda i *N*-etilpentilon + voda prividna molarna zapremina linearno raste sa porastom koncentracije ispitivanih rastvoraka i temperature. Ovo praktično znači da pri višim koncentracijama u ovim binarnim sistemima dodatak nove količine rastvoraka ima veći uticaj na porast zapremine što ukazuje na slabije interakcije između ispitivanih rastvoraka i vode. Za sistem tiramin-HCl + voda uočava se isti trend samo je linearni porast prividne molarne zapremine izuzetno blag. Za sisteme metamfetamin-HCl + voda i efedrin-HCl + voda se zapaža da prividne molarne zapremine rastu sa porastom temperature, dok sa porastom koncentracije linearno opadaju. Ovo ukazuje da sa dodatkom nove količine ispitivanog rastvoraka dolazi do smanjenja zapremine rastvora, što ukazuje na jače interakcije između metamfetamina-HCl i efedrin-HCl i vode. Izdvaja se sistem fenilsirćetna kiselina + voda za koji se zapaža da vrednosti prividne molarne zapremine linearno slabo rastu sa povećanjem koncentracije fenilsirćetne kiseline na temperaturama od $T = (293,15 - 303,15)$ K, potom se uočava opadajući trend za temperature $T = 308,15$ K i $T = 313,15$ K.



Slika 4.3. Zavisnost prividne molarne zapremine dvokomponentnih vodenih sistema od korena iz koncentracije na različitim temperaturama: a) MDMA-HCl + voda, b) metamfetamin-HCl + voda, c) N-etilpentilon + voda, d) efedrin-HCl + voda, e) fenilsirćetna kiselina + voda i f) tiramin-HCl + voda (\blacksquare) 293,15; (\bullet) 298,15; (\blacktriangle) 303,15; (\blacktriangledown) 308,15; (\blacklozenge) 313,15 K

Vrednosti prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju, V_{ϕ}^0 i Masson-ovog koeficijenta S_v date su u Tabeli 4.2 zajedno sa parametrima fita: standardnom devijacijom (σ) i regresionim koeficijentom (R^2). V_{ϕ}^0 se definiše kao promena zapremine rastvora pri dodatku jednog mola rastvorka u beskonačno veliku zapreminu rastvarača. Ujedno V_{ϕ}^0 predstavlja meru rastvorak/jon-rastvarač interakcija [117]. Za sve ispitivane

sisteme sa vodom vrednosti V_{ϕ}^0 rastu sa temperaturom što ukazuje na jake jon-rastvarač interakcije.

Tabela 4.2. Parametri fita Masson-ove jednačine za dvokomponentne sisteme MDMA-HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, N-etilpentilon+voda, efedrin-HCl+voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin+voda u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15)$ K sa standardnom devijacijom (σ) i regresionim koeficijentom (R^2)

T (K)	V_{ϕ}^0 ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)	S_v ($\text{cm}^{3/2} \text{mol}^{-1/2}$)	σ	R^2
MDMA-HCl + voda				
293,15	181,27	5,92	0,0277	0,9996
298,15	182,40	5,32	0,0150	0,9999
303,15	184,21	4,35	0,0173	0,9993
308,15	186,31	2,69	0,0194	0,9987
313,15	188,89	0,27	0,0193	0,8401
Metamfetamin-HCl + voda				
293,15	167,82	-1,75	0,0307	0,9788
298,15	169,50	-3,65	0,0122	0,9920
303,15	170,47	-3,82	0,0087	0,9996
308,15	172,41	-5,94	0,0097	0,9998
313,15	174,11	-7,50	0,0134	0,9988
N-etilpentilon + voda				
293,15	196,38	118,38	0,4376	0,9858
298,15	203,53	101,09	0,3156	0,9898
303,15	211,63	82,17	0,3379	0,9825
308,15	220,47	62,91	0,3729	0,9642
313,15	231,54	38,97	0,4477	0,8774
Efedrin-HCl + voda				
293,15	184,15	-0,92	0,0117	0,9938
298,15	185,46	-1,56	0,0112	0,9980
303,15	186,78	-2,39	0,0084	0,9995
308,15	191,29	-6,08	0,0099	0,9999
313,15	197,45	-13,02	0,0258	0,9999
Fenilsirćetna kiselina + voda				
293,15	112,99	4,59	0,0245	0,9761
298,15	114,15	4,37	0,0317	0,9559
303,15	115,29	2,50	0,0312	0,8799
308,15	118,80	-7,28	0,0608	0,9429
313,15	122,84	-17,20	0,0156	0,9993
Tiramin-HCl + voda				
293,15	135,00	0,85	0,0161	0,9876
298,15	135,64	0,89	0,0092	0,9962
303,15	136,22	0,99	0,0185	0,9878
308,15	137,29	1,09	0,0118	0,9959
313,15	138,19	1,13	0,0074	0,9985

Koeficijent S_v opisuje jačinu interakcija molekula rastvorka, odnosno jona rastvorka. Pozitivne vrednosti ukazuju na jake, a negativne na slabe interakcije. Ovaj koeficijent je

generalno proporcionalan promeni zapremine hidratiranih molekula sa porastom koncentracije rastvorka i predstavlja volumetrijske i energetske efekte molekula rastvorka [117]. Iz Tabele 4.2 uočava se da su kod ispitivanih sistema sa MDMA-HCl + voda, *N*-etilpentilon + voda i tiramin-HCl + voda vrednosti koeficijenata S_v pozitivne na svim temperaturama što ukazuje na jake jon-jon interakcije. Za ispitivani sistem metamfetamin-HCl + voda zapaža se da su sve vrednosti koeficijenta S_v negativne i opadaju sa temperaturom što je karakteristično za vrlo slabe jon-jon interakcije. Sistem efedrin HCl + voda se ponaša slično kao i sistem sa metamfetaminom (negativne vrednosti koeficijenata S_v koje ukazuju na slabe jon-jon interakcije), samo što opadanje vrednosti koeficijenata blago do temperature od $T = 303,15$ K, a potom naglo. Sistem fenilsirćetna kiselina + voda se izdvaja pošto su vrednosti za koeficijent S_v pozitivne za temperaturni interval $T = (293,15 - 303,15)$ K, a zatim na temperaturama $T = 308,15$ i $T = 313,15$ K vrednosti za koeficijent S_v su negativne. Za izračunavanje granične molarne ekspanzibilnosti, E_ϕ^0 , vrednosti molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju V_ϕ^0 fitovane su u funkciji temperature polinomnom jednačinom drugog reda (4.6) za ispitivane sisteme MDMA-HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin+voda. Za sistem *N*-etilpentilon + voda vrednosti za V_ϕ^0 fitovane su linearnom jednačinom (4.7):

$$E_\phi^0 = \left(\frac{\partial V_\phi^0}{\partial T} \right)_p = a_1 + 2a_2 \quad (4.6)$$

gde su a_1 i a_2 koeficijenti fitovanja.

$$y = -316,43721 + 1,74549x \quad (4.7)$$

Izračunate vrednosti E_ϕ^0 za ispitivane vodene sisteme MDMA-HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, *N*-etilpentilon + voda, efedrin-HCl+voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin + voda na različitim temperaturama date su u Tabeli 4.3, dok je za sistem *N*-etilpentilon + voda granična molarne ekspanzibilnost jednaka vrednosti nagiba linearne funkcije tj. iznosi $1,74549 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

Tabela 4.3. Vrednosti graničnih molarnih ekspanzibilnosti, E_{ϕ}° , na različitim temperaturama za ispitivane vodene sisteme MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, N-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin-HCl + voda

T (K)	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	E_{ϕ}° (cm ³ ·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)				
MDMA-HCl + voda	0,399	0,391	0,384	0,377	0,370
Metamfetamin-HCl + voda	0,327	0,318	0,310	0,302	0,294
N-etilpentilon + voda	1,745				
Efedrin-HCl + voda	0,651	0,652	0,653	0,655	0,656
Fenilsirćetna kiselina + voda	0,627	0,636	0,644	0,653	0,662
Tiramin-HCl + voda	0,180	0,170	0,161	0,152	0,142

Granična molarna ekspanzibilnost predstavlja veličinu širenja rastvora u odnosu na čist rastvarač. Promena ekspanzibilnosti s temperaturom zavisi od jačine interakcija između samih molekula vode ili između dodatnih molekula rastvorka i molekula vode. Molekuli vode su manje stabilni na višim temperaturama, pošto zbog povećanja temperature dolazi do raskidanja vodoničnih veza između njih, a samim tim i do ekspanzije njene zapremine. U zavisnosti od toga da li se lakše raskidaju vodonične veze između samih molekula vode ili između dodatnih molekula rastvorka i molekula vode, zavisi promena ekspanzibilnosti sa temperaturom. U slučaju kada ekspanzibilnosti rastu sa porastom temperature, to ukazuje na brže širenje sistema ispitivana rastvorena supstanca + voda u odnosu na čistu vodu i obrnuto.

Diferenciranjem E_{ϕ}° po temperaturi dobija se Hepler-ova jednačina [118] iz koje se računa Hepler-ov koeficijent koji ukazuje *structure making/breaking* osobine ispitivanih rastvoraka.

$$\left(\frac{\partial E_{\phi}^{\circ}}{\partial T}\right)_p = \left(\frac{\partial^2 V_{\phi}^{\circ}}{\partial T^2}\right)_p = 2a_2 \quad (4.8)$$

Vrednosti izračunatih Hepler-ovih koeficijenata dati su u Tabeli 4.4.

Tabela 4.4. Vrednosti Hepler-ovog koeficijenta za ispitivane sisteme MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, N-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin-HCl + voda

Ispitivani binarni sistem	Hepler-ov koeficijent ($\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-2}$)
MDMA-HCl + voda	$-1,4407 \cdot 10^{-3}$
Metamfetamin-HCl + voda	$-1,629 \cdot 10^{-3}$
N-etilpentilon + voda	-
Efedrin-HCl + voda	$2,3800 \cdot 10^{-4}$
Fenilsirćetna kiselina + voda	$1,7459 \cdot 10^{-3}$
Tiramin-HCl + voda	$-1,8657 \cdot 10^{-3}$

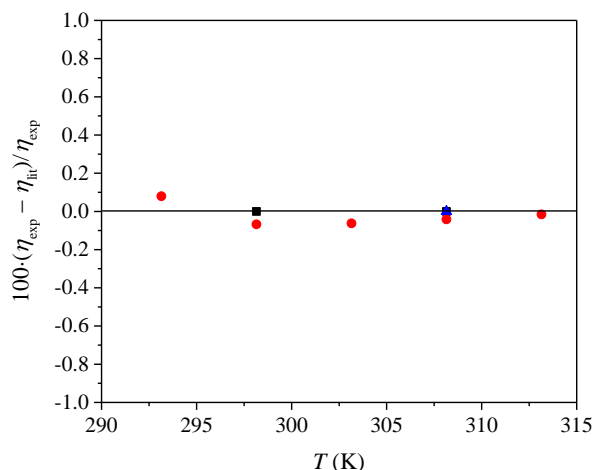
Pozitivne vrednosti vrednosti E_{ϕ}^0 , uz pozitivne vrednosti Hepler-ovih koeficijenata se uočavaju kod binarnih sistema efedrin-HCl + voda i fenilsirćetna kiselina + voda, dok su kod ispitivanih binarnih sistema sa MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda i tiramin-HCl + voda ove vrednosti negativne. Pozitivne vrednosti ukazuju da se ispitivani binarni sistemi šire brže od čiste vode što je karakteristika sistema koji pokazuju *structure making* osobine. Opadanje vrednosti ekspanzibilnosti sa temperaturom ispitivanih binarnih sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda i tiramin-HCl + voda ukazuje na *structure breaking* ponašanje. Može se naći u radovima Marcus-a [119] da vodeni rastvori LiCl, MgCl₂ i CaCl₂, iako imaju negativne vrednosti Hepler-ovog koeficijenta ispoljavaju *structure making* osobine, jer svi drugi proračuni i kriterijumi ukazuju na to.

Prema Marcus-u [120], Hepler-ov koeficijent nije dovoljno pouzdana veličina za utvrđivanje *structure making/breaking* osobina neke supstance, te su neophodna merenja viskozimetrijskih parametara, kao i primena računarskih simulacija.

4.1.2 Viskoznosti dvokomponentnih vodenih sistema odabranih psihotivnih supstanci i prekursora

Viskoznosti ispitivanih binarnih sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, efedrin-HCl+voda, fenilsirćetna kiselina + voda, tiramin + voda i N-etilpentilon + voda su merene u temperaturnom intervalu od $T = (293,15 \text{ K do } 313,15) \text{ K}$, pri atmosferskom pritisku. Rezultati merenja su dati u Tabeli P2. Za sve ispitivane sisteme zapaža se da viskoznost raste sa porastom molalитета ispitivanih rastvoraka, dok sa porastom temperature opada.

Poređenje vrednosti viskoznosti za vodu kao rastvarač koje su korišćene u ovom radu, sa podacima dostupnim u literaturi je prikazano na Slici 4.4. U celom ispitivanom temperaturnom opsegu vrednosti relativne devijacije ne prelaze više od 0,08%.



Slika 4.4. Relativna devijacija viskoznosti vode (η) u zavisnosti od temperature između eksperimentalno dobijenih vrednosti primenjenih u ovoj tezi i literaturnih vrednosti (■) [121]; (●) [113]; (▲) [114]

Onsager-ova teorija [122], data jednačinom (4.9), dobro opisuje zavisnost viskoznosti od koncentracije samo jako razblaženih rastvora, ali ne uzima u obzir međumolekulske interakcije.

$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + A\sqrt{c} \quad (4.9)$$

Koeficijent A je funkcija osobina rastvarača i granične provodljivosti jona i opisuje elektrostatičke interakcije. Ovaj koeficijent zavisi od interakcija dugog dometa Kulonovog tipa između jona. Za razblažene rastvore u kojima je koncentracija rastvorka do $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ granično pravilo je prošireno od strane Jones i Dole [123] uvođenjem koeficijenta viskoznosti B , te su eksperimentalno dobijene vrednosti ispitivanih vodenih rastvora koji spadaju u ovu grupu fitovane u funkciji koncentracije upotrebom sledeće jednačine:

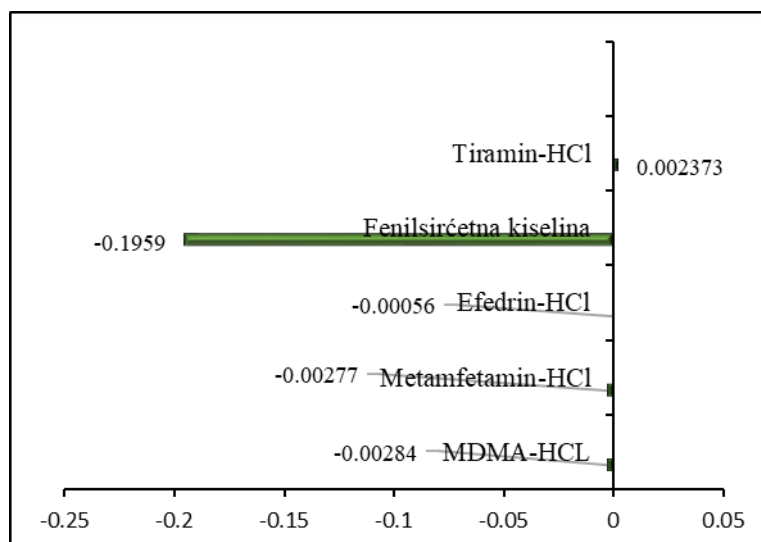
$$\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + A\sqrt{c} + Bc \quad (4.10)$$

gde je η_0 viskoznost čiste vode (rastvarača), dok koeficijent B predstavlja aditivnu veličinu jona i daje informacije o jačini jon-rastvarač interakcija. Dobijene vrednosti koeficijenata A i B date su u Tabeli 4.5. Što je B koeficijent veći i pozitivniji, to su *structure making* osobine rastvorka izraženije (hidrofobne i vodonične veze između rastvorka i rastvarača su jače) [124].

Tabela 4.5. Parametri fita Jones-Dole-ove jednačine za viskoznost smeša ispitivanih sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, N-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin-HCl + voda na različitim temperaturama

T (K)	A ($\text{dm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-1/2}$)	B ($\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$)	σ	R^2
MDMA-HCl + voda				
293,15	0,020	0,585	0,0009	0,9999
298,15	0,016	0,570	0,0009	0,9999
303,15	0,014	0,557	0,0008	0,9999
308,15	0,009	0,545	0,0003	1,0000
313,15	0,005	0,528	0,0008	0,9999
Metamfetamin-HCl + voda				
293,15	-0,041	0,660	0,0005	0,9999
298,15	-0,037	0,632	0,0011	0,9998
303,15	-0,032	0,607	0,0019	0,9994
308,15	-0,032	0,593	0,0013	0,9997
313,15	-0,032	0,574	0,0014	0,9996
Efedrin-HCl + voda				
293,15	-0,044	0,702	0,0070	0,9962
298,15	-0,056	0,709	0,0066	0,9967
303,15	-0,068	0,705	0,0052	0,9979
308,15	-0,078	0,703	0,0048	0,9982
313,15	-0,082	0,691	0,0038	0,9988
Fenilsirćetna kiselina + voda				
293,15	-0,670	1,467	0,0032	0,9957
298,15	-0,653	1,445	0,0045	0,9912
303,15	-0,618	1,356	0,0046	0,9896
308,15	-0,568	1,224	0,0058	0,9801
313,15	-0,513	1,087	0,0053	0,9786
Tiramin HCl + voda				
293,15	-0,0186	0,4306	0,0010	0,9998
298,15	-0,0231	0,4559	0,0003	0,9999
303,15	-0,0229	0,4693	0,0001	1,0000
308,15	-0,0186	0,4761	0,0010	0,9998
313,15	-0,0130	0,4799	0,0014	0,9997

Dodatni kriterijum za opisivanje *structure making/breaking* osobina rastvorka je i promena B koeficijenta sa temperaturom, dB/dT (Slika 4.5).



Slika 4.5. Promena B koeficijenta sa temperaturom za binarne sisteme MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, *N*-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin-HCl + voda

Negativne vrednosti dB/dT ukazuju na tipične *structure making* osobine i obrnuto. Na osnovu vrednosti dobijenih za B koeficijente i promenu B koeficijenta sa temperaturom, dB/dT tipične *structure making* osobine, odnosno jake interakcije rastorak-rastvarač pokazuju svi ispitivani sistemi, osim sistema tiramin-HCl + voda koji pokazuje *atipične structure making* osobine ($B > 0$, $dB/dT > 0$). Rezultati koji su dobijeni iz viskoziometrijskih merenja i vrednosti B koeficijenata ne slažu se u potpunosti sa vrednostima izračunatih Hepler-ovih koeficijenata. Male pozitivne vrednosti Hepler-ovog koeficijenta koje ukazuju na *structure making* osobine rastvoraka imaju sistemi fenilsirćetna kiselina + voda i efedrin-HCl + voda, dok ostali ispitivani sistemi imaju male negativne vrednosti Hepler-ovih koeficijenata. Ovo je u skladu sa rezultatima koje je dobio Marcus [120], s obzirom da je on pokazao da male negativne vrednosti Hepler-ovog koeficijenta nisu dovoljne značajne same po sebi za utvrđivanje *cosmotropic* ili *chaotropic* osobina ispitivanih rastvoraka.

4.1.3 Računarske simulacije dvokomponentnih vodenih sistema MDMA-HCl i *N*-etilpentilona

Početna faza računarskih simulacija sastoji se od geometrijske optimizacije MDMA-HCl i *N*-etilpentilona koja je urađena pomoću programa Jaguar 8.8. i 9.0, u okviru Maestro paketa, kao sastavnog dela Schrödinger Material Suite 2015-4. Da bi se potvrdila geometrijska organizacija i jačina interakcija između katjona i anjona u ispitivanim sistemima, primenjena je teorija DFT. Ujedno, optimalne strukture su dobijene primenom

DFT proračuna, pri čemu je korišćen hibridno izmensko-korelacioni funkcional B3LYP uz bazis funkcija 6-31+G(d,p).

4.1.3.1 Računarske simulacije dvokomponentnog vodenog sistema MDMA-HCl

4.1.3.1.1 Postavka računarske simulacije

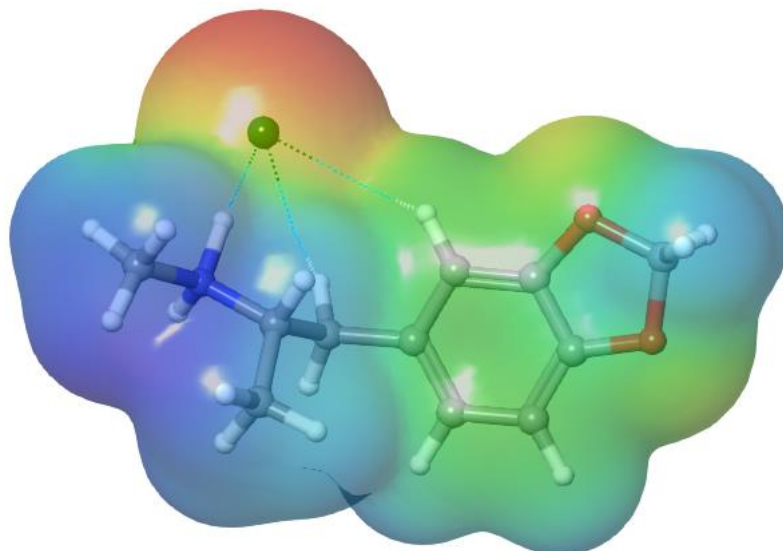
Za optimizovane strukture MDMA-HCl urađena je vibraciona analiza na istom nivou teorije koja je odsustvom imaginarnih frekvencija potvrdila pravo ravnotežno stanje. Samo struktura sa najnižom potencijalnom energijom je korišćena za dalji tok analize. Nekovalentne interakcije (NCI) su ispitivane i vizualizovane metodom *Johnson-a* i saradnika [125].

Za ispitivanje interakcija molekula MDMA-HCl sa molekulima vode urađene su simulacije na osnovu MD upotrebom programa Desmond 14.2 sa OPLS 2005 kao primenjenim poljem sila. Sve simulacije u vodenom rastvoru MDMA-HCl su izvedene u kubnim ćelijama sa periodičnim granicama, uz korišćenje izotermno-izobarskog (NPT) ansambla sa brojem molekula MDMA-HCl koji odgovaraju eksperimentalnoj koncentraciji od 0,3000 mol·dm⁻³. Temperatura je iznosila $T = 298,15$ K, a pritisak $p = 1 \cdot 10^5$ Pa i uslovi su kontrolisani pomoću *Noose-Hover* termostat. *Ewald-ov* metod je korišćen za računarske simulacije dalekodometnih interakcija, ograničenjem radijusa na 8 Å. Sveobuhvatno vreme simulacija je bilo 20 ns, a ravnoteža je dostignuta nakon 10 ns.

4.1.3.1.2 Rezultati računarskih simulacija

Optimizovana struktura sa prikazom molekulskog elektrostatičkog potencijala (MEP) je data na Slici 4.6.

Negativne (crvene) regije MEP su povezane sa elektrofilnom reaktivnošću, dok su pozitivne (plave) regije povezane sa nukleofilnom reaktivnošću. Očigledno je da je negativni elektrostatički potencijal lokalizovan oko atoma kiseonika MDMA-HCl molekula i hloridnog anjona. Pozitivni elektrostatički potencijal je jasno pozicioniran oko metil i -NH grupe katjona. Iz optimalne strukture može se videti formacija tri NCI interakcije između hloridnih anjona i dela katjona sa primetnim pozitivnim elektrostatičkim potencijalom. Rezultati dobijeni pomoću geometrijske optimizacije su dodatno potvrđeni izračunavanjem energije vezivanja jonskog para (ΔG_{bin}) između katjona i anjona i dobijena vrednost za ΔG_{bin} iznosi 96,22 kJ·mol⁻¹.



Slika 4.6. Optimizovana struktura MDMA-HCl sa prikazom MEP

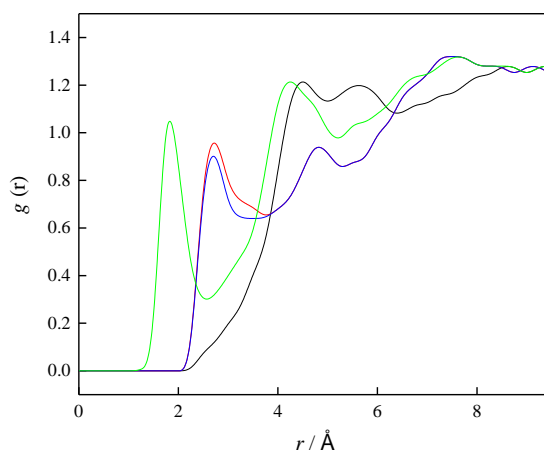
Optimizovana struktura MDMA-HCl je dalje podvrgnuta MD simulacijama. Broj molekula MDMA-HCl i vode za simulacije je podešen da se uklapa sa eksperimentalnom koncentracijom. MD simulacije su primenjene da bi se dobile detaljne informacije o hidratacionim mogućnostima molekula MDMA-HCl. Ovaj metod je efikasan u prikazivanju položaja koji je dat katjonu u odnosu na poziciju molekula rastvarača i opisuje lokalne strukture oko jona koristeći karakteristične parametre strukturne analize kao što su radijalne funkcije raspodele (RDF). RDF predstavljaju prosečne udaljenosti između katjona i anjona. Iz trajektorija koje su dobijene tokom simulacije molekulske dinamike izračunate su RDF i rezultati interakcija između izabranih atoma MDMA-HCl i centra mase vode predstavljeni su na Slici 4.7. Takođe, ove trajektorije su korišćene i za računanje hidratacionih brojeva prema jednačini:

$$h_n' = 4\pi\rho \int_0^{r_{\min}} r^2 g(r) dr \quad (4.11)$$

gde $g(r)$ predstavlja RDF, ρ je gustina i r_{\min} je prvi minimum RDF (4,8 Å m od svakog atoma). Za prvi minimum izabrana udaljenost $g(r)$ je bliska nuli. Pri ovoj udaljenosti molekuli vode se retko kreću kroz region i varijacije u temperature i pritisku su zanemarljive, tako da se ovo može smatrati prvom solvatacionom sferom. Hidratacioni broj koji je izračunat iz dobijenih RDF na $T = 298,15$ K iznosi 3,82 za MDMA-HCl.

Kao što se sa Slike 4.7 može videti molekuli vode su najbliži atomu azota iz molekula MDMA-HCl. Za ovaj atom mogu se uočiti dva pika koji ukazuju na formiraanje dve hidratacione sfere. Prvi pik je značajno oštriji i ukazuje na moguću formaciju vodonične veze

sa molekulima vode (udaljenost manja od 2 Å). Značajne interakcije se javljaju i između molekula vode i obe metil grupe alkil lanaca molekula MDMA i one doprinose *structure making* osobinama MDMA-HCl. Što se tiče petočlanog i šestočlanog prstena molekula MDMA molekuli vode se organizuju na većoj distanci sa više raširenim pikovima koji ukazuju na odsustvo specifičnih interakcija.



Slika 4.7. RDF između centra mase molekula vode i MDMA-HCl (N - zelen, C1 - crven, C2 - plav, petočlani prsten - crn)

4.1.3.2 Računarske simulacije dvokomponentnog vodenog sistema N-etilpentilona

4.1.3.2.1 Postavka računarske simulacije

Za ispitivanje sposobnosti vezivanja NEP za BSA upotrebljena je računarska doking metoda. Za optimizovane strukture NEP urađena je *Hessian*-ova analiza da bi se proverila validnost optimizovanih struktura i samo strukture bez imaginarnih frekvencija su korišćene za dalji tok analize. Početna struktura BSA (1AO6) je uzeta iz banke proteina (eng. *protein data bank*, PDB, <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Ova struktura je pripremljena pomoću opcije Protein Preparation Wizard i Glide modul, koji su sastavni deo Schrödinger programskog paketa. Početni korak bio je uklanjanje slobodnih kristalizovanih molekula vode izvan radijusa od 5 Å. Struktura korišćenog model receptora BSA je početno analizirana programom Prime, pri čemu su dodate rezidue koje su nedostajale. Orijehtacija, stepen protonacije i tautomerijska stanja aminokiselina Asp, Glu, Arg, Lys i His su podešena da odgovaraju pH vrednosti 7.4 upotrebom PROPKA opcije. Mreža atoma vodonika u strukturi

proteina takođe je podešena da odgovara pH vrednosti 7.4 i korišćeno je polje sila OPLS-2005. U toku procesa dokinga je fleksibilno se menja geometrijska konformacija liganda sa ciljem dobijanja što pouzdanijih rezultata. Aktivna vezivna mesta na receptoru su pronađena upotrebom Glide modula. Doking parametri su bili: veličina populacije 100, maksimalan broj iteracija 2000 i maksimalan broj koraka 750.

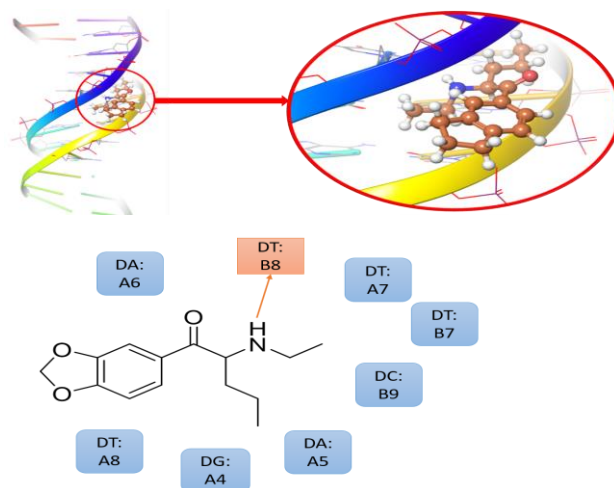
Struktura B-DNA dodekamera $d(\text{CGCGAATTCGCG})_2$ (PDB kod 1BNA) je korišćena kao model za ispitivanje interakcija između NEP i dvostrukog heliksa DNA. Osnovna struktura je izdefinisana upotrebom Protein Preparation Wizard. Doking parametri koji su korišćeni su: veličina populacije 50, maksimalan broj iteracija 2000 i maksimalan broj koraka 500. Broj dobijenih poza bio je 10.

Dobijeni rezultati molekuskog dokinga za BSA i DNA sve poze su bile predmet post-doking minimizacije i zatim su najbolje “dokigovane” strukture analizirane na osnovu “score” funkcija i energije vezivanja uzimajući u obzor doprinos vodoničnih veza, sternu zaklonenjost struktura, kao i rezultate *van der Waals*-ovih elektrostatičkih interakcija. Za dalji tok analize korišćene su strukture sa najboljim “score” vrednostima i najnižim energijama.

MD simulacija NEP-DNA poze sa najboljim „score“-om, sa najnižom energijom izvedena je u kubnoj ćeliji (30, 30 i 30 Å) i uz upotrebu polja sila OPLS 2005. Veličina kubne ćelije je odabrana tako da udaljenost između površine DNA i periodičnih granica ćelije iznosi 8 Å kako bi bilo dovoljno prostora za za spontano otvaranje DNA na mestima gde je izvršena interkalacija. Ograničenje radijusa interakcija na 10 Å korišćeno je za proračune kratkodometnih nekovalentnih interakcija. Sistem je posmatran kao kanonski (NVT) tip ansambla i temperatura $T = 298,15$ K i pritisak $p = 1 \cdot 10^5$ Pa su kontrolisani pomoću *Nose-Hoover*-ovog termostata. Za vreme simulacije svakog kompleksa odabrana je vrednost od 20 ns. Proračuni dalekodometnih elektrostatičkih interakcija vršeni su *Ewald*-om metodom bez ograničenja radijusa interakcija. Tokom prvih deset hiljada koraka simulacije izveden je algoritam opadajućeg gradijenta uz minimiziranje energije sistema.

4.1.3.2.2 Rezultati računarskih simulacija

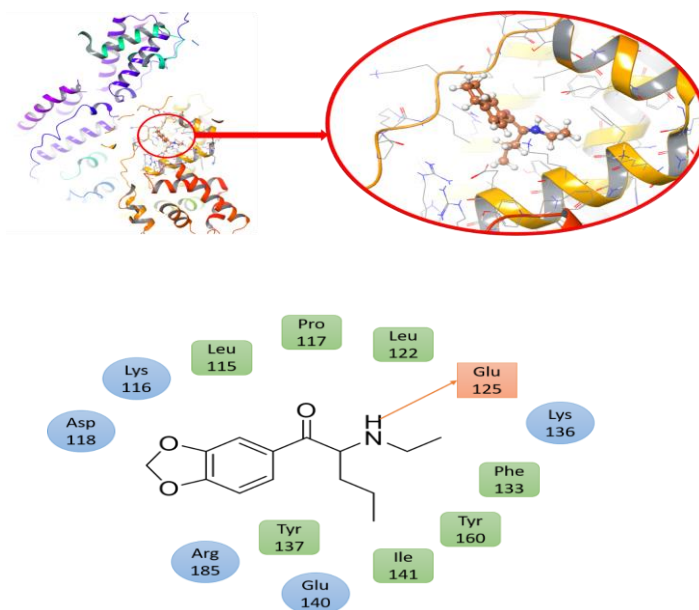
Za ispitivanje sposobnosti interakcije i vezivanja NEP za B-DNA i BSA upotrebljena je računarska doking metoda pri pH vrednosti od 7.4. Najbolje dokigovana poza NEP sa DNA dodekamerom je data na Slici 4.8.



Slika 4.8. Prikaz molekuskog dokinga NEP sa DNA i dvodimenzionalno predstavljene interakcije (crvene - vodonične veze, plave - van der Waals-ove veze)

Dobijeni rezultati ukazuju da se interakcija između NEP i DNA dodekamera dešavaju u malom žlebu, što je u skladu sa rezultatima *Reis* i saradnika [126] gde je pokazano da se interakcije između DNA i metamfetamina, amfetamina i MDMA dešavaju takođe putem malog žleba. Sa Slike 4.7 se može videti da se NEP komforno uklapa između dva DNA heliksa što ukazuje da se mesta za interkalaciju nalaze u regijama u kojima preovlađuje adenin. Glavni tip vezivanja NEP za DNA je putem van der Waals-ovih interakcija. Vezivanje je jače zbog formiranja vodoničnih veza između –NH grupa NEP molekula i baze timina (DT:B8) iz molekula DNA. Ovakvi rezultati vodoničnog vezivanja za tiamin su dobijeni i za metamfetamin i amfetamin i navedeni su u radu *Reis* i saradnika [126]. Poredeći energije vezivanja (ΔG_{bin}) za NEP ($7,49 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) i za metamfetamin ($5,39 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), amfetamin ($4,02 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) i MDMA ($8,50 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) može se zaključiti da NEP ima veći afinitet za vezivanje za DNA od metamfetamina i amfetamina, a manji u poređenju sa MDMA.

Vezivanje NEP za BSA odigrava se u domenu I. Okruženje i mesto vezivanja NEP za BSA dati su na Slici 4.9.



Slika 4.9. Prikaz molekuskog dokinga NEP sa BSA i dvodimenzionalno predstavljene interakcije (crvene-vodonične veze, plave-van der Waals-ove, zelene-hidrofobne interakcije)

Sa Slike 4.8 se može videti da je hidrofobni džep koji formiraju Leu 115, Pro 117, Leu 122, Phe 133, Tyr 137, Ile 141 i Tyr 160 je najbitniji za pozicioniranje NEP u domenu I. Alifatični deo NEP je uglavnom okupiran hidrofobnim interakcijama sa dodatnom formacijom vodoničnih veza sa Glu 125. *van der Waals*-ove međumolekulske sile su najbitnije za stabilizaciju interakcija između aromatičnog dela molekula NEP i BSA. Dobijena ΔG_{bin} iznosi $9,53 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Treba naglasiti da se mesto vezivanja NEP za BSA nalazi duboku u unutrašnjosti proteina, a ne na površini BSA, te molekul NEP mora da prođe kroz aminokiselinske ostatke na površini mesta vezivanja da bi mogao da se "smesti" u odgovarajućoj poziciji u BSA. Ovaj proces je otežava proces vezivanja i uzrokuje povećanje energije vezivanja. Rezultati dobijeni molekuskim dokingom za DNA i BSA interakcije sa NEP su u dobroj saglasnosti sa eksperimentalno dobijenim rezultatima.

4.1.4 Hidratacioni brojevi dvokomponentnih vodenih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora

Da bi se dodatno opisale hidratacione osobine svih ispitivanih vodenih sistema, računati su hidratacioni brojevi, h_n , koji predstavljaju prosečan broj molekula vode u prvoj solvacionoj zoni oko ispitivanih molekula/jona. Hidratacioni brojevi izračunati su korišćenjem sledeće jednačine [143]:

$$h_n = \frac{V_e^o - V_\phi^o}{V_{m,H_2O}} \quad (4.12)$$

gde je V_ϕ^o prividna molarna zapremina pri beskonačnom razblaženju ispitivanih molekula/jona u vodenim sistemima, V_{m,H_2O} je molarna zapremina vode, V_e^o je granična vrednost efektivne zapremine smeše. Efektivna zapremina (V_e^o) je dobijena iz *Breslau – Miller* jednačine (koja je dobijena iz *Thomas*-ove jednačine $\frac{\eta}{\eta_0} = 1 + 2,5V_e c + 10,05V_e^2 c^2$)

[127]:

$$V_e = \frac{\left\{ -2,5c^2 + \left[(2,5c)^2 - 4(10,05c^2)(1 - \eta/\eta_0) \right]^{1/2} \right\}}{2(10,05c^2)} \quad (4.13)$$

Vrednosti hidratacionih brojeva koji su dobijeni računskim putem korišćenjem jednačine (4.11) dati su u Tabeli 4.6.

Za sisteme MDMA-HCl, metamfetamin-HCl i efedrin-HCl vidi se da dobijene vrednosti h_n opadaju sa porastom temperature, što ukazuje na smanjenje broja molekula vode tj. njihovo uklanjanje iz hidratacione sfere rastvorka, dok je u sistemima sa fenilsirćetnom kiselinom i tiramin-HCl je obrnuto.

Ovi rezultati su dodatno u skladu sa rezultatima molarnih ekspanzibilnosti, odnosno vrednosti hidratacionih brojeva opadaju sa porastom vrednosti molarnih ekspanzibilnosti, što takođe ukazuje na širenje rastvora “uklanjanjem” molekula vode iz hidratacione sfere rastvorka.

Tabela 4.6. Vrednosti hidratacionih brojeva ispitivanih dvokomponentnih sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, N-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin + voda izračunati pomoću jednačina (4.11) i (4.13).

T (K)	$h_n^{(4.11)}$	$h_n^{(4.13)}$
MDMA-HCl + voda		
293,15	3,91	-
298,15	3,22	3,82
303,15	2,64	-
308,15	2,07	-
313,15	1,27	-
Metamfetamin-HCl + voda		
293,15	1,85	-
298,15	1,47	-
303,15	1,31	-
308,15	0,88	-
313,15	0,40	-
Efedrin HCl + voda		
293,15	1,81	-
298,15	1,09	-
303,15	0,16	-
308,15	-0,81	-
313,15	-1,70	-
Fenilsirćetna kiselina + voda		
293,15	-63,29	-
298,15	-60,95	-
303,15	-57,87	-
308,15	-54,00	-
313,15	-49,53	-
Tiramin-HCl + voda		
293,15	0,57	-
298,15	0,73	-
303,15	1,00	-
308,15	1,35	-
313,15	1,75	-

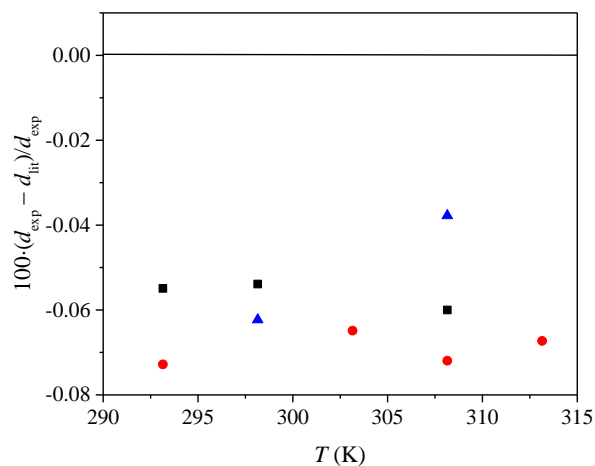
4.2 Fizičko-hemijska karakterizacija trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora u rastvoru D-laktoze i ksilitola

Interakcije odabranih PS i prekursora sa rastvorom D-laktoze i ksilitola koncentracija $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ su posmatrane i analizirane zahvaljujući volumetrijskim i viskozimetrijskim parametrima koji su izračunati iz eksperimentalnih vrednosti gustina i viskoznosti u određenom temperaturnom intervalu i pri različitim sadržajima ispitivanih supstanci.

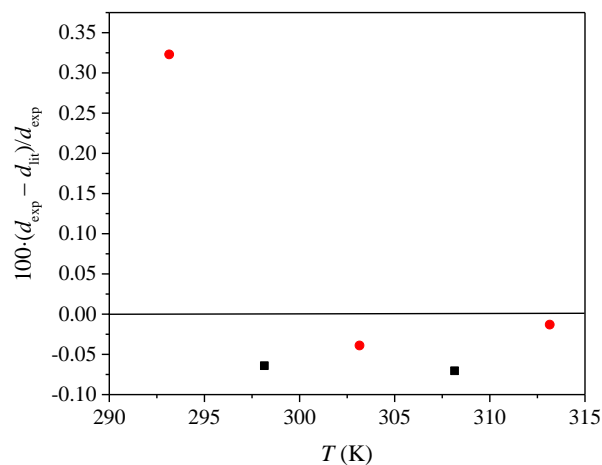
4.2.1 Volumetrijska svojstva trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora u rastvoru D-laktoze i ksilitola

U cilju određivanja volumetrijskih osobina i interakcija odabranih PS i prekursora merene su gustine trokomponentnih sistema: MDMA-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza, efedrin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza i tiramin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza i efedrin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitol i tiramin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitol i to u temperaturnom opsegu $T = (293,15-313,15) \text{ K}$ i pri atmosferskom pritisku. Rezultati su prikazani u Tabelama P3 i P5 i predstavljaju srednju vrednost tri merenja. Iz vrednosti datih u Tabelama P3 i P5 uočava se da gustine svih ispitivanih trokomponentnih sistema rastu sa porastom molalитета ispitivanih supstanci i promene gustina ispitivanih trokomponentnih sistema sa temperaturom za sve ispitivane vodene sisteme opadaju sa porastom temperature.

Poređenje vrednosti gustina rastvora $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoze i $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitola sa podacima dostupnim u literaturi je prikazano na Slici 4.10. i 4.11. U celom ispitivanom temperaturnom opsegu vrednosti relativne devijacije gustina ne prelaze više od $-0,04 \%$., odnosno $0,30 \%$.



Slika 4.10. Relativna devijacija gustina (d) $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoze u zavisnosti od temperature između eksperimentalno dobijenih vrednosti primenjenih u ovoj tezi i literaturnih vrednosti (■) [124]; (●) [113]; (▲) [117]



Slika 4.11. Relativna devijacija gustina (d) $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitola u zavisnosti od temperature između eksperimentalno dobijenih vrednosti primenjenih u ovoj tezi i literaturnih vrednosti (■) [128]; (●) [129]

Vrednosti termičkog koeficijenta širenja α_p ispitivanih trokomponentnih rastvora MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola izračunati su pomoću jednačine 4.1 i dati su u Tabelama 4.7 i 4.8.

Iz Tabele 4.7 uočava se da za trokomponentne sisteme MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza vrednosti termičkog koeficijenta širenja blago rastu sa povećanjem temperature i molaliteta, dok je za trokomponentni sistem sa tiramin-HCl ovaj rast sa povećanjem temperature i molaliteta izraženiji.

Tabela 4.7. Vrednosti termičkog koeficijenta širenja ispitivanih trokomponentnih sistema MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza

<i>m</i> (mol·kg ⁻¹)	<i>T</i> (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	$\alpha_p \cdot 10^4$ (K ⁻¹)				
	MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,05175	2,29	2,81	3,33	3,86	4,39
0,08215	2,27	2,86	3,45	4,04	4,64
0,12432	2,27	2,92	3,58	4,24	4,91
0,16480	2,28	2,98	3,69	4,41	5,12
0,18624	2,29	3,02	3,74	4,48	5,21
0,24727	2,32	3,09	3,86	4,64	5,42
0,26938	2,34	3,12	3,90	4,69	5,48
0,36951	2,43	3,22	4,01	4,81	5,61
	Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,11370	22,41	26,92	31,45	36,00	40,58
0,19480	22,57	27,60	32,66	37,74	42,85
0,30078	22,77	28,56	34,36	41,97	46,07
0,36850	22,64	29,06	35,50	47,44	48,50
0,44012	22,74	29,74	36,76	43,81	50,93
	Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,10070	27,07	30,83	34,61	38,41	42,23
0,20222	31,90	35,44	39,00	42,58	46,18
0,29298	36,11	39,57	43,05	46,55	50,08
0,40052	41,35	44,63	47,93	51,25	54,60
0,49875	46,09	49,24	52,40	55,60	58,83

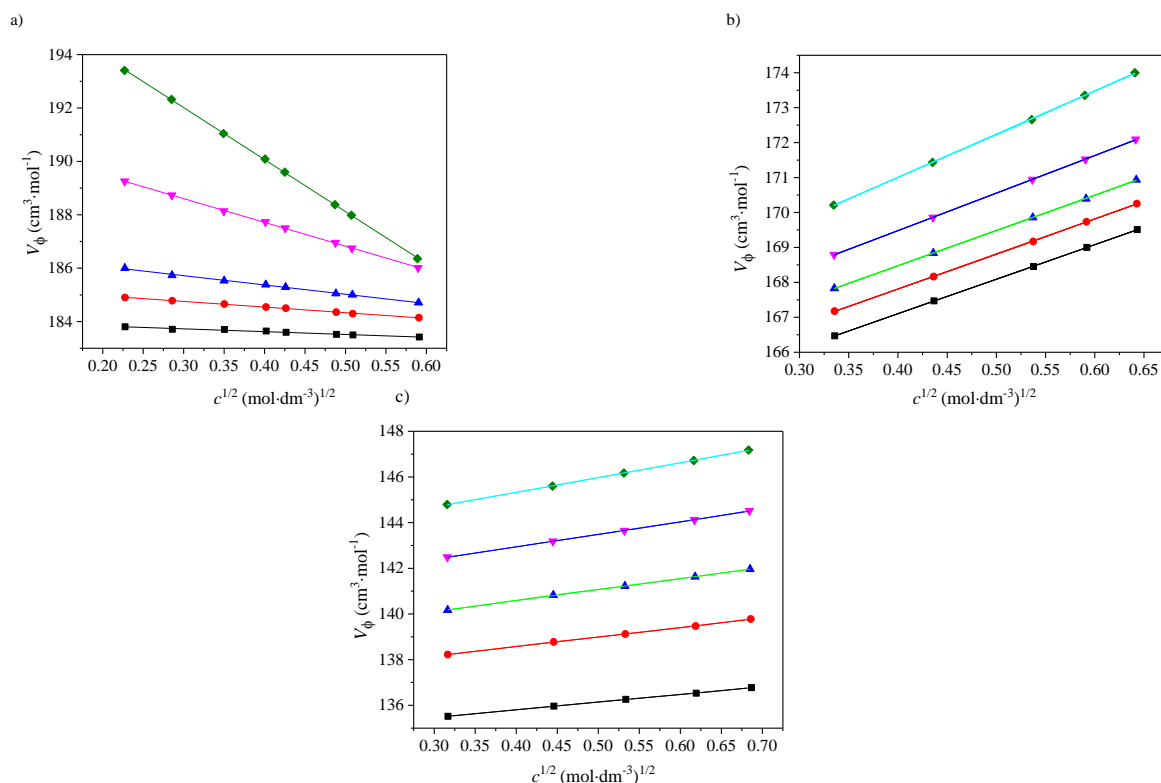
Tabela 4.8. Vrednosti termičkog koeficijenta širenja ispitivanih sistema efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ + ksilitol i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol

m (mol·kg ⁻¹)	T (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	$\alpha_p \cdot 10^5$ (K ⁻¹)				
	Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,10807	24,17	29,43	34,72	40,03	45,38
0,20829	24,66	30,45	36,27	42,11	47,99
0,30393	25,00	30,95	36,92	42,91	48,96
0,40528	24,89	30,84	36,82	42,83	48,88
	Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,10081	22,55	27,30	32,06	36,85	41,66
0,20103	22,78	27,43	32,09	36,77	41,48
0,29825	22,40	27,03	31,67	36,34	41,03
0,39975	21,85	26,38	30,92	35,49	40,08
0,50055	20,65	25,19	29,75	34,33	38,93

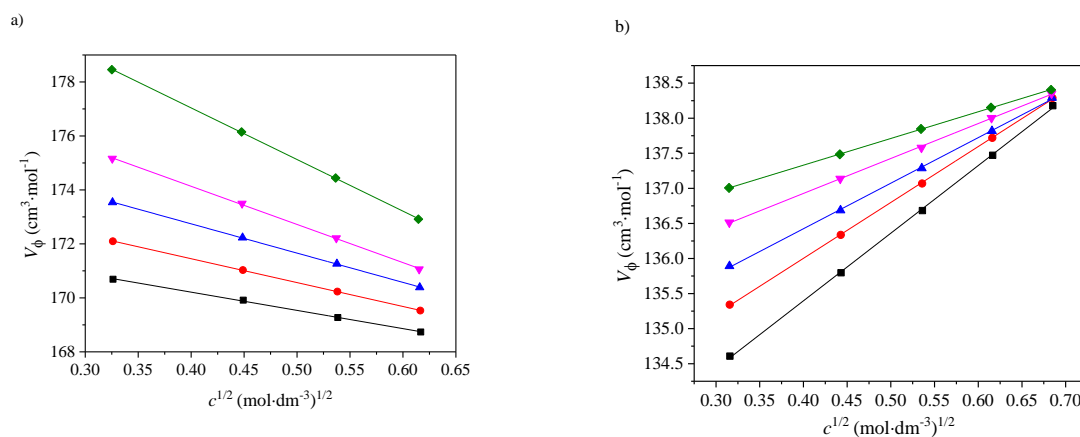
Iz Tabele 4.8 se zapaža da za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola vrednosti termičkog širenja blago rastu sa povećanjem temperature i molaliteta do molaliteta od 0,40528 mol·kg⁻¹ kada blago opadnu. Za trokomponentni sistem sa tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola vrednosti termičkog širenja blago rastu sa povećanjem temperature, dok sa porastom molaliteta opadaju.

Na osnovu eksperimentalno dobijenih vrednosti gustina izračunate su i prividna molarna zapremina (V_ϕ), i parcijalne molarne zapremine rastvoraka MDMA-HCl, efedrin-HCl i tiramin-HCl (V_2) i rastvarača 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze i 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola (V_I) po formulama (4.2.), (4.3) i (4.4) i rezultati su dati u tabelama P3 i P5.

Izračunate vrednosti V_ϕ fitovane su *Masson*-ovom jednačinom (4.5), koja važi za jako razblažene rastvore. Grafički prikaz zavisnosti prividne molarne zapremine sistema od korena koncentracije ispitivanih rastvora na različitim temperaturama dat je na Slikama 4.12 i 4.13.



Slika 4.12. Zavisnost prividne molarne zapremine trokomponentnih sistema sa $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-laktozom od korena iz koncentracije ispitivanih supstanci: a) MDMA- HCl + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-laktoza, b) efedrin- HCl + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-laktoza i c) tiramin-HCl + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-laktoza na različitim temperaturama: (■) 293,15; (●) 298,15; (▲) 303,15; (▼) 308,15; (◆) 313,15 K



Slika 4.13. Zavisnost prividne molarne zapremine trokomponentnih sistema sa $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ksilitolom od korena iz koncentracije ispitivanih supstanci: a) efedrin HCl + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ksilitol i b) tiramin + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ksilitol na različitim temperaturama: (■) 293,15; (●) 298,15; (▲) 303,15; (▼) 308,15; (◆) 313,15 K

Sa Slike 4.12 može se uočiti da za sisteme efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza prividna molarna zapremina linearno raste sa porastom koncentracije ispitivanih rastvoraka i temperature. Ovo praktično znači da pri višim koncentracijama u ovim trokomponentnim sistemima dodatak nove količine rastvorka ima veći uticaj na porast zapremine što ukazuje na slabije interakcije između ispitivanih rastvoraka i rastvora 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze. Za sistem MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza vrednosti prividnih molarnih zapremina linearno opadaju sa povećanjem udela MDMA-HCl i temperature u ispitivanom sistemu. To ukazuje da pri većim koncentracijama MDMA-HCl, dodatak nove količine MDMA-HCl ima manji uticaj na povećanje zapremine, što ukazuje na jače interakcije između MDMA-HCl i vodenog rastvora laktoze.

Sa Slike 4.13 za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol se uočava da prividna molarna zapremina linearno opada sa porastom koncentracije rastvoraka i temperature. Za sistem tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol uočava da prividna molarna zapremina linearno raste sa porastom temperature i koncentracije.

Vrednosti prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju, V_{ϕ}° i *Masson*-ovog koeficijenta S_v date su u Tabelama 4.9 i 4.10 zajedno sa standardnom devijacijom (σ) i regresionim koeficijentom (R^2). Za sve ispitivane sisteme PS i prekursora sa laktozom i ksilitolom vrednosti V_{ϕ}° rastu sa temperaturom što ukazuje na jake jon-rastvarač interakcije.

Tabela 4.9. Parametri fita Masson-ove jednačine za trokomponentne sisteme MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15)$ K sa standardnom devijacijom (σ) i regresionim koeficijentom (R^2)

T (K)	V_{ϕ}^0 (cm ³ mol ⁻¹)	S_v (cm ^{3/2} mol ^{-1/2})	σ	R^2
MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
293,15	184,05	-0,72	0,0202	0,9535
298,15	185,37	-1,36	0,0101	0,9969
303,15	186,72	-2,22	0,0221	0,9946
308,15	191,15	-5,63	0,0172	0,9995
313,15	197,53	-12,18	0,0178	0,9999
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
293,15	163,15	9,88	0,0080	0,9999
298,15	163,80	10,02	0,0147	0,9998
303,15	164,44	10,10	0,0124	0,9999
308,15	165,18	10,75	0,0126	0,9999
313,15	166,06	12,36	0,0212	0,9998
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
293,15	134,45	3,37	0,0100	0,9997
298,15	136,90	4,18	0,0147	0,9996
303,15	138,66	4,83	0,0155	0,9996
308,15	140,74	5,49	0,0165	0,9997
313,15	142,74	6,48	0,0152	0,9998

Tabela 4.10. Parametri fita Masson-ove jednačine za trokomponentne sisteme efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol u temperaturnom opsegu $T = (293,15 \text{ to } 313,15)$ K sa standardnom devijacijom (σ) i regresionim koeficijentom (R^2)

T (K)	V_{ϕ}^0 (cm ³ mol ⁻¹)	S_v (cm ^{3/2} mol ^{-1/2})	σ	R^2
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
293,15	172,91	-6,76	0,0303	0,9991
298,15	174,99	-8,85	0,0109	0,9999
303,15	177,08	-10,85	0,0179	0,9999
308,15	179,79	-14,14	0,0429	0,9996
313,15	184,69	-19,12	0,0238	0,9999
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-ksilitol				
293,15	131,55	9,63	0,0293	0,9997
298,15	132,82	7,97	0,0149	0,9999
303,15	133,83	6,49	0,0200	0,9997
308,15	134,94	4,98	0,0139	0,9997
313,15	135,81	3,81	0,0049	0,9999

Iz Tabele 4.9 uočava se da su kod ispitivanih trokomponentnih sistema sa efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza vrednosti koeficijenata S_v pozitivne na svim temperaturama što ukazuje na jake jon-jon interakcije. Isto se uočava i iz Tabele 4.10 za ispitivani sistem tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol. Za ispitivane sisteme MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol zapaža se da su

sve vrednosti koeficijenta S_V negativne, posebno na višim temperaturama i ujedno opadaju sa temperaturom što ukazuje na vrlo slabe jon-jon interakcije.

Za izračunavanje graničnih molarnih ekspanzibilnosti, E_{ϕ}° , za trokomponentne sisteme MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol korišćena je polinomna jednačina drugog reda (jednačina 4.6), dok su za sisteme efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ + ksilitol vrednosti za V_{ϕ}° fitovane odgovarajućim linearnim jednačinama (jednačine 4.14, 4.15 i 4.16). Vrednosti za E_{ϕ}° za sisteme MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i efedrin-HCl sa 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitolom na različitim temperaturama date su u Tabelama 4.11 i 4.12, dok su za sisteme efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol granične molarne ekspanzibilnosti jednake vrednosti nagiba linearnih funkcija i iznose 0,14408 cm³·mol⁻¹·K⁻¹, 0,40826 cm³·mol⁻¹·K⁻¹ i 0,21288 cm³·mol⁻¹·K⁻¹ za redom navedene sisteme i ukazuju da se ovi sistemi šire brže od rastvarača (rastvora laktoze i ksilitola), odnosno ukazuje na *structure making* osobine efedrina i tiramina.

$$y = 120,84998 + 0,14408x \quad (4.14)$$

$$y = 14,93551 + 0,40826x \quad (4.15)$$

$$y = 69,25271 + 0,21288x \quad (4.16)$$

Tabela 4.11. Vrednosti graničnih molarnih ekspanzibilnosti na različitim temperaturama za sistem MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza

T (K)	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	E_{ϕ}° (cm ³ ·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)				
MDMA-HCl	-0,094	0,287	0,668	1,049	1,430

Tabela 4.12. Vrednosti graničnih molarnih ekspanzibilnosti na različitim temperaturama za sistem efedrin + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol

T (K)	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	E_{ϕ}° (cm ³ ·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)				
Efedrin-HCl	0,560	0,559	0,559	0,558	0,557

Diferenciranjem E_{ϕ}° po temperaturi dobija se *Hepler*-ova jednačina (4.8) [118] iz koje se računa *Hepler*-ov koeficijent koji za trokomponentne sisteme MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol iznosi redom 0,0762 cm³·mol⁻¹·K⁻² i $-1,37 \cdot 10^{-4}$ cm³·mol⁻¹·K⁻².

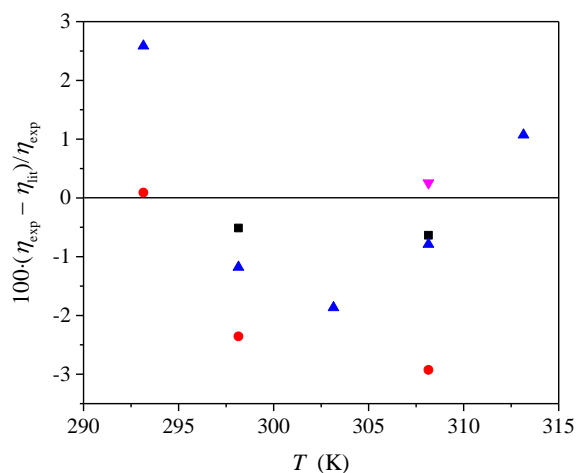
Pozitivne vrednosti E_{ϕ}° za ispitivane trokomponentne sisteme: MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza ukazuju da se ispitivani sistemi šire brže u odnosu na čistu vodu što ukazuje na jače *structure making* osobine u ovim sistemima. Lagano opadanje vrednosti ekspanzibilnosti sa temperaturom za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i mala negativna vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta ukazuje na *structure breaking* ponašanje efedrina u ispitivanom trokomponentnom sistemu.

Kao što je već navedeno, prema *Marcus*-u [120], *Hepler*-ov koeficijent nije dovoljno pouzdana veličina za utvrđivanje *structure making/breaking* osobina neke supstance, te su neophodna merenja viskozimetrijskih parametara, kao i primena računarskih simulacija.

4.2.2 Viskoznosti trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora u rastvoru D-laktoze i ksilitola

Viskoznosti trokomponentnih sistema MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol su merene u temperaturnom intervalu od $T = (293,15 \text{ K do } 313,15) \text{ K}$, pri atmosferskom pritisku. Rezultati merenja su dati u Tabelama P4 i P6. Za sve ispitivane sisteme zapaža se da viskoznost raste sa porastom molalитета ispitivanih rastvoraka, dok sa porastom temperature opada.

Poređenje eksperimentalno dobijenih vrednosti za viskoznost rastvora 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze koje su korišćene u ovom radu, sa podacima dostupnim u literaturi je prikazano na Slici 4.14. Dobijene relativne devijacije se kreću u opsegu od 0,09 % do 2,93 % . Za vodeni rastvor 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola literaturni podaci za viskoznost nisu dostupni.



Slika 4.14. Relativna devijacija viskoznosti (η) rastvora $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoze u zavisnosti od temperature između eksperimentalno dobijenih vrednosti primenjenih u ovoj tezi i literaturnih vrednosti (■) [121]; (●) [124]; Ref [113] (▲); [114] (▼)

Eksperimentalno dobijene vrednosti viskoznosti ispitivanih trokomponentnih sistema MDMA-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza, efedrin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza, tiramin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza, efedrin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitol i tiramin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitol fitovane su u funkciji koncentracije upotrebom jednačine 4.10 i dobijene vrednosti koeficijenata A i B date su u Tabelama 4.13 i 4.14. Što je B koeficijent veći i pozitivniji, to su *structure making* osobine rastvorka izraženije.

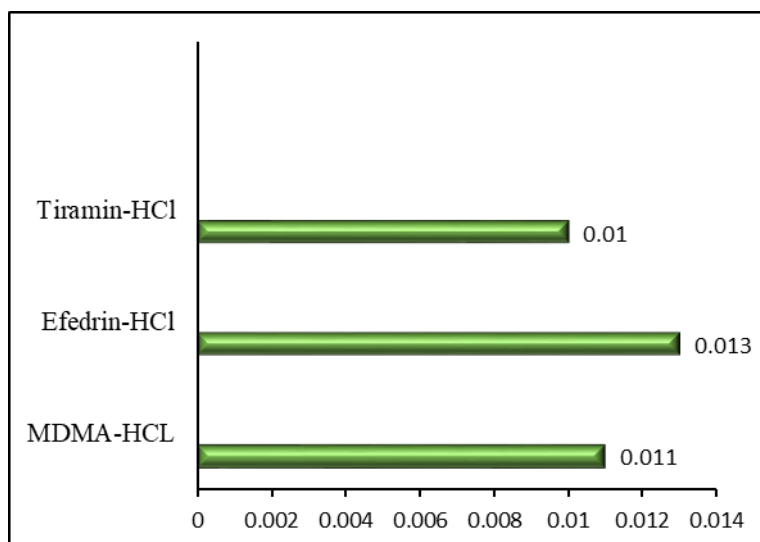
Tabela 4.13. Parametri fita Jones-Dole-ove jednačine za viskoznost smeša ispitivanih sistema MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza na različitim temperaturama

<i>T</i> (K)	<i>A</i> (dm ^{3/2} ·mol ^{-1/2})	<i>B</i> (dm ³ ·mol ⁻¹)	σ	<i>R</i> ²
MDMA-HCl				
293,15	0,020	0,346	0,0009	0,9999
298,15	0,003	0,401	0,0009	0,9999
303,15	0,003	0,557	0,0008	0,9999
308,15	0,001	0,545	0,0003	1,0000
313,15	-0,002	0,528	0,0008	0,9999
Efedrin-HCl				
293,15	0,108	0,410	0,0017	0,9992
298,15	0,070	0,452	0,0006	0,9999
303,15	0,020	0,511	0,0015	0,9996
308,15	-0,038	0,581	0,0017	0,9996
313,15	-0,111	0,678	0,0018	0,9997
Tiramin HCl				
293,15	0,215	0,228	0,0066	0,9708
298,15	0,175	0,257	0,0101	0,9484
303,15	0,117	0,316	0,0115	0,9549
308,15	0,064	0,373	0,0092	0,9718
313,15	6,555e ⁻⁴	0,432	0,0093	0,9783

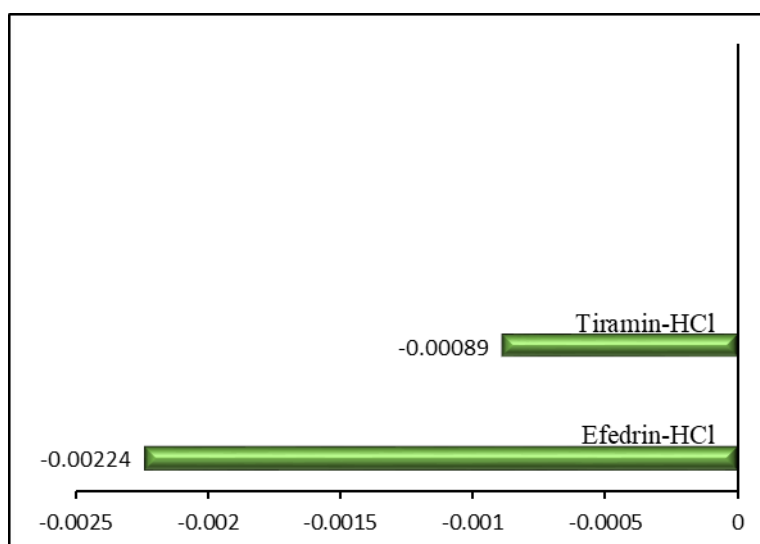
Tabela 4.14. Parametri fita Jones-Dole-ove jednačine za viskoznost ispitivanih sistema efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol

<i>T</i> (K)	<i>A</i> (dm ^{3/2} ·mol ^{-1/2})	<i>B</i> (dm ³ ·mol ⁻¹)	σ	<i>R</i> ²
Efedrin-HCl				
293,15	-0,036	0,700	0,0009	0,9999
298,15	-0,052	0,698	0,0007	0,9999
303,15	-0,059	0,690	0,0012	0,9999
308,15	-0,061	0,670	0,0011	0,9999
313,15	-0,071	0,658	0,0029	0,9992
Tiramin-HCl				
293,15	0,068	0,221	0,0013	0,9988
298,15	0,125	0,219	0,0017	0,9988
303,15	0,189	0,211	0,0018	0,9973
308,15	0,256	0,208	0,0032	0,9918
313,15	0,309	0,204	0,0042	0,9852

Promena *B* koeficijenta sa temperaturom, dB/dT je dodatni kriterijum za opisivanje *structure making/breaking* osobina rastvorka i za trokomponentne sisteme sa laktozom i ksilitolom data je na slikama 4.15 i 4.16.



Slika 4.15. Promena B koeficijenta sa temperaturom za trokomponentne sisteme MDMA-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza, efedrin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza, tiramin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza



Slika 4.16. Promena B koeficijenta sa temperaturom za trokomponentne sisteme efedrin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitol i tiramin-HCl + $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitol

Na osnovu vrednosti dobijenih za B koeficijente i promenu B koeficijenta sa temperaturom, dB/dT svi ispitivani trokomponentni sistemi sa laktozom pokazuju *atipične structure making* osobine ($B>0$, $dB/dT>0$), dok sistemi sa ksilitolom pokazuju *tipične structure making* osobine ($B>0$, $dB/dT<0$).

4.3. Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnih i trokomponentnih sistema odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursora

4.3.1. Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnog vodenog sistema MDMA-HCl sa trokomponentnim sistemom MDMA-HCl sa D-laktozom

Gustine za oba sistema eksperimentalno su određene na način koji je prethodno opisan i poređenjem rezultata koji su dati u Tabelama P1 i P3 ustanovljeno je da sve vrednosti gustina rastu sa porastom molaliteta MDMA-HCl na svim temperaturama. Takođe, sve eksperimentalno dobijene vrednosti gustina opadaju sa porastom temperature za sve vrednosti molaliteta MDMA-HCl.

Poređenjem izračunatih vrednosti termičkih koeficijenata širenja (α_p), koje su date u Tabelama 4.1 i 4.7 ustanovljeno je da oni rastu sa porastom temperature i molaliteta MDMA-HCl. Izraženiji porast termičkog koeficijenata je uočljiv u vodenom sistemu, što ukazuje da se trokomponentni sistem MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza manje širi usled jakih interakcija između D-laktoze i vode i D-laktoze i MDMA-HCl.

Vrednosti prividnih molarnih zapremina, V_ϕ , su date u Tabelama P1 i P3, kao i na Slikama 4.3 i 4.12. Sa navedenih slika se najbolje uočava da za dvokomponentni sistem MDMA-HCl + voda vrednosti prividnih molarnih zapremina linearno rastu sa porastom udela MDMA-HCl što praktično znači da pri višim koncentracijama MDMA-HCl, dodatak nove količine rastvorka ima veći uticaj na porast zapremine što ukazuje na slabije interakcije između MDMA-HCl i vode. U trokomponentnom sistemu sa D-laktozom vrednosti prividnim molarnih zapremina linearno opadaju sa porastom molaliteta, što ukazuje na jake interakcije između MDMA-HCl i D-laktoze.

Vrednosti prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju, V_ϕ^o , i *Masson*-ovog koeficijenta S_v date su u Tabelama 4.2 i 4.9. Vrednosti V_ϕ^o su pozitivne i rastu sa temperaturom za oba ispitivana sistema. Ujedno, pomoću dobijenih vrednosti za V_ϕ^o izračunate su transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju ($\Delta_{tr}V_\phi^o$):

$$\Delta_{tr}V_\phi^o = V_\phi^o(\text{rastvor } 0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ D-laktoze}) - V_\phi^o(\text{voda}) \quad (4.17)$$

Dobijene vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ date su u Tabeli 4.15. Evidentno je da interakcije između molekula MDMA-HCl ne utiču na vrednost $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ i zato dobijeni rezultati za $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ omogućavaju uvid u interakcije između molekula MDMA-HCl i D-laktoze.

Tabela 4.15. Transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju za MDMA-HCl u rastvoru 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze u temperturnom opsegu od $T = (293,15 \text{ do } 313,15) \text{ K}$

$T \text{ (K)}$	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
$\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ} \text{ (cm}^3 \text{ mol}^{-1}\text{)}$	2,78	2,97	2,51	4,84	8,64

Prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju, V_{ϕ}° , mogu se izračunati i pomoću sledeće jednačine:

$$V_{\phi}^{\circ} = V_{vw} + V_{void} - V_{shrinkage} \quad (4.18)$$

gde je $V_{shrinkage}$ je smanjenje zapremine usled rastvarač-rastvarač inetrakcija, V_{void} je zapremina šupljina i V_{vw} je van der Waals-ova zapremina. Prve dve veličine u jednačini (4.18) su iste u vodi i vodeni rastvorima, što ukazuje da porast vrednosti V_{ϕ}° i pozitivne vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ koje su posledica jakih hidrofilnih interakcija između polarnih grupa molekula MDMA-HCl i D-laktoze, mogu poticati od smanjenja zapremine ($V_{shrinkage}$) vode zbog MDMA-HCl u prisustvu D-laktoze. Odnosno, D-laktoza manifestuje dehidratacioni efekat na hidratisanim molekulima MDMA-HCl.

Pozitivne vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ ukazuju na *structure maker* osobine rastvorka u rastvoru. Ova osobina rastvorka je posledica solvofobičnog solvatacionog ponašanja i interakcija između dve ko-sfere prema modelu “preklapajućih ko-sfera”. Prema modelu ko-sfera s obzirom na pozitivne vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$, zanemarljiv je doprinos rastvorak-rastvorak interakcija u odnosu na rastvorak-rastvarač interakcije koje su dominantne. U trokomponentnim sistemima kao što je i MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, veliki je broj interakcija između rastvorka/jona i rastvarača i kao glavne se izdvajaju: a) hidrofilne-hidofilne interakcije, b) hidrofilno-hidrofobne interakcije, c) hidrofobno-hidrofobne interakcije, d) jon-hidrofobne interakcije i e) jon-hidrofilne interakcije. Jon-hidrofobne interakcije, hidrofobne-hidrofobne interakcije i hidrofobno-hidrofilne interakcije doprinose negativno prema modelu “preklapajućih ko-sfera“, a jon-hidrofilne i hidrofilno-hidrofilne interakcije doprinose pozitivno vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$.

Pozitivna vrednost S_v u binarnom vodenom sistemu ukazuje na jake jon-jon interakcije, dok u trokomponentnom sistemu je ova vrednost negativna i ukazuje na slabe jon-jon interakcije, posebno na višim temperaturama.

Vrednosti prividnih molarnih ekspanzibilnosti, E_ϕ^o , za oba sistema date su u Tabelama 4.3 i 4.11. U trokomponentnom sistemu vrednost prividne molarne ekspanzibilnosti je negativna na 293,15 i raste sa porastom temperature. Ovo ukazuje na širenje trokomponentnog sistema koje je povezano sa uklanjanjem molekula vode iz hidratacione sfere D-laktoze i zato su vrednosti ekspanzibilnosti veće.

Vrednosti *Hepler*-ovih koeficijenata iznose $-1,4407 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-2}$ za dvokomponentni sistem MDMA-HCl + voda i $0,0762 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-2}$ za trokomponentni sistem MDMA-HCl + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-laktoza. Negativna vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta ukazuje na *structure breaking* osobine, a pozitivna na *structure making* osobine.

Eksperimentalno dobijene vrednosti viskoznosti za sisteme MDMA-HCl + voda i MDMA-HCl + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-laktoza date su u Tabelama P2 i P4. Ove vrednosti fitovane su sa koncentracijom MDMA-HCl i analizirane pomoću *Jones-Dole*-ove jednačine. Vrednosti koeficijenata A i B iz ove jednačine dati su u Tabelama 4.5 i 4.11.

Pozitivne vrednosti B koeficijenata za oba sistema na svim temperaturama ukazuju na jake interakcije između jona i molekula rastvarača tj. ukazuje na *structure making* osobine.

Dodatni kriterijum koji opisuje *structure making* ili *structure breaking* tendencije u sistemu je promena B koeficijenta sa temperaturom dB/dT . Iz Tabela 4.5 i 4.11, kao i sa histograma, može se videti da u dvokomponentnom vodenom sistemu B koeficijent opada sa porastom temperature, što ukazuje na to da joni u ovom sistemu pokazuju tipične *structure making* osobine. U trokomponentnom sistemu MDMA-HCl + $0,1 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ D-laktoza B koeficijent raste sa porastom temperature i ovo ukazuje na atipične *structure making* osobine.

Za dvokomponentni sistem MDMA-HCl + voda analiza B koeficijenata i rezultata dobijenih viskozimetrijskim merenjima (*structure making* osobine) upućuje na zaključak suprotan od onog na koji upućuje negativna vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta (*structure breaking* osobine). Ipak, ovako dobijeni rezultati su u skladu sa *Marcus*-sovim rezultatima s obzirom da je on ukazao na to da male negativne vrednosti *Hepler*-ovih koeficijenata nisu same po sebi dovoljne da ukažu na *structure making* ili *breaking* (*cosmotropic* ili *chaotropic*) osobine ispitivane soli.

4.3.2 Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnog vodenog sistema efedrin-HCl sa trokomponentnim sistemima efedrin-HCl sa D-laktozom i ksilitolom

Gustine za sva tri sistema efedrin-HCl + voda, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol eksperimentalno su određene na način koji je prethodno opisan i upoređivanjem rezultata koji su dati u Tabelama P1, P3 i P5 ustanovljeno je da sve vrednosti gustina rastu sa porastom molalитета efedrin-HCl na svim temperaturama. Takođe, sve eksperimentalno dobijene vrednosti gustina opadaju sa porastom temperature za sve vrednosti molalитета efedrin-HCl, u sva tri sistema efedrin-HCl + voda, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol.

Poređenjem izračunatih vrednosti termičkih koeficijenata širenja (α_p), koje su date u Tabelama 4.1, 4.7 i 4.8 ustanovljeno je da oni rastu sa porastom temperature i molalитета efedrin-HCl. Najizraženiji porast koeficijenata je uočljiv u sistemu sa 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktozom, što ukazuje na slabije interakcije između D-laktoze i vode i D-laktoze i efedrin-HCl u ovom sistemu.

Vrednosti prividnih molarnih zapremina, V_ϕ , su date u Tabelama P1, P3 i P5, kao i na slikama 4.3, 4.12 i 4.13. Sa navedenih slika se uočava da za dvokomponentni vodeni sistem efedrin-HCl + voda i za trokomponentni sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol vrednosti prividnih molarnih zapremina linearno opadaju sa porastom udela efedrin-HCl, što ukazuje na jake interakcije između efedrin-HCl i vode/ksilitola. Ovaj pad je izraženiji za sistem sa ksilitolom i ukazuje da su interakcije sa njim jače nego u sistemu sa vodom. U trokomponentnom sistemu sa D-laktozom vrednosti prividnim molarnih zapremina linearno rastu sa porastom molalитета i ovo praktično znači da pri višim koncentracijama efedrin-HCl, dodatak nove količine rastvorka ima veći uticaj na porast zapremine što ukazuje na slabije interakcije između efedrin-HCl i laktoze.

Vrednosti prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju, V_ϕ^o , i *Masson*-ovog koeficijenta S_v date su u Tabelama 4.2, 4.9 i 4.10. Izračunate vrednosti V_ϕ^o za sva tri sistema su pozitivne i rastu sa temperaturom. Ujedno, pomoću dobijenih vrednosti za V_ϕ^o izračunate su transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju ($\Delta_{tr}V_\phi^o$) za oba trokomponentna sistema za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza pomoću jednačine (4.17), a za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol pomoću jednačine (4.19):

$$\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ} = V_{\phi}^{\circ}(\text{rastvor } 0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ ksilitol}) - V_{\phi}^{\circ}(\text{voda}) \quad (4.19)$$

Dobijene vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ date su u Tabelama 4.17 i 4.18. Dobijeni rezultati za $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ omogućavaju uvid u interakcije između molekula efedrin-HCl i D-laktoze/ksilitola.

Tabela 4.17. Transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza u temperturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15) \text{ K}$

$T \text{ (K)}$	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
$\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ} \text{ (cm}^3 \text{ mol}^{-1}\text{)}$	-20,81	-21,46	-22,15	-25,90	-21,15

Tabela 4.18. Transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol u temperturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15) \text{ K}$

$T \text{ (K)}$	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
$\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ} \text{ (cm}^3 \text{ mol}^{-1}\text{)}$	-11,24	-10,47	-9,70	-11,50	-12,76

Prema teoriji preklapajućih ko-sfera, s obzirom na negativne vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ u oba ispitivana trokomponentna sistema može se zaključiti da dominiraju jon-dipol i dipol-dipol interakcije. Ove interakcije nadjačavaju interakcije između hidrofilnih grupa i ova vrsta preklapanja sfera dovodi do smanjenja zapremine zbog povećanja elektrostrikcije vode u prisustvu efedrin-HCl. Ujedno, negativne vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ mogu nastati zbog porasta zapremine ($V_{shrinkage}$) usled hidrofobnih interakcija. Ove interakcije će povećati *structure breaking* efekat laktoze i ksilitola na vodu. Odnosno, u prisustvu efedrin-HCl više molekula vode se izbacuje iz hidratacionog omotača. Struktura i način povezivanja molekula vode promenjene strukture i načina povezivanja manje doprinosi zapremini ($V_{shrinkage}$) od vode sređene strukture te ovo svakako doprinos negativnoj vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$.

Negativne vrednosti S_v koje opadaju sa temperaturom u binarnom sistemu efedrin-HCl + voda i za trokomponentni sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol ukazuje na slabe jon-jon interakcije, dok u trokomponentnom sistemu sa laktozom ove vrednosti su pozitivne i rastu sa temperaturom te ukazuju na jake jon-jon interakcije.

Vrednosti prividnih molarnih ekspanzibilnosti, E_{ϕ}° , za dvokomponentni efedrin-HCl + voda i za trokomponentni sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol su date u Tabelama 4.3 i 4.12, dok za dvokomponentni sistem sa efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ laktoza E_{ϕ}° iznosi 0,14408 cm³·mol⁻¹·K⁻¹, odnosno predstavlja vrednost nagiba linearne funkcije. Za dvokomponentni vodeni sistem i trokomponentni sistem sa laktozom E_{ϕ}° vrednosti rastu sa

porastom temperature, što ukazuje na veće širenje sistema ispitivana rastvorena supstanca - rastvarač u odnosu na čist rastvarač, tj. ukazuju na *structure making* osobine efedrina. Na to ukazuje i pozitivna vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta za dvokomponentni vodeni sistem. Lagano opadanje vrednosti ekspanzibilnosti sa temperaturom za sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i mala negativna vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta ukazuje na *structure breaking* ponašanje efedrina u ovom trokomponentnom sistemu.

Eksperimentalno dobijene vrednosti viskoznosti za efedrin-HCl + voda, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ laktoza i za trokomponentni sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol date su u Tabelama P2, P4 i P6 i vrednosti koeficijenata A i B za *Jones-Dole*-ovu jednačinu dati su u Tabelama 4.6, 4.13 i 4.14.

Pozitivne vrednosti B koeficijenata za sva tri sistema na svim temperaturama ukazuju na jake interakcije između jona i molekula rastvarača tj. ukazuje na *structure making* osobine.

Dodatni kriterijum koji opisuje *structure making* ili *structure breaking* tendencije u sistemu je promena B koeficijenta sa temperaturom dB/dT . Iz Tabela 4.6, 4.13 i 4.14, kao i sa pratećih histograma, može se videti da u dvokomponentnom vodenom sistemu i u trokomponentnom sistemu sa ksilitolom B koeficijent opada sa porastom temperature, što ukazuje na to da joni efedrina u ovim sistemima pokazuju tipične *structure making* osobine. U trokomponentnom sistemu sa D-laktozom B koeficijent raste sa porastom temperature i ovo ukazuje na atipične *structure making* osobine.

Za trokomponentni sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol analiza B koeficijenata i rezultata dobijenih viskozimetrijskim merenjima (*structure making* osobine) upućuje na zaključak suprotan od onog na koji upućuje negativna vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta (*structure breaking* osobine). Kao što je prethodno već navedeno, ovako dobijeni rezultati su u skladu sa *Marcus*-ovim rezultatima, obzirom da je on ukazao na to da male negativne vrednosti *Hepler*-ovih koeficijenata nisu same po sebi dovoljne da ukažu na *structure making* ili *breaking* (*cosmotropic* ili *chaotropic*) osobine ispitivane soli.

Za dvokomponentni sistem efedrin-HCl + voda i trokomponentni sistem efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ laktoza promena B koeficijenta sa temperaturom dB/dT i pozitivne vrednosti *Hepler*-ovog koeficijenta ukazuju na *structure making* osobine efedrin-HCl u dvokomponentnom sistemu efedrin-HCl + voda i atipične *structure making* osobine u sistemu efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ laktoza.

4.3.3 Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika dvokomponentnog vodenog sistema tiramin-HCl sa trokomponentnim sistemima tiramin-HCl sa D-laktozom i ksilitolom

Gustine za sva tri sistema sa tiramin-HCl eksperimentalno su određene na način koji je prethodno opisan i upoređivanjem rezultata koji su dati u Tabelama P1, P3 i P5 ustanovljeno je da sve vrednosti gustina rastu sa porastom molalитета tiramin-HCl na svim temperaturama. Takođe, sve eksperimentalno dobijene vrednosti gustina opadaju sa porastom temperature za sve vrednosti molalитета tiramin-HCl, u sva tri sistema.

Poređenjem izračunatih vrednosti termičkih koeficijenata širenja (α_p), koje su date u Tabelama 4.1, 4.7 i 4.8 ustanovljeno je da oni rastu sa porastom temperature i molalитета tiramin-HCl. Najizraženiji porast koeficijenata je uočljiv u sistemu tiramin-HCl + voda, što ukazuje da se trokomponentni sistemi tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksitolol manje šire usled jakih interakcija između D-laktoze/ksilitola i vode i D-laktoze/ksilitola i tiramin-HCl.

Vrednosti prividnih molarnih zapremina, V_ϕ , su date u Tabelama P1, P3 i P5, kao i na slikama 4.3, 4.12 i 4.13. Sa navedenih slika se uočava da za sva tri ispitivana sistema vrednosti prividnim molarnih zapremina linearno rastu sa porastom koncentracije rastvoraka, i to u sistemima tiramin-HCl + voda i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza je porast vrlo blag, dok je u sistemu tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksitolol mnogo izraženiji. Kao što je navedeno, ovo praktično znači da pri višim koncentracijama tiramin-HCl, dodatak nove količine rastvorka ima veći uticaj na porast zapremine što ukazuje na slabije interakcije između tiramin-HCl i odgovarajućeg rastvarača.

Vrednosti prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju, V_ϕ° , i *Masson*-ovog koeficijenta S_v date su u Tabelama 4.2, 4.9 i 4.10. Izračunate vrednosti V_ϕ° za sva tri sistema su pozitivne i rastu sa temperaturom. Izračunate su i transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju ($\Delta_{tr}V_\phi^\circ$) za oba trokomponentna sistema pomoću jednačina (4.17) i (4.19) i dobijene vrednosti za $\Delta_{tr}V_\phi^\circ$ date su u Tabelama 4.19 i 4.20. Ovi rezultati omogućavaju uvid u interakcije između molekula tiramin-HCl i D-laktoze/ksilitola.

Tabela 4.19. Transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju za tiramin-HCl u rastvoru 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze u temperturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15) K$

$T (K)$	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
$\Delta_{tr}V_{\phi}^0 (cm^3 mol^{-1})$	-0,49	1,33	2,52	3,55	4,66

Tabela 4.20. Transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju za tiramin-HCl u rastvoru 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitola u temperturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15) K$

$T (K)$	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
$\Delta_{tr}V_{\phi}^0 (cm^3 mol^{-1})$	-3,45	-2,82	-2,39	-2,35	-2,38

Po teoriji preklapajućih sfera u trokomponentnom sistemu tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, mala negativna vrednost $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ na temperaturi $T = 293,15 K$ i negativne vrednosti u sistemu tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-ksilitol potiču od jon-hidrofobnih i hidrofobno-hidrofobnih interakcija. Male pozitivne vrednosti i njihov lagani rast $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ na višim temperaturama u trokomponentnom sistemu sa laktozom može biti posledica balansa između interakcija koje doprinose negativno i interakcija koje doprinose pozitivnoj vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$. Kao što je već rečeno, negativne vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ mogu nastati zbog porasta zapremine ($V_{shrinkage}$) (jednačina 21).

Pozitivne vrednosti S_v opadaju sa temperaturom u trokomponentnom sistemu tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-ksilitol i ukazuju na slabljenje jon-jon interakcija na višim temperaturama, dok u trokomponentnom sistemu sa laktozom i u binarnom vodenom sistemu ove vrednosti su pozitivne i rastu sa temperaturom i ukazuju na jake jon-jon interakcije.

Vrednosti prividnih molarnih ekspanzibilnosti, E_{ϕ}^0 , za dvokomponentni sistem tiramin-HCl + voda date su u Tabeli 4.3, dok za trokomponentne sisteme tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-ksilitol E_{ϕ}^0 iznosi 0,40826 cm³·mol⁻¹K⁻¹ i 0,21288 cm³·mol⁻¹K⁻¹, odnosno predstavlja vrednosti nagiba linearnih funkcija. Lagano opadanje vrednosti ekspanzibilnosti sa temperaturom za ispitivani dvokomponentni vodeni sistem i mala negativna vrednost Hepler-ovog koeficijenta ukazuje na *structure breaking* ponašanje tiramin-HCl u ovom sistemu.

Eksperimentalno dobijene vrednosti viskoznosti za sisteme tiramin-HCl + voda, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-ksilitol date su u

Tabelama P2, P4 i P6 i vrednosti koeficijenata A i B za *Jones-Dole*-ovu jednačinu dati su u Tabelama 4.6, 4.13 i 4.14.

Pozitivne vrednosti B koeficijenata za sva tri sistema na svim temperaturama ukazuju na jake interakcije između jona i molekula rastvarača tj. ukazuje na *structure making* osobine. Dodatni kriterijum koji opisuje *structure making* ili *structure breaking* tendencije u sistemu je promena B koeficijenta sa temperaturom dB/dT . Iz Tabela 4.6, 4.13 i 4.14, kao i sa pratećih histograma, može se videti da za promenu B koeficijent sa temperaturom dB/dT u dvokomponentnom sistemu tiramin-HCl + voda i u trokomponentnom sistemu tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza B koeficijent raste sa porastom temperature, što ukazuje na to da joni tiramina u ovim sistemima pokazuju atipične *structure making* osobine. U trokomponentnom sistemu sa ksilitolom B koeficijent opada sa porastom temperature i ovo ukazuje na tipične *structure making* osobine.

Za trokomponentni sistem tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-ksilitol analiza B koeficijenata i rezultata dobijenih viskozimetrijskim merenjima (tipične *structure making* osobine) upućuje na zaključak suprotan od onog na koji upućuje negativna vrednost *Hepler*-ovog koeficijenta (*structure breaking* osobine). Kao što je prethodno već navedeno, ovako dobijeni rezultati su u skladu sa *Marcus*-ovim rezultatima, s obzirom da je on ukazao na to da male negativne vrednosti *Hepler*-ovih koeficijenta nisu same po sebi dovoljne da ukažu na *structure making* ili *breaking* (*cosmotropic* ili *chaotropic*) osobine ispitivane soli.

4.3.4 Poređenje fizičko-hemijskih karakteristika trokomponentnih sistema tiramin-HCl u rastvorima D-laktoze različitih molalnosti

Gustine za sisteme tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza eksperimentalno su određene na način koji je prethodno opisan i upoređivanjem rezultata koji su dati u Tabeli P3. Ustanovljeno je da sve vrednosti gustina rastu sa porastom molaliteta tiramin-HCl na svim temperaturama, za oba ispitivana sistema i ujedno sve eksperimentalno dobijene vrednosti gustina opadaju sa porastom temperature za sve vrednosti molaliteta tiramin-HCl, u oba sistema.

Poređenjem izračunatih vrednosti termičkih koeficijenata širenja (α_p), koje su date u Tabeli 4.7 za sistem tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i u Tabeli 4.21 za sistem tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza ustanovljeno je da oni rastu sa porastom temperature i molaliteta tiramin-HCl. Ovo ukazuje da se trokomponentni sistemi tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹

¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza se manje šire usled jakih interakcija između D-laktoze i vode.

Tabela 4.21. Vrednosti termičkog koeficijenta širenja sistema tiramin HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza

<i>m</i> (mol·kg ⁻¹)	<i>T</i> (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	<i>α_p</i> ·10 ⁵ (K ⁻¹)				
	Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	29,39	31,05	32,72	34,41	36,08
0,10082	30,42	32,38	34,36	36,35	38,34
0,19759	30,12	32,65	35,21	37,78	40,36
0,30035	28,75	32,03	35,32	38,64	41,96
0,40238	26,83	30,87	34,92	39,00	43,09

Vrednosti prividnih molarnih zapremina za oba sistema, V_{ϕ} , su date u Tabeli P3. Iz dobijenih vrednosti se uočava da za oba sistema, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza vrednosti prividnim molarnih zapremina linearno rastu sa porastom koncentracije rastvoraka, i taj je porast vrlo blag. Kao što je navedeno, ovo praktično znači da pri višim koncentracijama tiramin-HCl, dodatak nove količine rastvorka ima veći uticaj na porast zapremine što ukazuje na slabije interakcije između tiramin-HCl i odgovarajućeg rastvarača.

Izračunate vrednosti V_{ϕ}° za oba sistema su pozitivne i rastu sa temperaturom (Tabele 4.9 i 4.22). Izračunate su i transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju ($\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$) za sistem tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i sistem tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza pomoću jednačine (4.17) i dobijene vrednosti za $\Delta_{tr}V_{\phi}^{\circ}$ date su u Tabelama 4.23 i 4.24. Ovi rezultati omogućavaju uvid u interakcije između molekula tiramin-HCl i D-laktoze.

Tabela 4.22. Parametri fita Masson-ove jednačine za sistem tiramin HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza u temperaturnom opsegu $T = (293,15 - 313,15)$ K sa standardnom devijacijom (σ) i regresionim koeficijentom (R^2)

<i>T</i> (K)	V_{ϕ}° (cm ³ mol ⁻¹)	S_v (cm ^{3/2} mol ^{-1/2})	σ	R^2
	Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza			
293,15	184,13	-0,85	0,0117	0,9938
298,15	185,41	-1,45	0,0112	0,9980
303,15	186,66	-2,22	0,0084	0,9995
308,15	191,16	-5,64	0,0099	0,9999
313,15	197,61	-12,1	0,0258	0,9999

Tabela 4.23. Transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju za sistem tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza u temperturnom opsegu od T = (293,15 – 313,15) K

T (K)	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
$\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ (cm ³ mol ⁻¹)	-0,49	1,33	2,52	3,55	4,66

Tabela 4.24. Transfer prividne molarne zapremine pri beskonačnom razblaženju za tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ laktoza u temperturnom opsegu od T = (293,15 – 313,15) K

T (K)	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
$\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ (cm ³ mol ⁻¹)	-0,55	1,26	2,44	3,45	4,55

Po teoriji preklapajućih sfera u trokomponentnim sistemima tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza mala negativna vrednost $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ na temperaturi T = 293,15 K u sistemu sa laktozom potiču od jon-hidrofobnih i hidrofobno-hidrofobnih interakcija. Male pozitivne vrednosti i njihov lagani rast $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ na višim temperaturama u trokomponentnom sistemu sa laktozom može biti posledica balansa između interakcija koje doprinose negativno i interakcija koje doprinose pozitivnoj vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$. Kao što je već rečeno, negativne vrednosti $\Delta_{tr}V_{\phi}^0$ mogu nastati zbog porasta zapremine ($V_{shrinkage}$) (jednačina 4.18).

Pozitivne vrednosti S_v rastu sa temperaturom u oba sistema i ukazuju na jake jon-jon interakcije (Tabele 4.9 i 4.22).

Vrednosti prividnih molarnih ekspanzibilnosti, E_{ϕ}^0 , za sistem tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza iznosi 0,40826 cm³·mol⁻¹·K⁻¹ i ukazuje na *structure making* osobine tiramina u rastvoru 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoze. Za sistem tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza vrednosti E_{ϕ}^0 su date u Tabeli 4.25 i uočavase da rastu sa porastom temperature, što ukazuje na veće širenje sistema ispitivana rastvorena supstanca - rastvarač u odnosu na čist rastvarač, tj. ukazuju takođe na *structure making* osobine tiramina u sistemu sa 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza. Na to ukazuje i pozitivna vrednost Hepler-ovog koeficijenta koja je izračunata pomoću jednačine 4.8 i iznosi 0,7798 cm³·mol⁻¹·K⁻².

Eksperimentalno dobijene vrednosti viskoznosti za sisteme tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza date su u Tabeli P4 i vrednosti koeficijenata A i B za Jones-Dole-ovu jednačinu dati su u Tabelama 4.13 i 4.26.

Pozitivne vrednosti B koeficijenata koje su date u Tabelama 4.13 i 4.26 na svim temperaturama ukazuju na jake interakcije između jona i molekula rastvarača tj. ukazuje na *structure making* osobine.

Dodatni kriterijum koji opisuje *structure making* ili *structure breaking* tendencije u sistemu je promena B koeficijenta sa temperaturom dB/dT . Iz Tabela 4.13 i 4.26 može se videti da dB/dT za oba ispitivana sistema opada sa porastom temperature, što ukazuje na to da joni tiramina u ovim sistima pokazuju *structure making* osobine.

Tabela 4.25. Vrednosti graničnih molarnih ekspanzibilnosti u temperturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15) K$ za sistem tiramin HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza

T (K)	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
	E_{ϕ}° (cm ³ ·mol ⁻¹ K ⁻¹)				
Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza	0,498	0,500	0,502	0,504	0,506

Tabela 4.26. Parametri fita Jones-Dole-ove jednačine za viskoznost smeša ispitivanih rastvora sa laktozom na različitim temperaturama

T (K)	A(dm ^{3/2} ·mol ^{-1/2})	B (dm ³ ·mol ⁻¹)	σ	R^2
Tiramin HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
293,15	-0,1307	0,4298	0,0002	0,9999
298,15	-0,0323	0,3743	0,0017	0,9991
303,15	0,0520	0,3458	0,0009	0,9997
308,15	0,1434	0,3085	0,0008	0,9997
313,15	0,2277	0,2730	0,0009	0,9995

4.3.5 Prividna specifična molarna zapremina i ukus ispitivanih dvokomponentnih vodenih sistema i trokomponentnih sistema sa D-laktozom i ksilitolom odabranih psihoaktivnih supstanci i prekursa

Za definisanje ukusa, kao osnovni parametar koristi se prividna specifična molarna zapremina pri beskonačnom razblaženju koja se računa pomoću sledeće jednačine:

$$v_{\phi}^{\circ} = V_{\phi}^{\circ} / M_1 \quad (4.20)$$

gde je v_{ϕ}° prividna specifična molarna zapremina pri beskonačnom razblaženju, V_{ϕ}° je prividna molarna zapremina pri beskonačnom razblaženju i M_1 je prividna molarna masa rastvorka [130]. Vrednosti v_{ϕ}° se koriste kao parametri za određivanje ukusa i njegovu kvantifikaciju. Prema podacima iz literature svaki od osnovnih ukusa ima odgovarajući opseg vrednosti v_{ϕ}° : slan od (0,1 to 0,3) cm³·g⁻¹; kiseo (0,3 to 0,5) cm³·g⁻¹; sladak od (0,5 to 0,7) cm³·g⁻¹ i gorak od (0,7 to 0,9) cm³·g⁻¹. Iznad navedene vrednosti od 0,9 cm³·g⁻¹ molekuli su

uglavnom isparljivi i nemaju izražen ukus [131]. Dobljene vrednosti prividnih specifičnih molarnih zapremina za sve ispitivane sisteme date su u Tabeli 4.27.

Tabela 4.27. Prividna specifična molarna zapremina pri beskonačnom razblaženju v° odabranih PS i prekursora u sistemima sa vodom, $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktozom i $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ksilitolom u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15) \text{ K}$

T (K)	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
MDMA-HCl + voda	0,79	0,79	0,80	0,81	0,82
MDMA-HCl+0,1 $\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-laktoza	0,80	0,81	0,81	0,83	0,86
Metamfetamin - HCl + voda	0,90	0,91	0,92	0,93	0,94
N-etilpentilon + voda	0,68	0,71	0,74	0,77	0,81
Efedrin - HCl + voda	0,91	0,92	0,93	0,95	0,98
Efedrin - HCl + 0,1 $\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ D laktoza	0,81	0,81	0,82	0,82	0,82
Efedrin - HCl + ksilitol	0,86	0,87	0,88	0,89	0,92
Tiramin - HCl + voda	0,78	0,78	0,78	0,79	0,80
Tiramin - HCl + 0,1 $\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ laktoza	0,77	0,79	0,80	0,81	0,82
Tiramin - HCl + 0,2 $\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ laktoza	0,76	0,78	0,79	0,81	0,82
Tiramin - HCl + ksilitol	0,76	0,76	0,77	0,78	0,78

Senzorni mehanizam ukusa uključuje prilaz molekula hemoreceptoru putem salive, odgovarajuću orijentaciju molekula ka receptoru, transfer ukusa putem nervnog impulsa-transdukcije i konačno prepoznavanje koji je ukus u pitanju i utvrđivanje njegovog intenziteta. Voda ima glavnu ulogu u čitavom ovom procesu, pošto molekul ne može da „prenese“ ukus ukoliko nije rastvorljiv i pogodan za transport do receptora putem salive. Posle rastvaranja molekul je manje ili više hidratisan i to određuje njegovu veličinu i oblik. Hidratacija omogućava transport rastvorka do receptora i u zavisnosti od stepena hidratacije zavisi koliko daleko će molekul prodreti u receptor. Da bi molekul uopšte inter-reagovao sa receptorom i izazvao osećaj određenog ukusa mora posedovati odgovarajuću strukturnu “sapoforu”. Generalno, koja sapofora na molekulu će određivati ukus zavisi od hidrofilno-hidrofobnog balansa unutar molekula. Receptori za slan i kiseo ukus su dublje u epitelu, dok

su receptori za slatko i gorko plíće locirani. Hidrofobni delovi odbijaju vodu i na taj način onemogućavaju prodiranje u receptor, dok hidrofilni privlače vodu i omogućavaju prodiranje u dublje slojeve receptora ili jon-kanala. Ujedno, što su hidrofobni i hidrofilni delovi molekula izražajni i dalji, njihov uticaj na vodonične veze u vodi je veći u smislu menjanja položaja i strukture vodoničnih veza što dovodi do porasta pokretljivosti molekula vode. Ovim se narušava izosmotska ravnoteža između salive i unutarćelijskog seruma sa obe strane receptora što dovodi do aktivnijeg Na^+/K^+ transporta i prodiranja u dublje slojeve. Za sve ispitivane sisteme odabranih PS i prekursora utvrđeno je da poseduju *structure making* osobine (ispitivani sistemi sa laktozom i sistem tiramin-HCl poseduju *atipične structure making* osobine) što ukazuje na redukciju pokretljivosti molekula vode i pojavu gorkog ukusa. Dodatak laktoze u ispitivane sisteme (ispitivan i sistemi MDMA HCl + laktoza i tiramin - HCl + laktoza) gorak ukus postaje izraženiji u odnosu na ove sisteme u vodi. Ovaj efekat da dodatak šećera, konkretno laktoze dovodi do pojačanja gorčine objašnjava se većom polarnošću molekula laktoze od MDMA-HCl i tiramin-HCl, te ona privlači molekula vode koji ih okružuju i usled desolvatacije dolazi do smanjenja pokretljivosti molekula vode, odnosno povećanja gorčine.

5. IZVOD

U okviru ove teze ispitivani su sledeći sistemi psihoaktivnih supstanci i prekursora: MDMA-HCl + voda, metamfetamin-HCl + voda, N-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, tiramin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda, MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol.

Podaci dobijeni viskozimetrijskim i volumetrijskim ispitivanjima navedenih sistema u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15)$ K i u opsegu molalnosti od aproksimativno $m = (0,05 - 0,5)$ mol·kg⁻¹ su korišćeni za ispitivanje interakcija između rastvoraka i rastavarača. Izračunati su *Hepler*-ovi koeficijenti navedenih sistema i objašnjenje su njihove *structure making/breaking* osobine i izvršena je procena ukusa ispitivanih sistema na osnovu izračunatih vrednosti prividnih specifičnih molarnih zapremina pri beskonačnom razblaženju. Pojedina spektrofometrijska merenja u kombinaciji sa kompjuterskim simulacijama i molekulskim dokingom su sprovedena za ispitivani sistem N-etilpentilon + voda, a za ispitivane sisteme MDMA-HCl + voda i MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza urađene su odgovarajuće kompjuterske simulacije i molekulski doking.

Ispitivanja koja su sprovedena u ovoj tezi u znatnoj meri će doprineti poboljšanju razumevanja terapijskog potencijala i forenzičko-toksikološkog aspekta ovih PS, čija popularnost i dostupnost raste na dnevnom nivou. Podaci dobijeni u okviru ove teze od izuzetne su važnosti zbog njihovog uticaja na transport i bioraspoloživost ovih supstanci u ljudskom organizmu.

6. SUMMARY

Experimental measurements of density and viscosity of: MDMA-HCl + water, metamphetamine-HCl + water, N-ethylpentylone + water, ephedrine-HCl + water, thyramine-HCl + water, phenylacetic acid + water, MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-lactose, ephedrine-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-lactose, thyramine-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-lactose, thyramine-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-lactose, ephedrine-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ xylitol i thyramine-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ xylitol have been investigated in different temperature and molality ranges: from $T = (293.15 - 313.15) \text{ K}$ and from $m = (0.05 - 0.5) \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$. In order to study interactions between solute and solvent, besides obtained experimental results for density and viscosity, computational analysis was conducted. From calculated apparent molar volumes, apparent molar volume at infinite dilution, Hepler's coefficient and viscosity B-coefficients for investigated systems their structure making/breaking characteristics were obtained. The tastes of investigated systems were evaluated through calculated values of apparent specific molar volumes at infinite dilution.

Molecular dynamics (MD) and radial distribution function (RDF) was calculated for MDMA-HCl + water and MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-lactose. Also, using the spectrofluorimetric technique, an intermolecular deactivation of ethidium bromide (EB) complex with DNA was investigated in the presence of NEP. Obtained results indicated good affinity and efficiency of NEP to substitute EB from the EB-DNA complex via intercalation mode. Using molecular docking, it was found that the binding energy obtained for NEP indicates its higher affinity to interact with DNA, comparing to methamphetamine and amphetamine, but lower compared to ecstasy.

Thus, the data obtained in this thesis from the volumetric and spectrofluorimetric measurements together with computational simulations and molecular docking can improve forensic and toxicological understanding of these psychoactive compounds whose popularity continuously elevate among the consumers.

7. LITERATURA

1. <https://www.technologynetworks.com/neuroscience/articles/an-introduction-to-five-psychedelics-psilocybin-dmt-ldd-mdma-and-ketamine-355897> (05.06.2022.)
2. <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS> (05.06.2022.)
3. The challenge of new psychoactive substances, Global SMART Programme, United Nations Office on Drugs and Crime, Austria, 2013.
4. M. Majchrzak, R. Celinski, P. Kus, T. Kowalska, T., M. Sajewicz, The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review, *Forensic Toxicol.* 36 (2018) 33-50.
5. C. Ikeji, C. D. Sittambalam, L. M. Camire, D. S. Weisman, Fatal intoxication with N-ethylpentylone: a case report, *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspec.* 8 (2018) 307-310.
6. M. Capriola, Synthetic cathinones abuse, *Clin. Pharmacol.* 5 (2013) 109-115.
7. M.J. Valente, P. Guedes de Pinho, M. de Lourdes Bastos, F. Carvalho, M. Carvalho, Khat and synthetic cathinones: a review, *Arch. Toxicol.* 88 (2014) 15-45.
8. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802> (05.06.2022)
9. https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_en (05.06.2022)
10. An expanding synthetic drugs market-Implication for precursor control, GLOBAL SMART UPDATE, United Nations Office on Drugs and Crime, Austria, 2020.
11. Zakonik o krivičnom postupku, Službeni glasnik Republike Srbije broj 72/2011, 101/2011, 121/2012, 32/2013, 45/2013, 55/2014, 35/2019, 27/2021- odluka Ustavnog Saveta i 62/2021- odluka Ustavnog Saveta.
12. Pravilnik o utvrđivanju Spiska psihoaktivnih kontrolisanih supstanci, Službeni glasnik Republike Srbije broj 70/2021.
13. Zakon o psihoaktivnim kontrolisanim supstancama, Službeni glasnik Republike Srbije, broj 99/2010 i 57/2018.
14. United Nations Single Convention on Narcotic Drugs, 1961.
15. United Nations Convention on Psychotropic Substances, 1971.
16. United Nations Convencion on Drug Precursor Chemicals, 1988.

17. P. Hadžić, Synthetic drugs: some synthetic and forensic features, Institut „Goša“, Beograd, 2015.
18. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA operating guidelines for the European Union Early Warning System on new psychoactive substances, Publications Office of the European Union, Luxemburg, 2019.
19. New psychoactive substances review: report of the expert panel, United Kingdom Government Home Office and The Rt Hon Norman Baker, London, 2014.
20. A. Shafi, A.J. Berry, H. Sumnall, D.M. Wood, D.K. Tracy, New psychoactive substances: areview and updates, *Ther Adv Psychopharmacol*, 10 (2020) 1-21.
21. <https://www.rcpath.org/profession/publications/college-bulletin/july-2019/novel-psychoactive-substances-a-toxicological-challenge.html> (05.06.2022.)
22. L. Li, T. Everhart, P. Jacob, R. Jones, J. Mendelson, Stereoselectivity in the human metabolism of metamphetamine, *Br J Clin Pharmacol*. 69 (2010) 187-192.
23. D. J. Heal, S. L. Smith, J. Gosden, D.J. Nutt, Amphetamine, past and present- a pharmacological and clinical perspective, *J. Psychopharmacol*. 27 (2013) 479-496
24. <https://www.drugs.com/amphetamine.html> (05.06.2022.)
25. https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine_en (05.06.2022.).
26. <https://www.drugsandalcohol.ie/25869/> (05.06.2022.)
27. E. Emke, D. Vughs, A. Kolkman, P.de Voogt, P., Wastewater-based epidemiology generated forensic information: Amphetamine synthesis waste and its impact on a small sewage treatment plant, *Forensic. Sci. Int.* 286 (2018) e1-e7.
28. P. Hadžić, P., *Metamfetamin – forenzički aspekti*, Institut „Goša“, Beograd, 2014.
29. <https://thesecuritydistillery.org/all-articles/pervitin-how-drugs-transformed-warfare-in-1939-45> (05.06.2022.).
30. <https://time.com/5752114/nazi-military-drugs/-30> (05.06.2022.).
31. <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/methamphetamine>
32. Y. H. Chen, H. K. L. Wu, H. M. Tsai, C. H. Chen, Treatment of methamphetamine abuse: an antibody-based immunotherapy approach, *J Food Drug Anal*, 21(2013) 82-86.
33. C. C. Cruickshank, K. R. Dyer, A review of the clinical pharmacology of methamphetamine, *Addiction*, 104 (2009) 1085-1099.
34. https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-drug-production_en (05.06.2022)

35. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol, Methamphetamine in Europe, EMCDDA-Europol Threat Assessment, Publication Office of the European Union, Luxemburg, 2019.
36. https://www.unodc.org/documents/southeastasiaandpacific/2014/05/gsda/clean/2014_Glo_Glo_Synthetic_Drugs_Assessment_CH9.pdf (05.06.2022).
37. https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/TECHNICAL_REPORTS/2015/PARTITION/ENGLISH/2015PreAR_E-ExtendOfLicitTradeInPrecursors.pdf (10.10.2018)
38. W.D. Barker, U. Antia, A study of use of Ephedra in the manufacture of methamphetamine, *Forensic. Sci. Int.* 166 (2007) 102–109.
39. E. A. Abourashed, A. T. El-Alfy, I.A. Khan, L. Walker, L., Ephedra in perspective - a current review, *Phytother Res.* 17 (2003) 703-712.
40. A.M Ling FDA to ban sales of dietary supplements containing Ephedra, *J. L.M & Ethics*, 32 (2004) 184-186.
41. K. R. Pyle, Food FDA v Ephedra, is it time to lift the ban, *Food Drug Law J*, 61 (2006) 701-51.
42. A. J. Birch, Reduction by dissolving metals. Part I., *J. Chem.*, 117 (1944) 430-436.
43. A. W. Brzeczko, R. Leech, J.G. Stark, The advent of new pseudoephedine product to combat metamphetamine abuse, *Am J Alcohol Abuse.*, 39 (2013) 284-290.
44. M. Collins, Illicit drug profiling: the Australian experience - revisited, *Aust J Forensic Sci*, 49 (2017) 591-604.
45. V. Kunalan, N. N. Daeid, W. J. Kerr, H. A. S. Buchanan, A. R. McPherson, Characterization of route specific impurities found in methamphetamine synthesized by the Leuckart and reductive amination methods, *Anal. Chem.*, 81 (2009) 7342-7348.
46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2413312/> (05.06.2022)
47. C. C. Cruickshank, K. R. Dyer, A review of the clinical pharmacology of methamphetamine, *Addiction*, 104 (2009) 1085-1099
48. R. A. Rawson, Current research on the epidemiology, medical and psychiatric effects, and treatment of methamphetamine use, *J Food Drug Anal*, 21(2013) 77-81.
49. J. L. Cadet, R. Patel, S. Jayanthi, Compulsive methamphetamine taking and abstinence in the presence of adverse consequences: Epigenetic and transcriptional consequences in the rat brain, *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 179: 98-108.
50. D.J. Wagner, J.E. Sager, H. Duan, N. Isoherranen, N., J. Wang, Interaction and transport of methamphetamine and its primary metabolites by organic cation and multidrug and toxin extrusion transporters, *Drug metabolism & disposition*, 45 (2017) 770-778.

51. S. Bernschneider-Reif, F. Öxler, R.W. Freudenmann, The origin of MDMA (“Ecstasy”) – Separating the facts from the myth, *Pharmazie* 61 (2006) 966-972.
52. J. Mounteney, P. Griffiths, A. Bo, A. Cunningham, J. Matias, A. Pirona, Nine reasons why ecstasy is not quite what it used to be, *Int. J. Drug Policy* 51 (2018) 36-41.
53. C.V. Gine, G.V. Vilamala, I.F. Espinosa, C.G. Lldanosa, N.C. Alvarez, A.F. Fruitós, J.R. Rodríguez, A.D. Salvany, R.T Fornell, Crystals and tablets in the Spanish ecstasy market 2000-2014: Are they the same or different in terms of purity and adulteration?, *Forensic. Sci. Int.* 263 (2016) 164–168.
54. A.D. Behrman, Luck of the Draw: Common Adulterants Found in Illicit Drugs, *J. Emerg. Nurs.* 34 (2008) 80–82.
55. <http://countyourculture.com/2011/05/23/mirrored-magic-mdma/> (05.06.2022)
56. U. Benzenhofer, T. Passie, Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin, *Addiction*. 105 (2010) 1355-1361.
57. <https://adf.org.au/drug-facts/amphetamines/> (05.06.2022)
58. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdma> (05.06.2022)
59. N. Stojanovska, S. Fu, M. Tahtouh, T. Kelly, A. Beavis, P.K. Kirkbride, A review of impurity profiling and synthetic route of manufacture of methylamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine, amphetamine, dimethylamphetamine and p-methoxyamphetamine, *Forensic. Sci. Int.* 224 (2013) 8–26.
60. A.C. Parrott, MDMA, serotonergic neurotoxicity and the diverse functional deficits of recreational ‘ecstasy’ users, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37 (2013) 1466–1484.
61. A.A. Feduccia, C.L. Duvauchelle, Auditory stimuli enhance MDMA-cinditioned reward and MDMA-induced nucleus accumbens dopamine, serotonin and locomotor responses *Brain Res. Bull.*, 77 (2008) 189-196.
62. R. Gallagher, R. Shimmon, A. M. McDonagh, Synthesis and impurity profiling of MDMA prepared from commonly available starting materials, *Forensic Science International*, 223 (2012) 306-313.
63. Ž. Maličević, M. Ninković, I. Vasiljević, V. Selaković, M. Jovanović, n-metil 3,4-metilendioksi-amfetamin “ekstazi”-biohemijski, farmakološki i toksički efekti, *Vojnosanitetski Pregled* 62 (2005) 467-475.
64. L.R. Growing, S.M. Henry-Edwards, R.J. Irvine, R. Ali, The health effects of ecstasy: a literature review, *Drug and Alcohol Rev* 21 (2002) 53-63.
65. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Recent changes in Europe’s MDMA/ecstasy market, *Rapid Communication*, 8 (2016).

66. R.S. Gable, Acute toxic effects of club drugs, *J Psych Drugs*, 36 (2004) 303-313.
67. https://www.drugs.ie/september_2021_update_on_mdma_contents_in_europe/ (05.06.2022)
68. <https://mapspublicbenefit.com/publications/>
69. R. Doblin, A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA, *J. Psychoactive Drugs* 34 (2002) 185–194.
70. B.B. Yazar-Klosinski, M.C. Mithoefer, Potential psychiatric uses for MDMA, *Clin. Pharmacol. Ther.* 101 (2017) 194–196.
71. B. Sessa, D. Nutt, Making a medicine out of MDMA, *Br. J. Psychiatry* 206 (2015) 4–6.
72. <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
73. The challenge of new psychoactive substances, Global SMART Programme, United Nations Office on Drugs and Crime, Austria, 2013.
74. M. Majchrzak, R. Celinski, P. Kus, T. Kowalska, T., M. Sajewicz, The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review, *Forensic Toxicol.* 36 (2018) 33-50.
75. C. Ikeji, C. D. Sittambalam, L. M. Camire, D. S. Weisman, Fatal intoxication with N-ethylpentylone: a case report, *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspec.*, 8 (2018) 307-310.
76. M. Capriola, Synthetic cathinones abuse, *Clin. Pharmacol.* 5 (2013) 109-115.
77. M. J. Valente, P. Guedes de Pinho, M. de Lourdes Bastos, F. Carvalho, M. Carvalho, Khat and synthetic cathinones: a review, *Arch. Toxicol.* 88 (2014) 15-45.
78. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802>
79. https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_en
80. Critical review report: N-ethylnorpentylone, World Health Organisation, Geneva, 2018. (<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/N-Ethylnorpentylone.pdf>)
81. M. R. Wood, I. Bernal, R. A. Lalancette, The hydrochloride hydrates of pentylone, and dibutylone and the hydrochloride salt of ephylone: the structures of three novel designer cathinones, *Struct. Chem.* 28(2017) 1369-1376.
82. A. J. Krotulski, D. M. Papsun, B. S. De Martinis, A. L. A. Mohr, B. K. Logan, N- Ethyl pentylone (ephylone) intoxications: quantitative confirmation and metabolite identification in authentic human biological specimens, *J Anal. Toxicol.* 42 (2018) 467-475.

83. C. Eiden, O. Vuillot, A. Serre, J. Gambier, A. Berger, O. Mathieu, T. Nefau, M. Sebbane, H. Donnadiou-Rigole, H. Peyriere, Acute psychiatric disorders related to fake cathinone: ephylone, *Toxicol. Anal. Clin.* 31 (2019) s64. doi: 10.1016/j.toxac.2019.03.096.
84. C. L. German, A. E. Fleckenstein, G. R. Hanson, Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon, *Life Sci.* 97 (2014) 2-8.
85. <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2473/TD0116348ENN.pdf>
86. C. F. Oliver, J. J. Palamar, A. Salomone, S. J. Simmons, H. L. Philogene-Khalid, N. Stokes-McCloskey, S. M. Rawls, Synthetic cathinone adulteration of illegal drugs, *Psychopharmacol.* 236 (2019) 869-879.
87. M. Zawadzki, K. Nowak, P. Szpot, Fatal intoxication with N-ethylpentylone: a case report and method for determining N-ethylpentylone in biological material, *Forensic Toxicol.* 38 (2020) 255-263.
88. P. Thirakul, L. S. Hair, K.L. Bergen, J. M. Pearson, Clinical presentation, autopsy results and toxicology findings in an acute N-ethylpentylone fatality, *J. Anal. Toxicol.* 41 (2017) 342-346.
89. Z. Lin, Y. Chen, J. Li, Z. Xu, H. Wang, J. Lin, X. Ye, Z. Zhao, Y. Shen, Y. Zhang, S. Zheng, Y. Rao, Pharmacokinetics of N-ethylpentylone and its effect on increasing levels of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of conscious rats, *Addict. Biol.* 25 (2020).
90. H. S. Leong, M. Philp, M. Simone, P. K. Witting, S. Fu, Synthetic Cathinones Induce Cell Death in Dopaminergic SH-SY5Y Cells via Stimulating Mitochondrial Dysfunction, *Int. J. Mol. Sci.* (2020) 21 1370-1390.
91. Y. Marcus, Effect of Ions on the Structure of Water: Structure Making and Breaking, *Chem. Rev.* 109 (2009) 1346-1370.
92. R. Kumar, J. R. Schmidt, J. L. Skinner, Hydrogen bonding definitions and dynamics ionic liquid water, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 204-207.
93. H. Donald, B. Jenkins, Y. Marcus, Viscosity B-Coefficients of Ions, *Solution Chem. Rev.* 95 (1995) 2695-2724.
94. J. D. Smith, C. D. Cappa, K. R. Wilson, B. M. Messer, R. C. Cohen, R. J. Saykally, Energetics of hydrogen bond network rearrangement in liquid water, *Science* 306 (2004) 851- 853.
95. J. D. Smith, C. D. Cappa, B. M. Messer, W. S. Drisdell, R. C. Cohen, R. J. Saykally, Probing the local structure of liquid water by x-ray absorption spectroscopy, *J. Phys. Chem.* 110 (2006) 20038-20045.

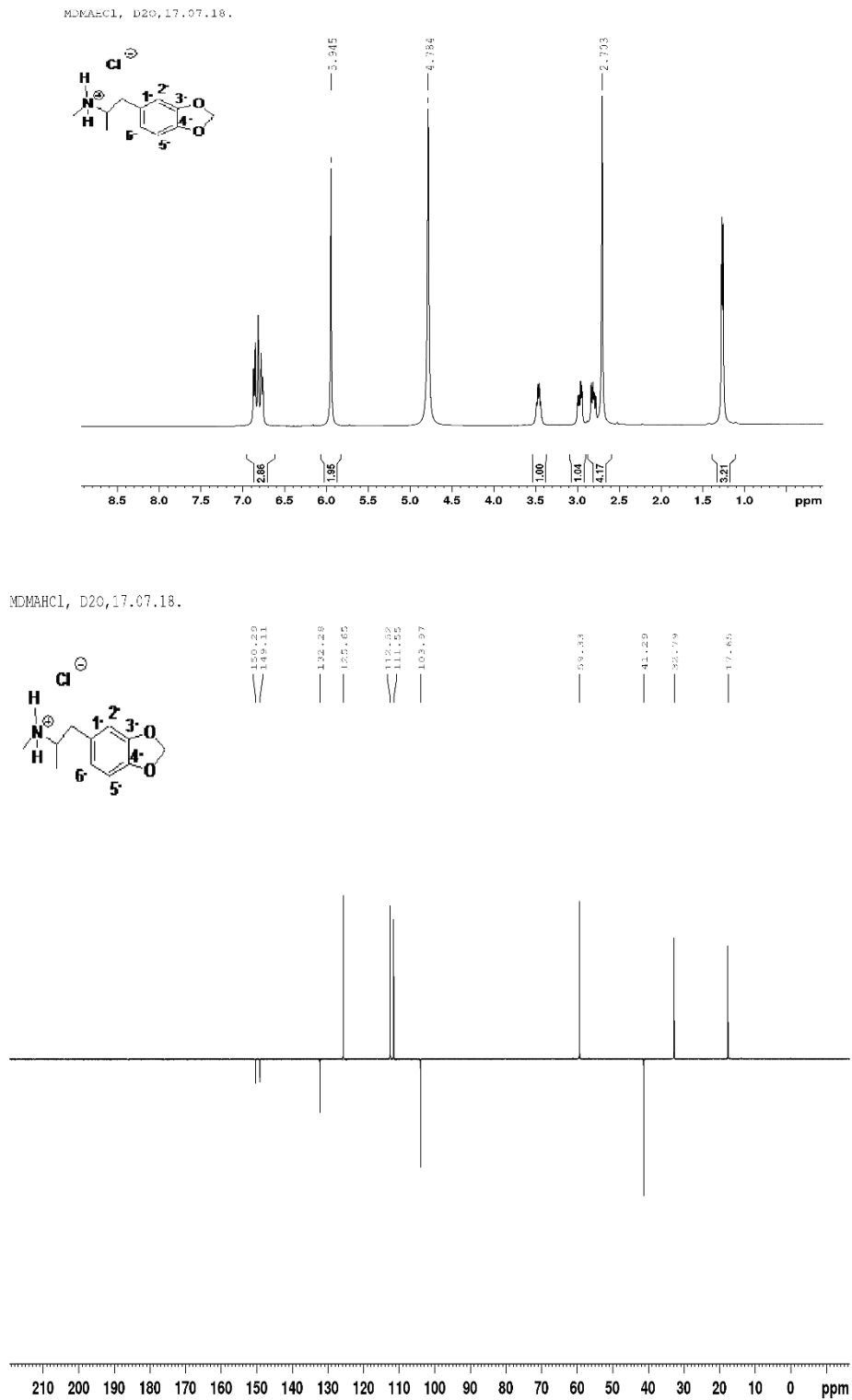
96. P. Wernet, D. Nordlund, U. Bergmann, M. Cavalleri, M. Odelius, H. Ogasawara, L. A. Naslund, T. K. Hirsch, L. Ojamae, P. Glatzel, L. G. M. Pettersson, A. Nilsson, The Structure of the First Coordination Shell in Liquid Water, *A Science* 304 (2004) 995-999.
97. A. Nilsson, P. Wernet, D. Nordlund, U. Bergmann, M. Cavalleri, M. Odelius, H. Ogasawara, L. A. Naslund, T. K. Hirsch, L. Ojamae, P. Glatzel, L. G. M. Pettersson, Comment on "Energetics of Hydrogen Bond Network Rearrangements in Liquid Water", *Science* 308 (2005) 793.
98. U. Bergmann, A. DiCicco, P. Wernet, E. Principi, P. Glatzel, A. Nilsson, Nearest neighbor oxygen distances in liquid water and ice observed by X-ray Raman based extended x-ray absorption fine structure, *J. Chem. Phys.* 127 (2007) 174-504.
99. H. S. Frank, W. Y. Wen, Ion–solvent interaction. Structural aspects of ion–solvent interaction in aqueous solutions: a suggested picture of water structure, *Discuss. Faraday Soc.* 24 (1957) 133–140.
100. G. A. Krestov, The thermodynamic characteristics of structural changes in water connected with the hydration of polyatomic and complexes ions, *J. Struct. Chem.* 3(1962) 391-398.
101. M. G. Cacace, E. M. Landau, J. J. Ramsden, The Hofmeister series: salt and solvent effects on interfacial phenomena, *Quart. Rev. Biophys.* 30 (1997) 241-277.
102. K. D. Collins, Sticky ions in biological systems, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 (1995) 5553-5557.
103. R. Wegmüller, F. Tay, C. Zeder, M. Brnić, R. F. Hurrell, Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide, *J. Nutr.* 144 (2014) 132-136.
104. T. S. Banipal, N. Kaur, A. Kaur, M. Gupta, P. K. Banipal, Effect of food preservatives on the hydration properties and taste behavior of amino acids: A volumetric and viscometric approach, *Food Chem.* 181 (2015) 339-346.
105. A. Kumar, R. Rani, B. Saini, R. K. Bamezai, Thermophysical properties and taste behavior of L-serine/L-valine in aqueous glucose, sucrose and lactose solutions at different temperatures, *J. Mol. Liq.* 241 (2017) 237-245.
106. H. Zhao, Are ionic liquids kosmotropic or chaotropic? An evaluation of available thermodynamic parameters for quantifying the ion kosmotropicity of ionic liquids, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 81 (2006), 877-891.

107. G.A. Krestov, The thermodynamic characteristics of structural changes in water connected with the hydration of polyatomic and complexes ions, *J Struct Chem*, 3 (1962), 391-398.
108. H. Zhao, Are ionic liquids kosmotropic or chaotropic? An evaluation of available thermodynamic parameters for quantifying the ion kosmotropicity of ionic liquids, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 81 (2006), 877-891.
109. A. Tot, Dizajniranje, fizičko-hemijska karakterizacija, toksičnost i primena nove klase funkcionalizovanih jonskih tečnosti, Doktorska disertacija, Novi Sad, 2019.
110. Karakterizacija, toksičnost i primena nosintetisanih jonskih tečnosti za čišćenje i konzervaciju papirne arhivske građe, Doktorska disertacija, Novi Sad, 2020.
111. M. D. A. Saldana, V. H. Alvarez, A. Haldar, Solubility and physical properties of sugars in pressurized water, *J. Chem. Thermodyn.* 55 (2012) 115–123.
112. P.K. Banipal, A. K. Chahal, T. S. Banipal, Studies on volumetric properties of some saccharides in aqueous potassium chloride solutions over temperature range (288.15 to 318.15) K, *J. Chem. Thermodyn.* 41 (2009) 452–483.
113. R. Rani, A. Kumar, R.K. Bamezai, Effect of glucose/lactose on the solution thermodynamics of thiamine hydrochloride in aqueous solutions at different temperatures, *J. Mol. Liq.* 240 (2017) 642–655.
114. S. S. Dhondge, C. Pandhurnekar, S. Garade, K. Dadure, Volumetric and Transport Behavior of Different Carbohydrates in Aqueous and Aqueous Urea Mixtures at Different Temperatures, *J. Chem. Eng. Data* 56 (2011) 3484–3491.
115. H. Hoiland, H. Holvik, Partial Molal Volumes and Compressibilities of Carbohydrates in Water, *J. Solution Chem.* 7 (1978) 587–596.
116. D. O. Masson, XXVIII. Solute molecular volumes in relation to solvation and ionization. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 8 (1929) 218–235.
117. S. S. Dhonge, S. P. Zodape, Volumetric and viscometric studies of some drugs in aqueous solutions at different temperatures, *J. Chem. Thermodyn.* 48 (2012) 207–212.
118. B.E. Conway, R.E. Verrall, J. E. Desnoyers, Partial molal volumes of tetraalkylammonium halides and assignment of individual ionic contributions, *J. Chem. Soc. Faraday Trans* 62 (1966) 2738–2749.
119. Y. Marcus, A simple empirical model describing the thermodynamics of hydration of ions of widely varying charges, sizes, and shapes, *Biophys. Chem.*, 51 (1994) 111–127.

120. Y. Marcus, Effect of ions on the structure of water: Structure making and breaking, *Chem. Rev.* 109 (2009) 1346–1370.
121. P.K. Banipal, N. Aggarwal, T.S. Banipal, Viscosities of Some Saccharides in Aqueous Solutions of Phosphate-Based Inorganic Salts, *J. Chem. Eng. Data* 61 (2016) 1992–2001.
122. L. Onsager, R. M. Fuoss, Irreversible processes in electrolytes. Diffusion, conductance and viscous flow in arbitrary mixtures of strong electrolytes, *J. Phys. Chem.*, 36 (1932) 2689-2778.
123. G. Jones, M. Dole, The viscosity of aqueous solutions of strong electrolytes with special reference to barium chloride, *J. Am. Chem. Soc.*, 51 (1929) 2950-2964.
124. R. Majdan-Cegincara, M.T. Zafarani-Moattar, H. Shekaari, F. Ghaffari, Effect of fruit and milk sugars on solute-solvent interactions of diphenhydramine-hydrochloride drug in aqueous solutions in viewpoint of volumetric and transport properties, *J. Chem. Thermodyn.* 119 (2018) 44–60.
125. E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A.J. Cohen, W. Yang, Revealing noncovalent interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498–6506.
126. A. Reis, I. Gonçalves, A. F. Neto, A. Santos, K. Kuca, E. Nepovimova, A. M. Neto , Intermolecular interactions between DNA and Methamphetamine, Amphetamine, Ecstasy and their major metabolites, *J. Biomol, Struct. Dyn.* 36 (2018) 3047-3057.
127. D.G. Thomas, Transport characteristics of suspension: VIII. A Note on the viscosity of Newtonian suspension of uniform spherical particles, *J. Colloid Sci.* 20 (1965), 267–271.
128. L.Tu, Z. Shi, C. Zhu, T. Fu, X. Gao, Y.M., Volumetric and Viscosimetric Properties of Sugar Alcohols in Glycylglycine-Water Mixtures from 293.15 to 333.15, *J. Chem. Eng. Data* 67 (2022) 305-320.
129. X. Xu, C. Zhu, Y. Ma, Densities and Viscosities of Sugar Alcohols in Vitamin B6 Aqueous Solutions at (293.15 to 323.15), *J. Chem. Eng. Data* 58 (2013) 2970-2978-320.
130. G.G. Birch, S. Parke, R. Siertsema, J.M. Westwell, Specific volumes and sweet taste, *Food Chem* 56 (1996) 223–230.
131. G. Birch, S. Parke, R. Siertsema, J.M. Westwell, Importance of molar volumes and related parameters in sweet taste chemoreception. *Pure & Appl. Chem.* 69 (1997) 685–692.

132. M.B. Vraneš, J.J. Panić, A.S. Tot, S.M. Papović, S.M. Ostojić, S.B. Gadžurić, The solvation properties and effect of D-fructose on the taste behavior of *Citrus aurantium* active components in aqueous solutions, *Food Funct.* 9 (2018) 5569–5579.

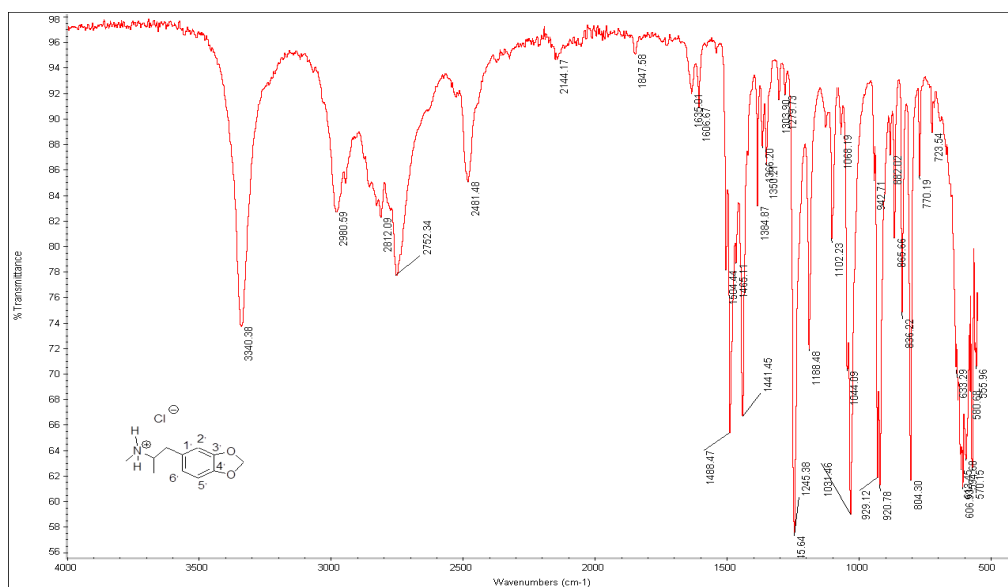
8. Prilog



Slika P1. Protonski ^1H i ^{13}C NMR spektar MDMA HCl

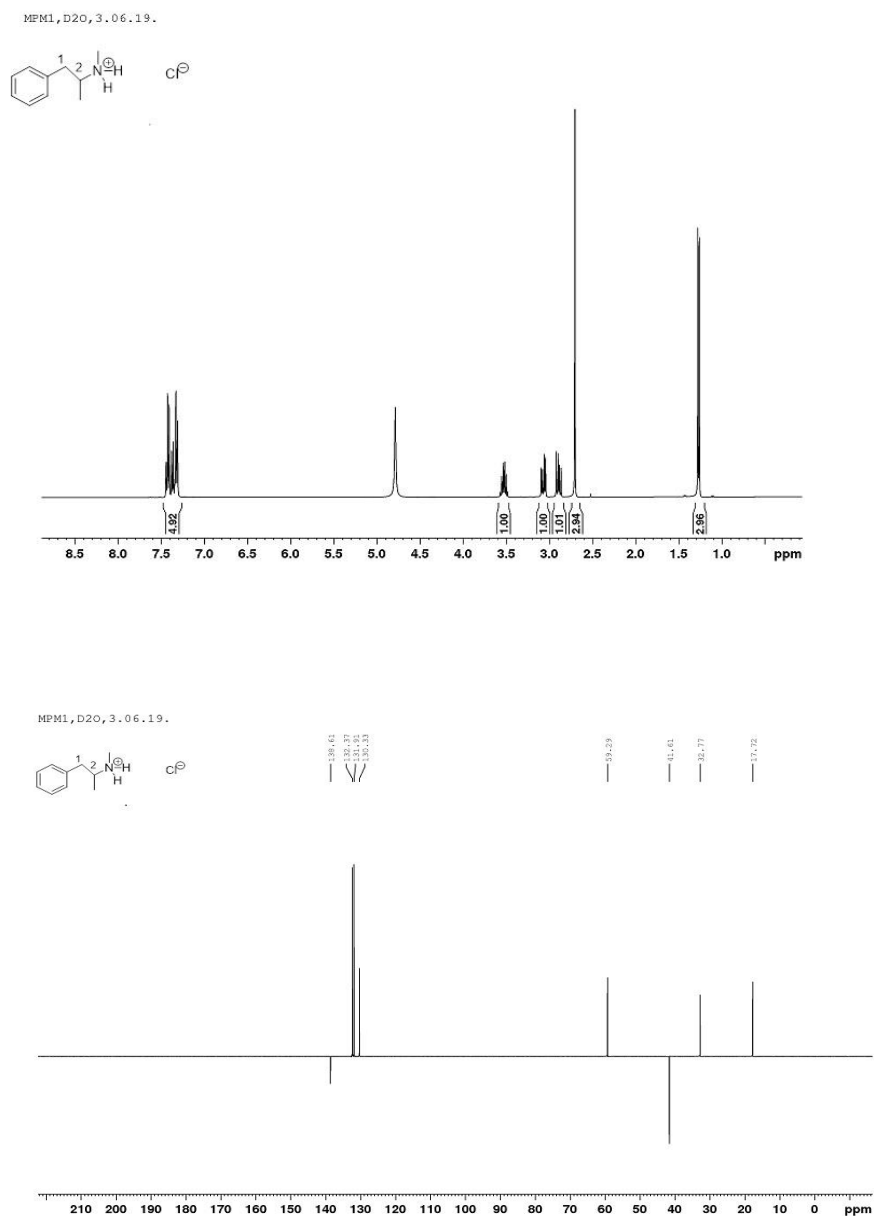
^1H NMR (D_2O): 1.26 (d, 3H, $J_{\text{CH},\text{CH}_3}$ = 6.4 Hz, CHCH_3); 2.70 (s, 3H, NCH_3); 2.80 (dd, 1H, $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{a}}$ =7.7 Hz; J_{gem} =13.6 Hz, CHCH_2a); 2.97 (dd, 1H, $J_{\text{CH},\text{CH}_2\text{b}}$ =6.4 Hz, J_{gem} =13.6 Hz, CHCH_2b); 3.46 (m, 1H, CHCH_2); 5.94, s, 2H, OCH_2O); 6.77 (d, 1H, $J_{5',6'}$ =7.9 Hz, H-6'); 6.82 (s, 1H, H-2'); 6.86 (d, 1H, $J_{5',6'}$ =7.9 Hz, H-5')

^{13}C NMR (D_2O): 17.65 (CHCH_3); 32.79 (NCH_3); 41.29 (CHCH_2); 59.33 (CHCH_2); 103.97 (OCH_2O); 111.55 (C-5'); 112.52 (C-2'); 125.65 (C-6'); 132.28 (C-1'); 149.11 (C-4'); 150.29 (C-3').



Slika P2. Direktni IR spektar MDMA HCl

2752 (N-H istezanje soli amina), 2461 (C-H istezanje CH_3 grupe), 1488 (C-H savijanje), 1245 and 1031 (C-O-C istezanje metoksi grupe), 929 (C-O istezanje)

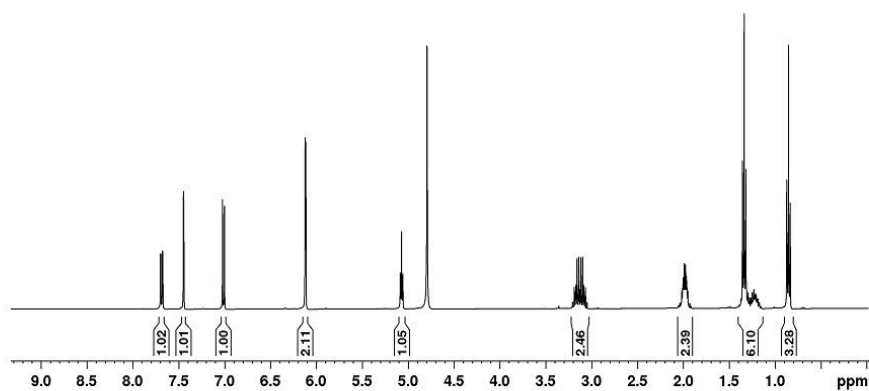
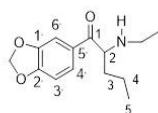


Slika P3. Protonski ^1H i ^{13}C NMR spektar metamfetamin HCl

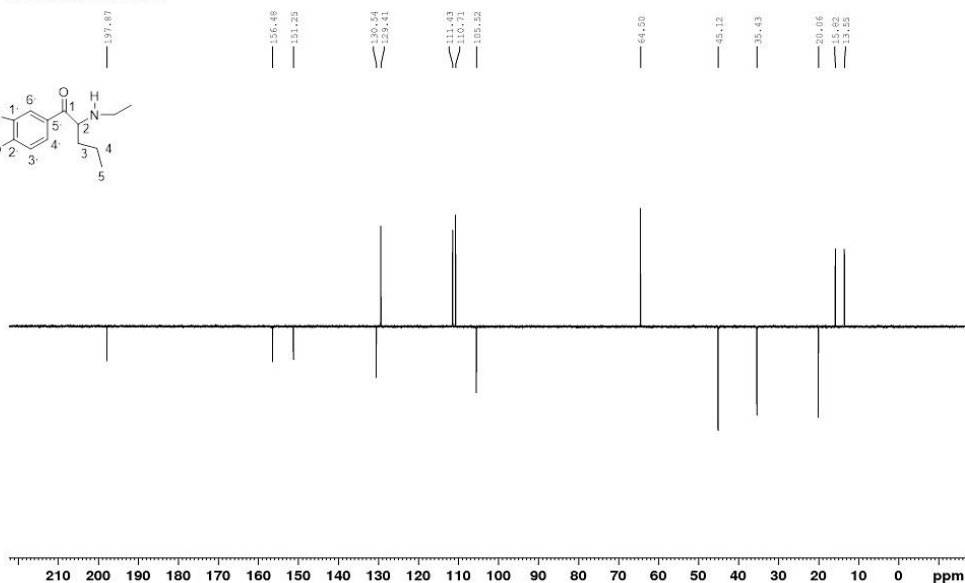
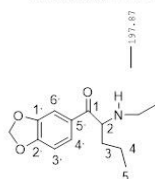
^1H NMR (D_2O): 1.27, d, 3 H, $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.6$ Hz, CHCH_3 , 2.70, s, 3 H, NCH_3 , 2.89, dd, 1 H, $J_{1a,2} = 8.1$ Hz, $J_{1a,1b} = 13.9$ Hz, H-1a, 3.07, dd, 1 H, $J_{1b,2} = 6.3$ Hz, $J_{\text{gem}} = 13.9$ Hz, H-1b, 3.53, m, 1 H, H-2, 5.94, s, 2 H, OCH_2O , 7.29-7.47, m, 5 H, Ar-H

^{13}C NMR (D_2O): 17.72 (CHCH_3), 32.77 (NCH_3), 41.61 (C-1), 59.29 (C-1), 130.33, 131.91, 132.37, 138.61 (Ar-C)

MPM2, D2O, 30.05.19.



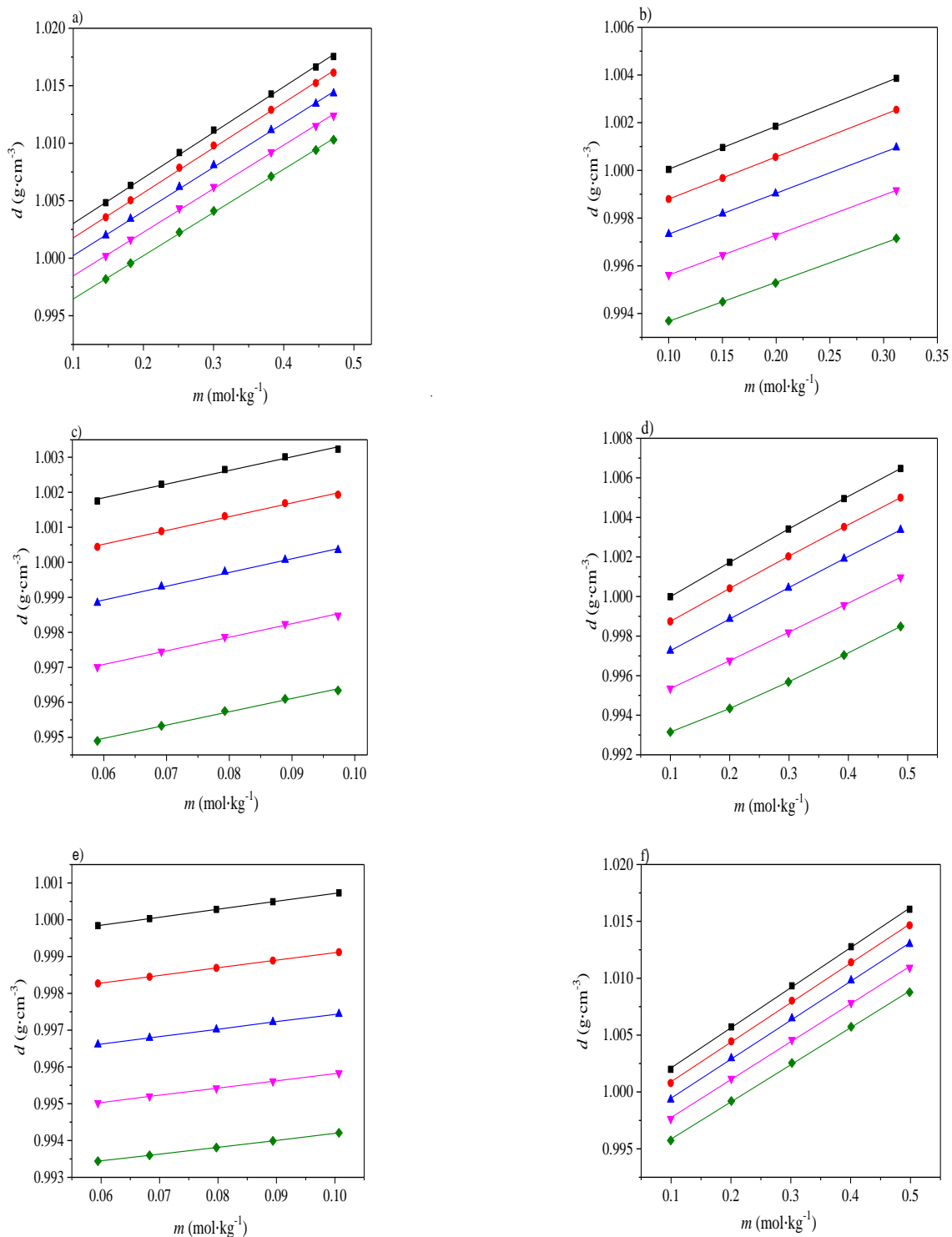
MPM2, D2O, 30.05.19.



Slika P4. Protonski ¹H i ¹³C NMR spektar N-etil pentilona

¹H NMR (D₂O): 0.85, t, 3 H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.3$ Hz, CH₃-5, 1.13-1.38, m, 2 H, CH₂-4, 1.33, t, 3H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.3$ Hz, NHCH₂CH₃, 1.98, m, 2 H, CH₂-3, 3.13, m, 2 H, NHCH₂CH₃, 5.07, t, 1 H, $J_{2, 3} = 5.7$ Hz, H-2, 6.12, d, 2 H, OCH₂O, 7.01, d, 1 H, $J_{3', 4'} = 8.3$ Hz, H-3', 7.45, d, 1 H, $J_{4', 6'} = 1.8$ Hz, H-6', 6.86, dd, 1 H, $J_{4', 6'} = 1.8$ Hz, $J_{3', 4'} = 8.3$ Hz, H-4'

^{13}C NMR (D_2O): 13.55 (NHCH₂CH₃), 15.82 (CH₃-5), 20.06 (CH₂-4), 35.43 (CH₂-3), 45.12 (NHCH₂CH₃), 64.50 (C-2), 105.52 (OCH₂O), 110.71 (C-6'), 111.43 (C-3'), 129.41 (C-4'), 130.4 (C-5'), 151.25 (C-1'), 156.48 (C-2'), 197.87 (C=O)



Slika P5. Zavisnost gustina dvokomponentnih vodenih sistema od molaliteta na različitim temperaturama: a) MDMA HCl + voda, b) metamfetamin HCl + voda, c) N-etilpentilon + voda, d) efedrin HCl + voda, e) fenilsirćetna kiselina + voda i f) tiramin + voda (■) 293,15; (●) 298,15; (▲) 303,15; (▼) 308,15; (◆) 313,15 K

Tabela P1. Molalitet (m), gustina (d), prividna molarna zapremina (V_ϕ) and parcijalna molarna zapremina (V_i) ispitivanih dvokomponentnih vodenih sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, N-etilpentilon+voda, efedrin-HCl+voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin+voda u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15)$ K pri atmosferskom pritisku $p = 1 \cdot 10^5$ Pa

m (mol·kg ⁻¹)	d (g·cm ⁻³)	V_1 (cm ³ ·mol ⁻¹)	V_2 (cm ³ ·mol ⁻¹)	V_ϕ (cm ³ ·mol ⁻¹)
$T = 293,15$ K				
MDMA-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99821			
0,09473	1,00257	18,046	184,04	183,12
0,14639	1,00483	18,045	184,65	183,51
0,18172	1,00633	18,043	185,04	183,78
0,25129	1,00919	18,041	185,72	184,24
0,30029	1,01114	18,039	186,14	184,51
0,38208	1,01428	18,035	186,76	184,93
0,44582	1,01663	18,032	187,21	185,23
0,47104	1,01754	18,030	187,38	185,34
Metamfetamin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99821			
0,10001	1,00005	18,048	166,98	167,26
0,15020	1,00096	18,048	166,85	167,19
0,19944	1,00186	18,049	166,66	167,05
0,31187	1,00387	18,050	166,49	166,87
N-etilpentilon + voda				
0,00000 ^a	0,99821			
0,05898	1,00176	18,032	239,58	225,09
0,06919	1,00224	18,028	242,61	226,93
0,07929	1,00266	18,023	245,74	228,95
0,08889	1,00302	18,019	248,66	230,88
0,09733	1,00324	18,015	251,86	233,25
Efedrin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99821			
0,09994	0,99999	18,048	183,71	183,85
0,20001	1,00173	18,048	183,54	183,75
0,29893	1,00340	18,049	183,43	183,68
0,39267	1,00495	18,049	183,30	183,59
0,48793	1,00648	18,050	183,20	183,53
Fenilsirćetna kiselina + voda				
0,00000 ^a	0,99810			
0,05945	0,99960	18,047	114,02	113,45
0,06829	0,99975	18,047	114,19	113,58
0,07973	1,00000	18,047	114,31	113,66
0,08939	1,00021	18,046	114,41	113,71
0,10069	1,00045	18,046	114,55	113,81

Tiramin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99821			
0,09941	1,00199	18,047	135,41	135,28
0,20059	1,00572	18,047	135,55	135,36
0,30189	1,00933	18,046	135,71	135,47
0,40079	1,01277	18,046	135,79	135,52
0,49848	1,01606	18,045	135,89	135,59
T = 298,15 K				
MDMA-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99705			
0,09473	1,00134	18,067	184,85	184,04
0,14639	1,00356	18,066	185,46	184,45
0,18172	1,00504	18,065	185,81	184,67
0,25129	1,00787	18,066	186,39	185,06
0,30029	1,00980	18,061	186,76	185,30
0,38208	1,01290	18,057	187,34	185,70
0,44582	1,01524	18,054	187,72	185,95
0,47104	1,01614	18,053	187,88	186,05
Metamfetamin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99705			
0,10001	0,99880	18,069	167,77	168,35
0,15020	0,99969	18,070	167,41	168,12
0,19944	1,00057	18,071	167,08	167,90
0,31187	1,00257	18,074	166,49	167,51
N-etilpentilon + voda				
0,00000 ^a	0,99705			
0,05898	1,00051	18,054	239,93	226,80
0,06919	1,00096	18,051	243,08	228,86
0,07929	1,00139	18,047	245,76	230,54
0,08889	1,00174	18,042	248,32	232,20
0,09733	1,00200	18,039	251,15	234,28
Efedrin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99705			
0,09994	0,99874	18,069	184,72	184,97
0,20001	1,00041	18,070	184,42	184,77
0,29893	1,00202	18,071	184,22	184,65
0,39267	1,00352	18,072	184,03	184,52
0,48793	1,00501	18,073	183,86	184,41
Fenilsirćetna kiselina + voda				
0,00000 ^a	0,99705			
0,05945	0,99834	18,068	115,12	114,58
0,06829	0,99852	18,068	115,31	114,73
0,07973	0,99876	18,068	115,41	114,78
0,08939	0,99896	18,068	115,50	114,84
0,10069	0,99919	18,067	115,63	114,93

Tiramin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99705			
0,09941	1,00078	18,068	136,04	136,55
0,20059	1,00445	18,068	136,23	136,63
0,30189	1,00802	18,067	136,35	136,76
0,40079	1,01140	18,067	136,46	136,84
0,49848	1,01465	18,066	136,55	136,90
T = 303,15 K				
MDMA-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99565			
0,09473	0,99982	18,093	186,19	185,52
0,14639	1,00198	18,092	186,74	185,91
0,18172	1,00343	18,091	186,99	186,06
0,25129	1,00620	18,089	187,47	186,38
0,30029	1,00809	18,088	187,78	186,59
0,38208	1,01114	18,085	188,25	186,90
0,44582	1,01344	18,082	188,56	187,11
0,47104	1,01433	18,081	188,68	187,19
Metamfetamin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99565			
0,10001	0,99733	18,095	168,67	169,28
0,15020	0,99819	18,096	168,28	169,02
0,19944	0,99904	18,097	168,93	168,79
0,31187	1,00097	18,100	167,33	168,40
N-etilpentilon + voda				
0,00000 ^a	0,99565			
0,05898	0,99903	18,081	240,70	228,40
0,06919	0,99950	18,077	243,29	229,97
0,07929	0,99992	18,073	245,93	231,68
0,08889	1,00026	18,070	248,70	233,60
0,09733	1,00054	18,066	250,96	235,16
Efedrin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99550			
0,09994	0,99726	18,095	185,65	186,02
0,20001	0,99887	18,096	185,20	185,73
0,29893	1,00044	18,098	184,87	185,52
0,39267	1,00191	18,099	184,58	185,33
0,48793	1,00337	18,101	184,34	185,18
Fenilsirćetna kiselina + voda				
0,00000 ^a	0,99565			
0,05945	0,99689	18,094	115,87	115,56
0,06829	0,99707	18,094	115,93	115,60
0,07973	0,99730	18,093	116,03	115,67
0,08939	0,99750	18,093	116,03	115,65

0,10069	0,99772	18,093	116,17	115,76
		Tiramin-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99565			
0,09941	0,99933	18,094	136,71	136,55
0,20059	1,00296	18,093	136,86	136,63
0,30189	1,00647	18,093	137,03	136,76
0,40079	1,00980	18,092	137,15	136,84
0,49848	1,01300	18,091	137,25	136,90
		T = 308,15 K		
		MDMA-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99404			
0,09473	0,99808	18,123	187,57	187,16
0,14639	1,00020	18,122	187,75	187,34
0,18172	1,00162	18,121	188,01	187,44
0,25129	1,00434	18,120	188,33	187,66
0,30029	1,00621	18,119	188,50	187,77
0,38208	1,00923	18,118	188,81	187,97
0,44582	1,001151	18,116	189,02	188,12
0,47104	1,01240	18,115	189,08	188,16
		Metamfetamin-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99404			
0,10001	0,99562	18,125	169,61	169,61
0,15020	0,99645	18,126	169,01	169,01
0,19944	0,99728	18,128	168,49	168,49
0,31187	0,99920	18,132	167,53	167,53
		N-etilpentilon + voda		
0,00000 ^a	0,99404			
0,05898	0,99734	18,111	241,76	230,15
0,06919	0,99778	18,107	244,53	231,95
0,07929	0,99820	18,104	246,91	233,44
0,08889	0,99857	18,100	249,13	234,87
0,09733	0,99881	18,097	251,70	236,78
		Efedrin-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99404			
0,09994	0,99535	18,125	188,43	189,39
0,20001	0,99676	18,128	187,27	188,62
0,29893	0,99819	18,132	186,41	188,07
0,39267	0,99956	18,137	185,73	187,63
0,48793	1,00097	18,142	185,10	187,22
		Fenilsirćetna kiselina + voda		
0,00000 ^a	0,99404			
0,05945	0,99514	18,124	117,21	118,11
0,06829	0,99532	18,124	116,88	117,84
0,07973	0,99554	18,125	116,70	117,75
0,08939	0,99573	18,125	116,52	117,63
0,10069	0,99595	18,125	116,37	117,54

		Tiramin-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99404			
0,09941	0,99933	18,123	137,81	137,63
0,20059	1,00296	18,122	138,02	137,77
0,30189	1,00647	18,122	138,18	137,89
0,40079	1,00980	18,121	138,29	137,95
0,49848	1,01300	18,120	138,43	138,05
T = 313,15 K				
		MDMA-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99222			
0,09473	0,99612	18,156	188,98	188,94
0,14639	0,99818	18,156	189,07	189,02
0,18172	0,99957	18,156	189,08	189,02
0,25129	1,00226	18,156	189,08	189,01
0,30029	1,00411	18,156	189,10	189,02
0,38208	1,00712	18,156	189,14	189,05
0,44582	1,00941	18,156	189,15	189,06
0,47104	1,01030	18,156	189,16	189,07
		Metamfetamin-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99222			
0,10000	0,99371	18,158	170,57	171,76
0,15020	0,99451	18,160	169,01	171,27
0,19944	0,99532	18,162	168,49	170,83
0,31187	0,99721	18,168	167,53	170,04
		N-etilpentilon + voda		
0,00000 ^a	0,99222			
0,05898	0,99541	18,145	243,31	232,39
0,06919	0,99584	18,142	245,89	234,06
0,07929	0,99626	18,138	248,00	235,34
0,08889	0,99661	18,135	250,24	236,83
0,09733	0,99685	18,132	252,63	238,61
		Efedrin-HCl + voda		
0,00000 ^a	0,99222			
0,09994	0,99315	18,160	191,58	193,64
0,20001	0,99435	18,167	189,13	192,05
0,29893	0,99568	18,176	187,29	190,85
0,39267	0,99704	18,185	185,81	189,88
0,48793	0,99849	18,197	184,48	189,03
		Fenilsirćetna kiselina + voda		
0,00000 ^a	0,99222			
0,05945	0,99316	18,159	118,91	121,04
0,06829	0,99332	18,159	118,43	120,72
0,07973	0,99353	18,160	117,89	120,37
0,08939	0,99371	18,161	117,49	120,10
0,10069	0,99393	18,162	116,98	119,76

Tiramin-HCl + voda				
0,00000 ^a	0,99222			
0,09941	0,99574	18,156	138,72	138,54
0,20059	0,99920	18,156	138,93	138,68
0,30189	1,00255	18,155	139,11	138,80
0,40079	1,00573	18,154	139,23	138,87
0,49848	1,00877	18,153	139,36	138,96

^a[132]

Tabela P2. Viskoznost (η) vodenih sistema MDMA-HCl + voda, metamfetamin HCl + voda, N-etilpentilon + voda, efedrin-HCl + voda, fenilsirćetna kiselina + voda i tiramin + voda u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15)$ K, pri atmosferskom pritisku, $p = 0,1$ MPa

m (mol·kg ⁻¹)	T (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
η (mPa·s) MDMA-HCl + voda					
0,00000 ^a	1,003	0,890	0,797	0,719	0,653
0,09614	1,063	0,942	0,842	0,758	0,686
0,20180	1,125	0,995	0,888	0,798	0,721
0,30191	1,180	1,042	0,929	0,834	0,752
0,35021	1,206	1,065	0,949	0,851	0,767
0,40255	1,233	1,088	0,969	0,869	0,783
η (mPa·s) metamfetamin-HCl + voda					
0,00000 ^a	1,003	0,890	0,797	0,719	0,653
0,10001	1,054	0,935	0,837	0,754	0,683
0,15020	1,082	0,959	0,858	0,772	0,699
0,19944	1,111	0,984	0,879	0,791	0,715
0,31187	1,175	1,038	0,926	0,832	0,752
η (mPa·s) efedrin-HCl + voda					
0,00000 ^a	1,003	0,890	0,797	0,719	0,653
0,09994	1,058	0,937	0,836	0,752	0,681
0,20001	1,117	0,988	0,881	0,791	0,714
0,29893	1,173	1,039	0,925	0,830	0,750
0,39267	1,230	1,088	0,968	0,869	0,784
0,48793	1,291	1,143	1,015	0,909	0,818
η (mPa·s) fenilsirćetna kiselina + voda					
0,00000 ^a	1,003	0,890	0,797	0,719	0,653
0,05945	0,926	0,825	0,742	0,672	0,614
0,06829	0,926	0,826	0,742	0,672	0,613
0,07973	0,928	0,827	0,743	0,673	0,614
0,08939	0,931	0,830	0,745	0,674	0,615
0,10069	0,937	0,836	0,751	0,679	0,619

η (mPa·s) tiramin-HCl + voda					
0,00000 ^a	1,003	0,890	0,797	0,719	0,653
0,09941	1,038	0,923	0,828	0,748	0,680
0,20059	1,077	0,960	0,862	0,780	0,710
0,30189	1,116	0,996	0,895	0,811	0,739
0,40079	1,154	1,031	0,928	0,840	0,766
0,49848	1,191	1,065	0,959	0,868	0,791

^a[132]

Tabela P3. Molalitet (m), gustina (d), prividna molarna zapremina (V_ϕ) i parcijalna molarna zapremina (V_i) dvokomponentnih sistema MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15)$ K na pritisku od $p = 1 \cdot 10^5$ Pa

m (mol·kg ⁻¹)	d (g·cm ⁻³)	V_1 (cm ³ ·mol ⁻¹)	V_2 (cm ³ ·mol ⁻¹)	V_ϕ (cm ³ ·mol ⁻¹)
$T = 293,15$ K				
MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,01085			
0,05175	1,01312	17,822	183,80	183,88
0,08215	1,01444	17,822	183,71	183,81
0,12432	1,01624	17,822	183,70	183,82
0,16480	1,01795	17,822	183,64	183,78
0,18624	1,01885	17,822	183,60	183,74
0,24727	1,02137	17,823	183,52	183,69
0,26938	1,02227	17,823	183,50	183,67
0,36951	1,02626	17,823	183,42	183,62
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,01072			
0,11370	1,01449	17,821	168,13	166,47
0,19480	1,01690	17,817	169,65	167,47
0,30078	1,01981	17,810	171,16	168,45
0,36850	1,02154	17,804	172,00	169,00
0,44012	1,02328	17,798	172,79	169,51
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,01079			
0,10070	1,01447	17,822	136,05	135,52
0,20222	1,01799	17,820	136,72	135,97
0,29298	1,02101	17,818	137,18	136,26
0,40052	1,02446	17,815	137,60	136,53
0,49875	1,02748	17,812	137,96	136,77
Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,02263			
0,10082	1,02628	17,614	136,06	134,69
0,19759	1,02947	17,610	137,70	135,78

0,30035	1,03261	17,604	139,05	136,69
0,40238	1,03552	17,597	140,17	137,43
0,49976	1,03813	17,589	141,10	138,05
$T = 298,15 \text{ K}$				
MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00963			
0,05175	1,01185	17,844	184,90	185,05
0,08215	1,01314	17,844	184,78	184,97
0,12432	1,01491	17,844	184,66	184,89
0,16480	1,01659	17,844	184,54	184,82
0,18624	1,01747	17,844	184,50	184,79
0,24727	1,01995	17,845	184,35	184,69
0,26938	1,02084	17,845	184,30	184,65
0,36951	1,02477	17,846	184,15	184,55
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00950			
0,11370	1,01321	17,842	168,87	167,18
0,19480	1,01558	17,838	170,38	168,16
0,30078	1,01843	17,831	171,92	169,17
0,36850	1,02012	17,826	172,78	169,74
0,44012	1,02182	17,819	173,58	170,25
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00957			
0,10070	1,01299	17,843	138,89	138,22
0,20222	1,01623	17,841	139,71	138,77
0,29298	1,01900	17,839	140,25	139,12
0,40052	1,02214	17,835	140,79	139,47
0,49875	1,02487	17,831	141,26	139,78
Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00963			
0,10082	1,02483	17,637	137,38	136,58
0,19759	1,02794	17,634	138,34	137,21
0,30035	1,03106	17,631	139,14	137,75
0,40238	1,03400	17,627	139,80	138,19
0,49976	1,03668	17,622	140,35	138,55
$T = 303,15 \text{ K}$				
MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00816			
0,05175	1,01033	17,870	186,00	186,25
0,08215	1,01160	17,870	185,73	186,05
0,12432	1,01334	17,870	185,53	185,92
0,16480	1,01499	17,871	185,38	185,83
0,18624	1,01586	17,871	185,29	185,77
0,24727	1,01831	17,872	185,05	185,60
0,26938	1,01918	17,872	185,00	185,58
0,36951	1,02308	17,874	184,71	185,38

Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00804			
0,11370	1,01170	17,868	169,53	167,83
0,19480	1,01403	17,864	171,07	168,84
0,30078	1,01683	17,857	172,63	169,86
0,36850	1,01850	17,851	173,46	170,39
0,44012	1,02016	17,845	174,29	170,94
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00810			
0,10070	1,01134	17,869	140,94	140,17
0,20222	1,01438	17,867	141,91	140,83
0,29298	1,01697	17,864	142,52	141,22
0,40052	1,01989	17,859	143,16	141,63
0,49875	1,02243	17,855	143,67	141,96
Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00816			
0,10082	1,02321	17,663	138,40	138,01
0,19759	1,02626	17,662	138,87	138,33
0,30035	1,02937	17,661	139,25	138,58
0,40238	1,03324	17,659	139,56	138,78
0,49976	1,03506	17,656	139,85	138,98
T = 308,15 K				
MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00642			
0,05175	1,00841	17,901	189,25	189,90
0,08215	1,00959	17,902	188,73	189,54
0,12432	1,01123	17,903	188,14	189,14
0,16480	1,01279	17,904	187,73	188,88
0,18624	1,01362	17,904	187,50	188,72
0,24727	1,01596	17,907	186,95	188,36
0,26938	1,01681	17,907	186,75	188,22
0,36951	1,02059	17,912	186,01	187,74
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00655			
0,11370	1,01012	17,894	170,61	168,79
0,19480	1,01238	17,890	172,23	169,86
0,30078	1,01508	17,882	173,89	170,94
0,36850	1,01668	17,876	174,79	171,52
0,44012	1,01827	17,870	175,66	172,09
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00649			
0,10070	1,00951	17,898	143,36	144,80
0,20222	1,01233	17,895	144,42	145,60
0,29298	1,01471	17,891	145,14	146,17
0,40052	1,01738	17,887	145,86	146,72
0,49875	1,01968	17,882	146,46	147,18

Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00642			
0,10082	1,02127	17,695	139,95	139,92
0,19759	1,02421	17,695	139,99	139,95
0,30035	1,02724	17,694	140,04	139,98
0,40238	1,03017	17,694	140,05	139,99
0,49976	1,03289	17,694	140,07	140,00
T = 313,15 K				
MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00467			
0,05175	1,00642	17,933	193,41	194,82
0,08215	1,00749	17,934	192,32	194,10
0,12432	1,00901	17,936	191,04	193,22
0,16480	1,01048	17,939	190,09	192,60
0,18624	1,01127	17,940	189,60	192,27
0,24727	1,01353	17,945	188,38	191,45
0,26938	1,01435	17,947	187,99	191,20
0,36951	1,01809	17,957	186,36	190,12
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00464			
0,11370	1,00808	17,928	172,30	170,21
0,19480	1,01022	17,922	174,16	171,44
0,30078	1,01275	17,914	176,05	172,66
0,36850	1,01422	17,907	177,11	173,35
0,44012	1,01568	17,900	178,10	174,00
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00465			
0,10070	1,00746	17,930	145,82	144,80
0,20222	1,01005	17,927	147,06	145,60
0,29298	1,01221	17,923	147,93	146,17
0,40052	1,01462	17,917	148,77	146,72
0,49875	1,01668	17,911	149,46	147,18
Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza				
0,00000	1,00467			
0,10082	1,01969	17,720	141,45	141,65
0,19759	1,02252	17,720	141,18	141,47
0,30035	1,02546	17,721	140,98	141,35
0,40238	1,02832	17,722	140,81	141,23
0,49976	1,03099	17,724	140,67	141,14

^a[132]

Tabela P4. Viskoznost (η) trokomponentnih sistema MDMA-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza, tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ D-laktoza i tiramin-HCl + 0,2 mol·kg⁻¹ D-laktoza u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15)$ K, pri atmosferskom pritisku, $p=0,1$ MPa

m (mol·kg ⁻¹)	T (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
η (mPa·s) MDMA-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza					
0,00000	1,102	0,976	0,873	0,786	0,709
0,05175	1,122	0,997	0,894	0,807	0,730
0,12432	1,149	1,025	0,922	0,836	0,758
0,18624	1,172	1,048	0,945	0,859	0,782
0,26938	1,202	1,079	0,976	0,890	0,813
η (mPa·s) Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza					
0,00000	1,110	0,976	0,877	0,795	0,716
0,11370	1,202	1,049	0,933	0,836	0,744
0,19480	1,248	1,090	0,971	0,870	0,773
0,30078	1,305	1,141	1,015	0,912	0,812
0,36850	1,340	1,171	1,044	0,938	0,838
0,44012	1,376	1,202	1,073	0,966	0,865
η (mPa·s) Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ D-laktoza					
0,00000	1,006	0,982	0,877	0,790	0,714
0,10070	1,206	1,061	0,937	0,836	0,744
0,20222	1,262	1,109	0,978	0,871	0,775
0,29298	1,304	1,145	1,010	0,900	0,801
0,40052	1,350	1,185	1,046	0,933	0,831
0,49875	1,389	1,219	1,077	0,963	0,857
η (mPa·s) Tiramin-HCl + 0,2 mol·kg ⁻¹ D-laktoza					
0,00000	1,026	1,075	0,958	0,862	0,780
0,10082	1,029	1,105	1,007	0,929	0,858
0,19759	1,233	1,137	1,045	0,969	0,899
0,30035	1,267	1,174	1,082	1,008	0,938
0,40238	1,304	1,210	1,118	1,042	0,973
0,49976	1,338	1,242	1,150	1,074	1,003

Tabela P5. Molalitet (m), gustina (d), prividna molarna zapremina (V_ϕ) i parcijalna molarna zapremina (V_i) trokomponentnih sistema efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15)$ K na pritisku od $p = 1 \cdot 10^5$ Pa.

m (mol·kg ⁻¹)	d (g·cm ⁻³)	V_1 (cm ³ ·mol ⁻¹)	V_2 (cm ³ ·mol ⁻¹)	V_ϕ (cm ³ ·mol ⁻¹)
$T = 293,15$ K				
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	1,00327			
0,10807	1,00651	17,959	169,58	170,69
0,20829	1,00957	17,962	168,37	169,92
0,30393	1,01251	17,967	167,41	169,27
0,40528	1,01560	17,972	166,58	168,74
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	1,00326			
0,10081	1,00711	17,954	136,14	134,61
0,20103	1,01060	17,949	137,96	135,80
0,29825	1,01375	17,943	139,33	136,70
0,39975	1,01684	17,935	140,51	137,46
0,50055	1,01970	17,926	141,59	138,18
$T = 298,15$ K				
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	1,00205			
0,10807	1,00516	17,981	170,64	172,10
0,20829	1,00816	17,986	169,01	171,03
0,30393	1,01106	17,992	167,79	170,23
0,40528	1,01414	17,999	166,71	169,53
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	1,00205			
0,10081	1,00584	17,976	136,61	135,34
0,20103	1,00931	17,972	138,12	136,34
0,29825	1,01247	17,967	139,24	137,07
0,39975	1,01558	17,960	140,24	137,72
0,50055	1,01850	17,953	141,11	138,29
$T = 303,15$ K				
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	1,00057			
0,10807	1,00355	18,008	171,75	173,54
0,20829	1,00648	18,014	169,75	172,23
0,30393	1,00934	18,021	168,27	171,26
0,40528	1,01241	18,030	166,93	170,39
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	1,00061			
0,10081	1,00436	18,002	136,92	136,51
0,20103	1,00783	17,999	138,14	137,14
0,29825	1,01101	18,995	139,06	137,58

0,39975	1,01416	17,989	139,87	138,00
0,50055	1,01713	17,984	140,59	135,35
$T = 308,15 \text{ K}$				
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	0,99885			
0,10807	1,00168	18,041	172,84	175,16
0,20829	1,00455	18,048	170,27	173,50
0,30393	1,00741	18,057	168,32	172,21
0,40528	1,01052	18,069	166,56	171,06
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	0,99894			
0,10081	1,00264	18,033	137,30	136,51
0,20103	1,00610	18,030	138,25	137,14
0,29825	1,00930	18,027	138,94	137,58
0,39975	1,01248	18,023	139,58	138,00
0,50055	1,01551	18,019	140,11	138,35
$T = 313,15 \text{ K}$				
Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	0,99703			
0,10807	0,99954	18,075	175,31	178,46
0,20829	1,00225	18,085	172,78	176,15
0,30393	1,00502	18,098	169,17	174,44
0,40528	1,00809	18,113	167,83	172,92
Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol				
0,00000	0,99699			
0,10081	1,00066	18,069	137,61	137,01
0,20103	1,00412	18,067	138,34	137,49
0,29825	1,00733	18,064	138,89	137,85
0,39975	1,01055	18,061	139,36	138,15
0,50055	1,01363	18,058	139,75	138,40

Tabela P6. Viskoznost (η) efedrin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ ksilitol i tiramin-HCl + 0,1 mol·kg⁻¹ u temperaturnom opsegu od $T = (293,15 - 313,15)$ K, pri atmosferskom pritisku, $p = 0,1$ MPa.

m (mol·kg ⁻¹)	T (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
η (mPa·s) Efedrin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol					
0,00000	1,037	0,922	0,826	0,746	0,683
0,10807	1,102	0,975	0,871	0,784	0,715
0,20829	1,167	1,031	0,919	0,826	0,750
0,30393	1,228	1,083	0,964	0,866	0,785
0,40528	1,290	1,138	1,013	0,907	0,823
η (mPa·s) Tiramin-HCl + 0,1 mol·kg ⁻¹ ksilitol					
0,00000	1,045	0,927	0,833	0,748	0,681
0,10081	1,091	0,984	0,900	0,825	0,761
0,20103	1,123	1,017	0,936	0,863	0,799
0,29825	1,150	1,047	0,967	0,894	0,832
0,39975	1,176	1,075	0,997	0,924	0,863
0,50055	1,204	1,102	1,023	0,954	0,890

BIOGRAFIJA

Marija Petrin Miličević rođena je u Zrenjaninu 10.08.1980. godine. gde je završila osnovnu školu 1995. godine, dok je gimnaziju opšteg smeru takođe u Zrenjaninu završila 1999. godine. Na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu je iste godine upisala Osnovne akademske studije hemije, smer diplomirani hemičar. Posle završenih osnovnih studija upisala je Master studije hemije, modul Analitička hemija, na istom fakultetu. Master rad pod nazivom „Profajling heroina i određivanje porekla na osnovu hemometrijske obrade podataka” odbranila je 2010. godine. Na jesen sledeće godine upisuje doktorske studije hemije na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu, pod mentorstvom najpre red. Prof. Slobodana Gadžurića, zatim od 2018. godine vanr. Prof. Sanje Belić. U toku doktorskih studija držala je vežbe iz predmeta Forenzička hemija koje su u okviru programa za Master studije hemije. U periodu od 01.07.2008. do 15.02.2018. godine radila je u Nacionalnom Centru za Kriminalističku Forenziku, Ministarstva unutrašnjih poslova Republike Srbije, kao veštak za fizičko-hemijska ispitivanja, od toga je pet godina bila glavni veštak fizičko-hemijske laboratorije Regionalnog centra za kriminalističku forenziku u Novom Sadu. Od 01.11.2021. godine zaposlena je u laboratoriji za ispitivanje kontrole kvaliteta lekova kompanije SGS ISL u Corku u Irskoj.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Интеракције у воденим растворима одабраних психоактивних супстанци
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Универзитет у Новом Саду, Природно–математички факултет
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије хемије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Новом Саду. Истраживања обухваћена овом докторском дисертацијом део су пројекта под називом: Иновације форензичких метода и њихова примена, број пројекта ТР 34019, Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (2011-2020)
1. Опис података
1.1 Врста студије <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> _____ Докторска дисертација _____
1.2 Врсте података <input checked="" type="radio"/> а) квантитативни <input type="radio"/> б) квалитативни
1.3. Начин прикупљања података а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: навести врсту _____ ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____ е) текст, навести врсту <u>преглед литературе</u> _____ ж) мапа, навести врсту _____ з) остало: <u>лабораторијски експерименти и мерења</u>
1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- a) Excel фајл, датотека .xlsx, .csv
- b) SPSS фајл, датотека _____
- c) PDF фајл, датотека .pdf
- d) Текст фајл, датотека _____
- e) JPG фајл, датотека .jpg, .tiff
- f) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли _____
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) велики број

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је дефинисан примењеном методом
- б) варијабле које се више пута мере односе се на испитиване карактеристике анализираних једињења
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- a) Да
- б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент: анализа физичко-хемијских карактеристика синтетисаних једињења
- б) корелационо истраживање: регресиона и мултиваријантна анализа прикупљених експерименталних података
- в) анализа текста: прикупљање података из литературе
- д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

Аутоматски дензиметар, Оствалдов вискозиметар, NMR, спектроскопска мерења

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
- _____

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Статистичком проценом добијених резултата, одбацивањем екстремних резултата и поређењем експерименталних и теоријских података

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Статистичком контролом изведеног резултата

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у

Репозиторијум докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду

3.1.2. URL адреса: <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? _____

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- a) Подаци нису у отвореном приступу
 - b) Подаци су анонимизирани
 - ц) Остало, навести шта
-

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

a) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Уз претходну комуникацију и писмено одобрење власника података

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима: Добијањем шифре од власника података за приступ подацима који су похрањени на Репозиторијуму Универзитета у Новом Саду

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство - некомерцијално

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Марија Петрин Миличевић, e-mail: marija.p.milicevic@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Марија Петрин Миличевић, e-mail: marija.p.milicevic@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Марија Петрин Миличевић, e-mail: marija.p.milicevic@gmail.com