

ORIENTAÇÃO SOBRE A NOVA FORMA DE CLASSIFICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS PROSCRITAS POR CLASSES ESTRUTURAIS DO GRUPO CANABINOIDES SINTÉTICOS

I. INTRODUÇÃO

Novas Substâncias Psicoativas (NSP), conforme definição adotada pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), são moléculas desenhadas especificamente para fins ilícitos e com o objetivo de evadir as medidas de controle nacional e internacionalmente aplicadas às substâncias já controladas, das quais derivam ou mimetizam os efeitos.¹

O documento World Drug Report 2015 da UNODC relata o crescente avanço das NSP ao informar que, em 2014, países membros da ONU reportaram a apreensão de 450 novas substâncias psicoativas, 69 das quais foram reportadas pela primeira vez. Esse número, correspondente a um único ano, ultrapassa o número total de 234 substâncias controladas internacionalmente por força das Convenções da ONU de 1961 (Entorpecentes) e 1971 (Psicotrópicos). O relatório completo está disponível pelo link: <http://www.unodc.org/wdr2015/>.²

No mesmo sentido, estão sob monitoramento do Observatório Europeu de Monitoramento de Drogas e Toxicodependência (EMCDDA) mais de 560 NSP – dentre as quais, 100 foram reportadas pela primeira vez em 2015. O relatório europeu sobre o mercado de drogas está disponível pelo link: <http://www.emcdda.europa.eu/start/2016/drug-markets#pane0>.³

As autoridades de Governo relatam dificuldades em desenvolver capacidade nacional (regulatória, de tecnologia e de conhecimento) para serem aplicadas na identificação e proibição destas substâncias na mesma velocidade em que cresce a síntese e distribuição dessas drogas. Dessa forma, a detecção e apreensão de NSP são dificuldades para todos os países, pois o surgimento dessas substâncias ocorre em uma velocidade muito maior que a sua classificação nos instrumentos normativos proibitivos de cada país.

A maioria dos países utiliza um sistema de listagem nominal para controlar as substâncias entorpecentes ou psicotrópicas, como é o caso do Brasil. Entretanto, na tentativa de acompanhar o crescente aparecimento das novas drogas, alguns países alteraram a forma de controle, mantendo a listagem nominal de substâncias, mas introduzindo formas de classificação que utilizam abordagens mais genéricas, como a inserção de classes estruturais ou a classificação de substâncias análogas. Ao utilizar esses sistemas complementares, medidas de controle de drogas previstas no âmbito do sistema de listagem nominal são estendidas a outras substâncias (análogas) ou grupo definido de substâncias (genérico).^{4,5}

Países como a Irlanda, o Reino Unido⁶, os Estados Unidos⁷ e o Canadá⁸ adotam a classificação de substâncias por meio do sistema genérico aliada à listagem nominal de substâncias. Nesse sistema é estabelecida uma definição química de uma família de substâncias, bem como suas possíveis substituições.

Com a publicação da RDC nº 79, de 23 de maio de 2016 (publicada no DOU de 24/05/2016, seção 1, pág 36), o Brasil passa a adotar o sistema genérico aliado à listagem nominal de substâncias, seguindo a tendência mundial que visa aperfeiçoar a forma

de classificação de substâncias controladas, com o objetivo de tornar mais eficiente o combate ao tráfico de drogas.

II. CANABINOIDES SINTÉTICOS

Os canabinóides sintéticos representam o maior grupo de compostos monitorados em nível europeu pelo sistema de alerta rápido da União Européia sobre novas substâncias psicoativas (EMCDDA). É um grupo formado por substâncias com características estruturais que permitem a ligação a um dos receptores canabinóides CB1 e CB2, mimetizando, em graus variáveis, os efeitos do Δ^9 -THC, a principal substância ativa encontrada na maconha.⁹

A classificação dos canabinóides sintéticos com base nas estruturas químicas das moléculas foi sugerida por Howlett et al. e Thakur et al.^{10,11,12} Essa classificação também é referenciada no relatório do Conselho Britânico Consultivo sobre o Abuso de Drogas (ACMD)¹³ e em documento do UNODC¹⁴.

A Portaria n° 898, de 6 de agosto de 2015, criou o Grupo de Trabalho, no âmbito da ANVISA, com a participação do Ministério da Justiça, para otimizar a forma de classificação e controle das substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras, proscritas, demais substâncias e plantas sujeitas ao controle especial estabelecido pelo Anexo I da Portaria SVS/MS 344/98 e suas atualizações. Representam o Ministério da Justiça: a Polícia Federal (PF/MJ) e a Secretaria Nacional de Segurança Pública (SENASP/MJ).

O Grupo desenvolveu o texto aprovado pela RDC n° 79, de 23 de maio de 2016, que incluiu as classes estruturais genéricas do grupo Canabinóides Sintéticos na Lista F2 (Lista de substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil) do Anexo I da Portaria SVS/MS n° 344/98, considerando que esta é uma estratégia importante no combate ao rápido aparecimento dessas substâncias no país.

III. CLASSES ESTRUTURAIS PROSCRITAS, CONFORME RDC N° 79, DE 23 DE MAIO DE 2016 (ATUALIZAÇÃO N° 50 DA PORTARIA SVS/MS N° 344/1998)

Com a publicação da RDC n° 79, de 23 de maio de 2016, ficam incluídas na Lista F2 da Portaria SVS/MS n° 344/1998 e, portanto, proscritas no Brasil, as substâncias canabimiméticas que se enquadrem nas classes estruturais abaixo descritas. Dessa forma, se identificadas em análise pericial, devem ser reportadas como substâncias proscritas.

Juntamente com cada classe, são citadas referências científicas que embasam o efeito canabimimético das moléculas que se encaixam na descrição da estrutura e exemplos de substâncias que se enquadram na classificação proposta e que são reconhecidas como drogas de abuso em diversos países.

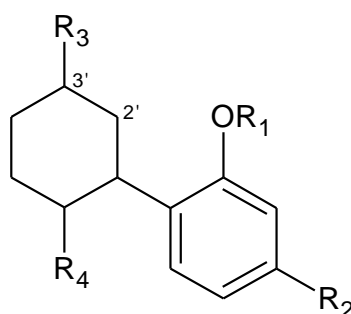
LISTA F – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL (...) LISTA F2 – SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

a) SUBSTÂNCIAS (...)

b) CLASSES ESTRUTURAIS - Ficam também sob controle desta Lista as substâncias canabimiméticas que se enquadram nas seguintes classes estruturais:

1. Qualquer substância que apresente uma estrutura 2-(ciclohexil)fenol (estrutura 1):

- 1.1 Com substituição na posição 1 do anel benzênico por um grupo (-OR1) hidroxil, alcoxi (éter) ou carboxialquil (éster);
- 1.2 Substituída na posição 5 (-R2) do anel benzênico em qualquer extensão;
- 1.3 Substituída ou não nas posições 3' (-R3) e/ou 6' (-R4) em qualquer extensão no anel ciclo-hexil;
- 1.4 Que apresente ou não uma insaturação entre as posições 2' e 3' do anel ciclohexil substituinte.



Estrutura 1

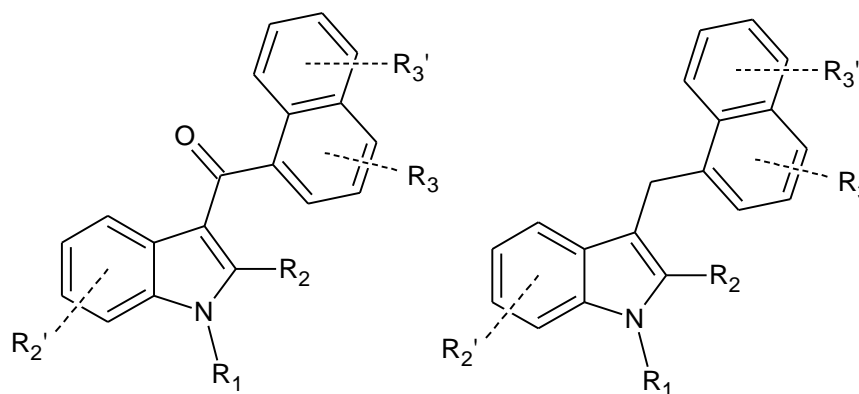
Justificativa:

Os derivados da estrutura 2-(ciclohexil) fenol ficam controlados em função da sua ação sobre os receptores canabinóides CB1 e CB2, conforme Honório e colaboradores (2006) e Howlett e colaboradores (2002), que descrevem a relação da estrutura química dos canabinóides e atividades biológicas sobre esses receptores.^{11, 15}

Representam exemplos de substâncias que se enquadram nessa classe estrutural os agonistas canabinóides não clássicos CP55940 (exemplo 1), CP55244 (exemplo 2) e CP47497 (exemplo 3), protótipos das séries AC bicíclico e ACD tricíclico (Melvin et Al. 1985; Melvin et Al. 1993).

2. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 2) ou naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metano (estrutura 3):

- 2.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);
- 2.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');
- 2.3 Se ou não substituído no anel naftoil ou no anel naftil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



Estruturas 2 e 3

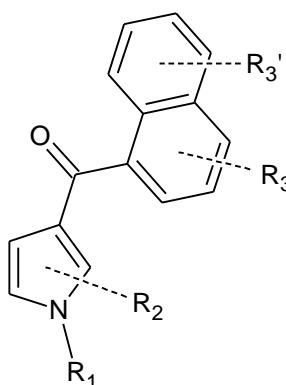
Justificativa:

Os derivados das estruturas naftalen-1-il (1H-indol-3-il)metanona e naftalen-1-il (1H-indol-3-il)metano ficam controlados em função da sua ação sobre os receptores canabinóides CB1 e CB2, conforme Huffman e colaboradores (1994 e 2003), Honório e colaboradores (2006) e Howlett e colaboradores (2002), que descrevem a relação da estrutura química dos canabinóides e atividades biológicas sobre esses receptores.^{11, 15, 16}

Representam exemplos de substâncias que se enquadram nessa classe estrutural os canabinóides aminoalquilindóis agonistas CB1 (AM-281 e AM-2201) e agonistas CB2 (JWH-051 e JWH-122). Para a estrutura 3-(1-naftilmetano)indol temos como exemplo o JWH-185, JWH-192, JWH-194, JWH-196, JWH-197.

3. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-pirrol-3-il)metanona (estrutura 4):

- 3.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel pirrol (-R1);
- 3.2 Substituída ou não no anel pirrol em qualquer extensão (-R2);
- 3.3 Substituída ou não no anel naftoil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



Estrutura 4

Justificativa:

Conforme Howlett e colaboradores (2002) a atividade agonista de receptor canabinóide das substâncias com estrutura aminoalquilindol é mantida quando o substituinte aminoalquil é substituído por cadeias de N-alkil simples (Huffman et al., 1994)

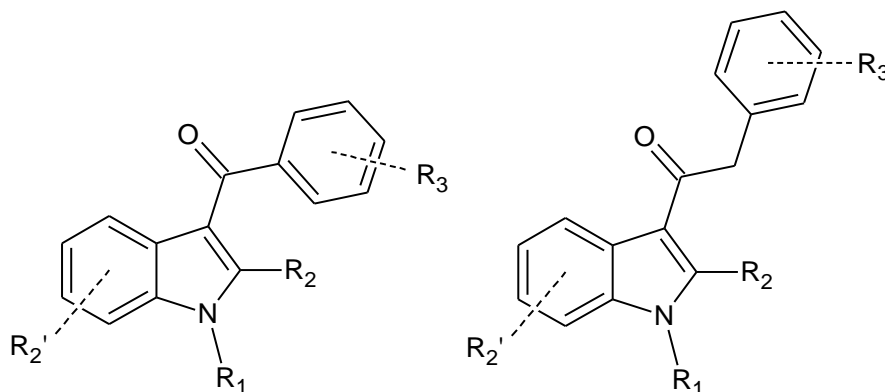
ou quando o núcleo de indol é substituído por um anel de pirrol (Lainton et al. , 1995;. Wiley et al, 1998) ou um anel de indeno (Kumar et al, 1995).^{11, 17} Um exemplo de estrutura que se enquadra nesta definição é WIN-55212-2.

4. Qualquer substância que apresente uma estrutura fenil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 5) ou fenil(1H-indol-3-il)etanona (estrutura 6):

4.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

4.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

4.3 Se ou não substituído no anel fenil em qualquer extensão (-R3).



Estruturas 5 e 6

Justificativa:

As substâncias fenil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 5) e fenil(1H-indol-3-il)etanona ficam controladas por serem uma nova classe de indóis canabimiméticos que demonstram afinidade para os receptores de canabinóides CB1 e CB2, conforme demonstram Huffman e colaboradores (2005).¹⁸

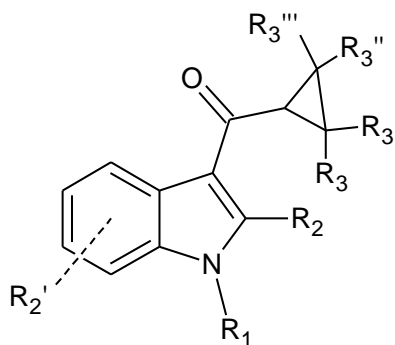
São exemplos de substâncias que se enquadram na estrutura fenil(1H-indol-3-il)metanona: AM-694, AM-2233, WIN 48,098. São exemplos de substâncias que se enquadram na estrutura fenil(1H-indol-3-il)etanona: JWH-250, JWH-201, JWH-203, JWH-251, JWH-302.

5. Qualquer substância que apresente uma estrutura ciclopropil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 7):

5.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

5.2 Substituída ou não no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

5.3 Substituída ou não no anel ciclopropil em qualquer extensão (-R3).



Estrutura 7

Justificativa:

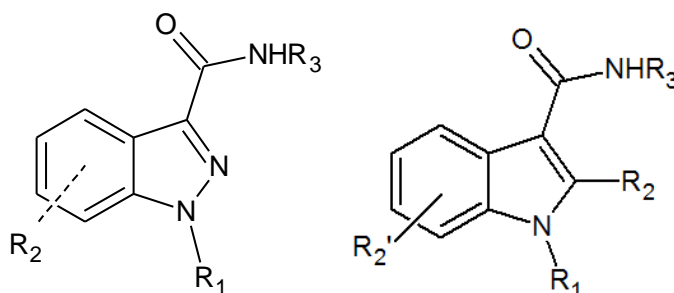
Os derivados da estrutura ciclopropil(1H-indol-3-il)metanona ficam controlados em função da sua ação sobre os receptores canabinóides CB1 e CB2, conforme Howlett e colaboradores (2002), Huffman (1994) e Raipán e colaboradores (2014), que descrevem a relação da estrutura química dos canabinóides e atividades biológicas sobre esses receptores.^{11, 19, 20} São exemplos de substâncias que representam essa classe o UR-144 e XLR-11.

6. Qualquer substância que apresente uma estrutura 1H-indazol-3-carboxamida (estrutura 8) ou 1H-indol-3-carboxamida (estrutura 9):

6.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indazol ou indol (-R1);

6.2 Substituída ou não no anel indazol (-R2) ou indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;

6.3 Substituída ou não no grupo carboxamida em qualquer extensão (-R3).



Estruturas 8 e 9

Justificativa:

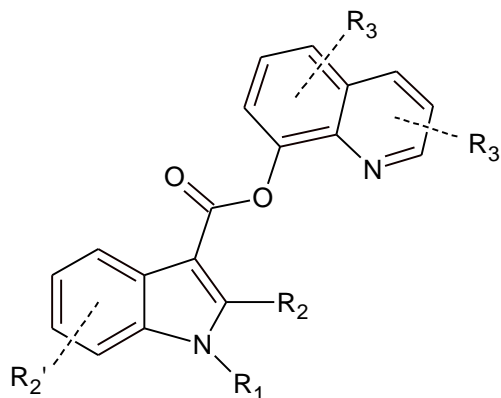
Substâncias de estrutura 1H-indol-3-carboxamida e 1H-indazol-3-carboxamida já foram identificadas em produtos ilegais e estudos demonstram seus efeitos canabimiméticos, conforme Banister e colaboradores (2013), Uchiyama e colaboradores (2013), Qian e colaboradores (2016), Mahmoud e colaboradores (2013).^{21, 22, 23, 24} São exemplos de substâncias que apresentam tais estruturas: Apinaca, AB-Fubinaca, 5F-apinaca.

7. Qualquer substância que apresente uma estrutura quinolin-8-il 1H-indol-3-carboxilato (estrutura 10):

7.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

7.2 Substituída ou não no anel indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;

7.3 Substituída ou não no anel quinolil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



Estrutura 10

Justificativa:

Substâncias de estrutura quinolin-8-il 1H-indol-3-carboxilato já foram identificadas em produtos ilegais e estudos demonstram seus efeitos canabimiméticos, conforme Uchiyama e colaboradores (2013).²⁵ São exemplos de substâncias que representam essa estrutura: PB-22 e 5F-PB22.

IV. SUBSTÂNCIAS EXCLUÍDAS DO CONTROLE DA LISTA F2, A PARTIR DA RDC Nº 79, DE 23 DE MAIO DE 2016

A inclusão de adendos na Lista “F2” se faz necessária para excetuar substâncias que possam se enquadrar nas descrições acima, mas que já constam em outra Lista do Anexo I e para excetuar os isômeros dos canabinóides dos grupos de controle, conforme proposta abaixo:

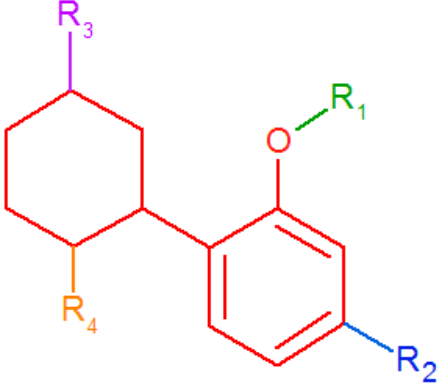
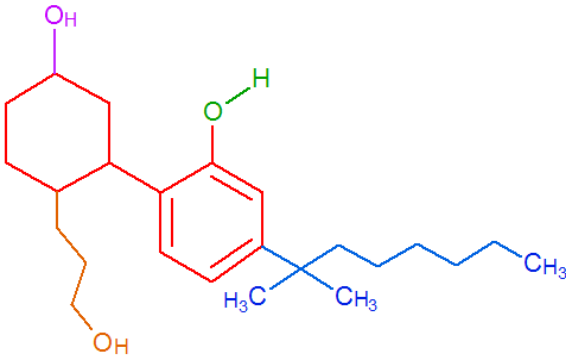
7) excetua-se dos controles desta lista os isômeros das substâncias que possam ser classificadas no item “b”.

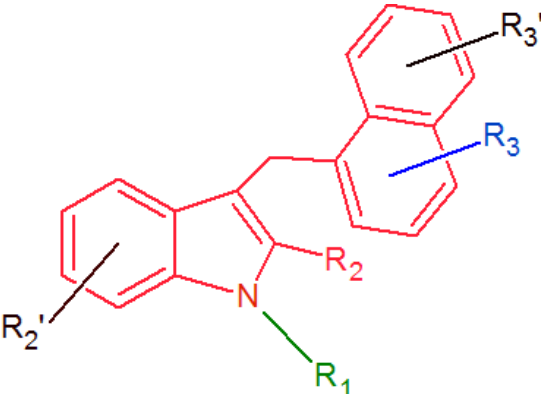
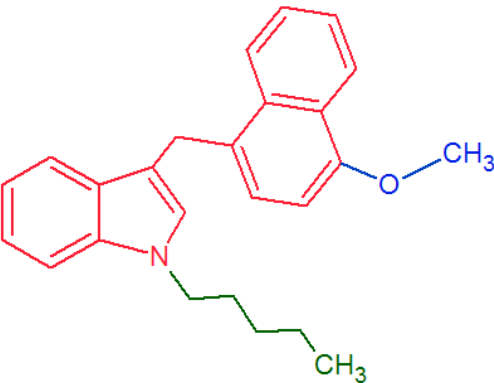
8) ficam excluídas dos controles desta lista, quaisquer substâncias que possam ser classificadas no item “b”, mas que estejam expressamente descritas em outra lista desta Resolução.

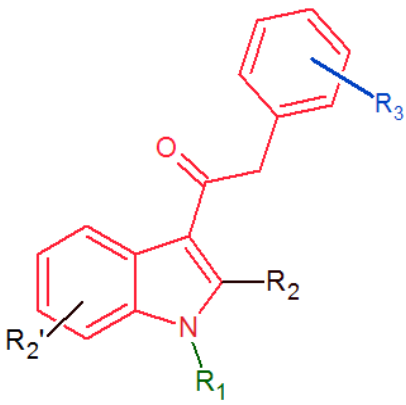
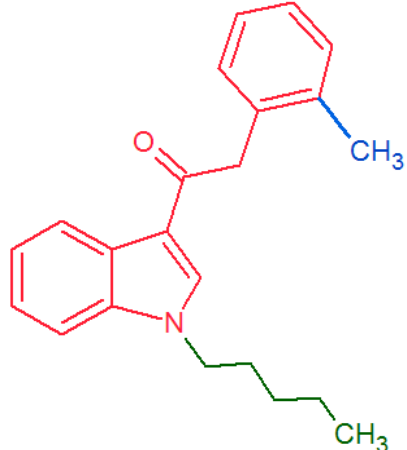
V. EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA METODOLOGIA

Segue exemplos de substâncias canabimiméticas proscritas por se enquadrarem nas classes estruturais descritas no item b da Lista F2 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Outros exemplos podem ser encontrados no Anexo I deste documento.

<p>Estrutura descrita no item 1 2-(ciclohexil)fenol</p>	<p>CP 55940 -OR1: hidroxil -R2: 1,1-dimetil heptano -R3: hidroxil -R4: propanol</p>
 <p>A skeletal structure of 2-(cyclohexyl)phenol. The cyclohexane ring is shown in red. It has a purple substituent R₃ at the top position and an orange substituent R₄ at the bottom position. The cyclohexane ring is attached to a benzene ring at the 2-position. The benzene ring has a green substituent R₁ at the 1-position and a blue substituent R₂ at the 4-position.</p>	 <p>A detailed skeletal structure of CP 55940. It features a cyclohexane ring with a purple hydroxyl group (-OH) at the top position and an orange propanol chain (-CH₂-CH₂-OH) at the bottom position. The cyclohexane ring is attached to a benzene ring at the 2-position. The benzene ring has a green hydroxyl group (-OH) at the 1-position, a blue 1,1-dimethylheptano group (-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) at the 4-position, and a blue methyl group (-CH₃) at the 3-position.</p>

<p>Estrutura descrita no item 2 naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metano</p>	<p>JWH-185 - R1: pentil -R3: alcoxi</p>
 <p>A skeletal structure of naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metano. The structure consists of a naphthalene ring system (two fused benzene rings) and an indole ring system (a benzene ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom). The naphthalene ring has a black substituent R₂' at the 1-position and a blue substituent R₃ at the 3-position. The indole ring has a green substituent R₁ at the 3-position and a black substituent R₃' at the 1-position. The two ring systems are connected by a methylene bridge (-CH₂-).</p>	 <p>A detailed skeletal structure of JWH-185. It features a naphthalene ring system with a black pentyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) at the 1-position and a blue methoxy group (-O-CH₃) at the 3-position. The naphthalene ring is connected to an indole ring system at the 3-position. The indole ring has a green pentyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) at the 1-position.</p>

<p>Estrutura descrita no item 4 fenil(1H-indol-3-il)etanona</p>	<p>JWH-251 - R1: pentil -R3: metil</p>
	

Referências:

1. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). What are NPS? Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
2. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). World Drug Report 2015. Disponível em: <http://www.unodc.org/wdr2015/>
3. Observatório Europeu de Monitoramento de Drogas e Toxicodependência (EMCDDA). EU Drug Markets Report. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/start/2016/drug-markets#pane0>.
4. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). Legal responses. Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS/LegalResponses>. Acesso em 25 de janeiro de 2016.
5. Kikura-Hanajiri Et al. Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dta.1584/abstract;jsessionid=FE12C003E365668631E288A447BA85AB.f03t01>. Acesso em 25 de janeiro de 2016.
6. United Kingdom New Psychoactive Substances Review Report of the Expert Panel. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/368583/NPSexpertReviewPanelReport.pdf
7. USA Controlled Drugs and Substances Act. Disponível em: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/ucm148726.htm>
8. Canada Controlled Drugs and Substances Act. Disponível em: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/page-1.html>

9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids in Europe. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>. Acesso em 15 de janeiro de 2016.
10. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). Synthetic cannabinoids in herbal products. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf. Acesso em 15 de janeiro de 2016
11. Howlett Et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors Disponível em: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/54/2/161.full>. Acesso em 20 de janeiro de 2016.
12. Takur Et al. CB1 Cannabinoid Receptor Ligands. Disponível em: <https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/Vespiary/talk/files/153-CB1-Cannabinoid-receptor-ligands12ce65.pdf>. Acesso em 20 de janeiro de 2016.
13. Conselho Britânico Consultivo sobre o Abuso de Drogas (ACMD), ACMD report on the major cannabinoid agonists. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119149/acmd-report-agonists.pdf
14. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), Recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonists. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_EN_G.pdf
15. Honório Et al. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000200024. Acesso em 25 de janeiro de 2016.
16. Huffman Et al. 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptor. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089602004510>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
17. Huffman J. W. Cannabimimetic: Indoles, pirroles and indenes. Structure-activity relationships and receptor interactions. Disponível em: https://ewsd.wiv-isp.be/Publications%20on%20new%20psychoactive%20substances/JWH-251/Huffman_2009_The%20CB%20receptors.pdf . Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
18. Huffman Et al. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. Disponível em: <https://ewsd.wiv-isp.be/Publications%20on%20new%20psychoactive%20substances/JWH-251/1-Pentyl-3-phenylacetylindoles-a%20new%20class%20of%20cannabimimetic%20indoles.pdf>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
19. Raipán Et al. 3D-QSAR/CoMFA-Based Structure-Affinity/Selectivity Relationships of Aminoalkylindoles in the Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/3/2842/htm>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.
20. Huffman J. W.; Dai D. Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles. Disponível em: <http://mishmashblue.tripod.com/29.pdf>. Acesso em 11 de fevereiro de 2016.

21. Mahmoud Et al. Structure-Activity Relationship Study of Indole-2-carboxamides Identifies a Potent Allosteric Modulator for the Cannabinoid Receptor 1 (CB1). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880629/>. Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
22. Banister Et al. The Synthesis and Pharmacological Evaluation of Adamantane-Derived Indoles: Cannabimimetic Drugs of Abuse. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715837/>. Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
23. Uchiyama Et al. New cannabimimetic indazole derivatives, N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA) identified as designer drugs in illegal products. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11419-012-0171-4?LI=true>. Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
24. Kian Et al. Four types of cannabimimetic indazole and indole derivatives, ADB-BINACA, AB-FUBICA, ADB-FUBICA, and AB-BICA, identified as new psychoactive substances. Disponível em: http://download.springer.com/static/pdf/467/art%253A10.1007%252Fs11419-015-0297-2.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs11419-015-0297-2&token2=exp=1455357423~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F467%2Fart%25253A10.1007%25252Fs11419-015-0297-2.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs11419-015-0297-2*~hmac=40ca5ead0875a0bc873a8b8a450bf615f5b900fb47c33e2eed2231d51a90b74c Acesso em 12 de fevereiro de 2016.
25. Uchiyama Et al. Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative α -PVT and an opioid receptor agonist AH-79. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/257682063_Two_new-type_cannabimimetic_quinolinyl_carboxylates_QUPIC_and_QUCHIC_two_new_cannabimimetic_carboxamide_derivatives_ADB-FUBINACA_and_ADBICA_and_five_synthetic_cannabinoids_detected_with_a_thiophene_de. Acesso em 12 de fevereiro de 2016.

ANEXO I

EXEMPLOS DE SUBSTÂNCIAS QUE SE ENQUADRAM NAS CLASSES ESTRUTURAIS PROSCRITAS DO GRUPO CANABINOIDES SINTÉTICOS

(ROL MERAMENTE EXEMPLIFICATIVO)

Com a publicação da RDC nº 79, de 23 de maio de 2016, ficam incluídas na Lista F2 da Portaria SVS/MS nº 344/1998 e, portanto, proscritas no Brasil, as substâncias canabimiméticas que se enquadrem nas classes estruturais abaixo descritas. Dessa forma, se identificadas em análise pericial, devem ser reportadas como substâncias proscritas.

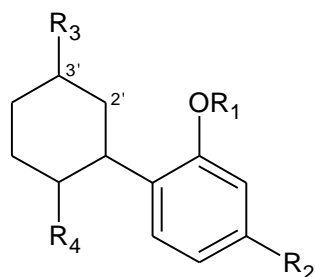
Este anexo traz exemplos de aplicação da metodologia para identificação de substâncias canabimiméticas proscritas. Trata-se de rol meramente exemplificativo. Quaisquer outras moléculas que se enquadrarem nas descrições abaixo são consideradas proscritas no Brasil.

LISTA F – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL (...) LISTA F2 – SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

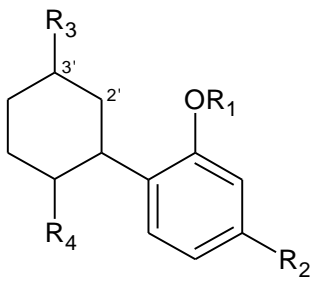
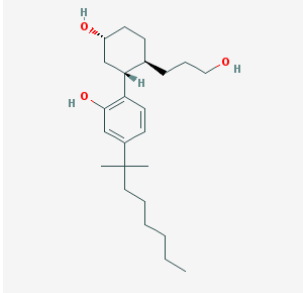
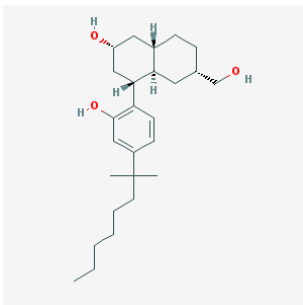
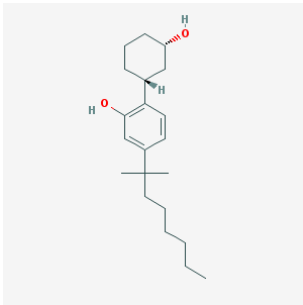
- a) SUBSTÂNCIAS (...)
- b) CLASSES ESTRUTURAIS - Ficam também sob controle desta Lista as substâncias canabimiméticas que se enquadram nas seguintes classes estruturais:

1. Qualquer substância que apresente uma estrutura 2-(ciclohexil)fenol (estrutura 1):

- 1.1 Com substituição na posição 1 do anel benzênico por um grupo (–OR₁) hidroxil, alcoxi (éter) ou carboxialquil (éster);
- 1.2 Substituída na posição 5 (–R₂) do anel benzênico em qualquer extensão;
- 1.3 Substituída ou não nas posições 3' (–R₃) e/ou 6' (–R₄) em qualquer extensão no anel ciclo-hexil;
- 1.4 Que apresente ou não uma insaturação entre as posições 2' e 3' do anel ciclohexil substituinte.



Estrutura 1

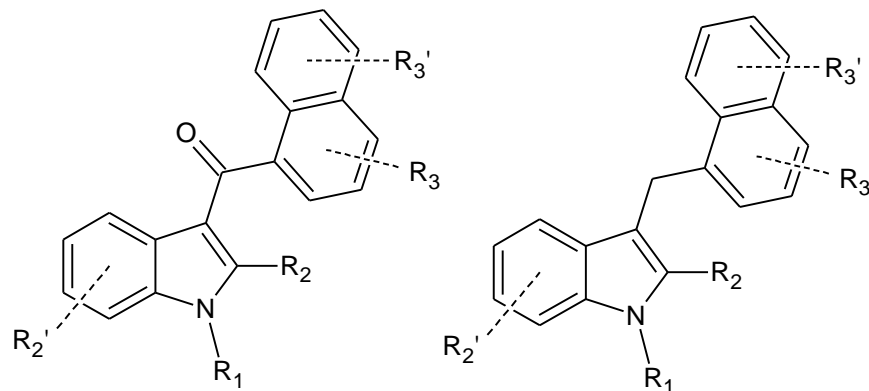
Classe estrutural descrita no item 1	Exemplos
 <p data-bbox="430 996 574 1030">Estrutura 1</p>	 <p data-bbox="1021 593 1149 627">CP55940</p>
	 <p data-bbox="1021 985 1149 1019">CP55244</p>
	 <p data-bbox="1021 1377 1149 1411">CP47497</p>

2. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 2) ou naftalen-1-il(1H-indol-3-il)metano (estrutura 3):

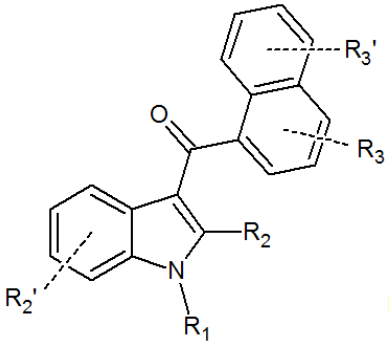
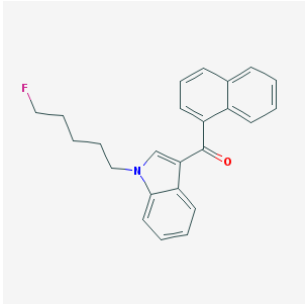
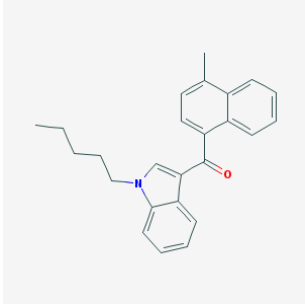
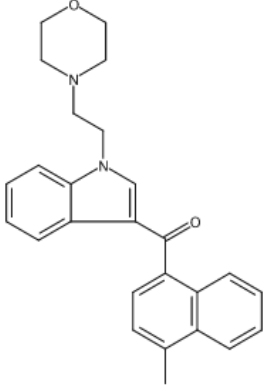
2.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

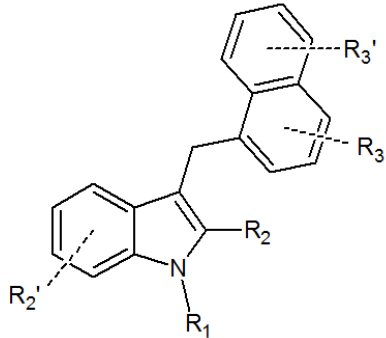
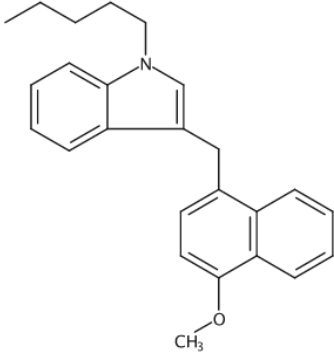
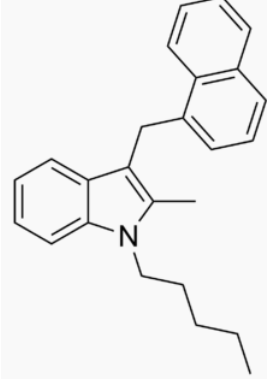
2.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

2.3 Se ou não substituído no anel naftoil ou no anel naftil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



Estruturas 2 e 3

Classes estruturais descritas no item 2	Exemplos
 <p data-bbox="427 907 574 952">Estrutura 2</p>	 <p data-bbox="1018 593 1141 638">AM-2201</p>
	 <p data-bbox="1018 983 1141 1028">JWH-122</p>
	 <p data-bbox="1018 1480 1141 1525">JWH-193</p>

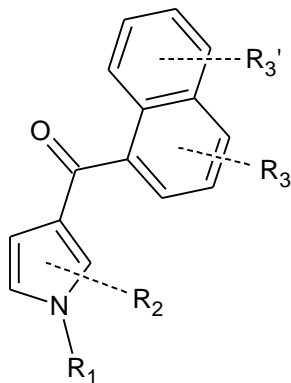
Classes estruturais descritas no item 2	Exemplo
 <p data-bbox="427 884 574 918">Estrutura 3</p>	 <p data-bbox="1013 660 1149 694">JWH-185</p>  <p data-bbox="1013 1120 1149 1153">JWH-196</p>

3. Qualquer substância que apresente uma estrutura naftalen-1-il(1H-pirrol-3-il)metanona (estrutura 4):

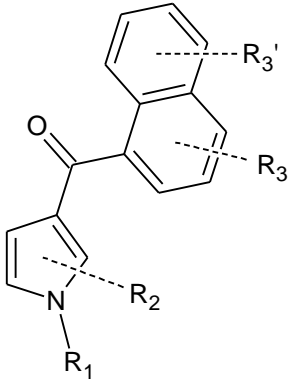
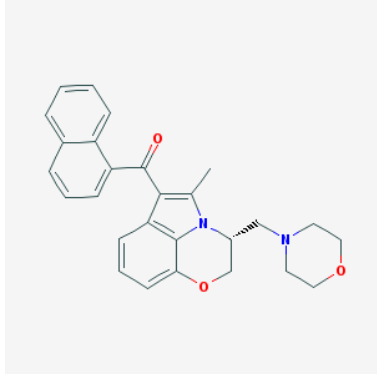
3.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel pirrol (-R1);

3.2 Substituída ou não no anel pirrol em qualquer extensão (-R2);

3.3 Substituída ou não no anel naftoil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



Estrutura 4

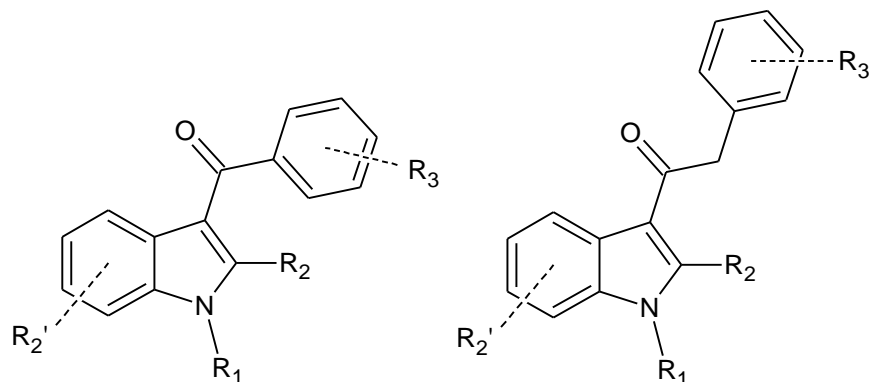
Classes estruturais descritas no item 3	Exemplo
 <p data-bbox="427 1444 574 1478">Estrutura 4</p>	 <p data-bbox="986 1433 1173 1467">WIN-55212-2</p>

4. Qualquer substância que apresente uma estrutura fenil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 5) ou fenil(1H-indol-3-il)etanona (estrutura 6):

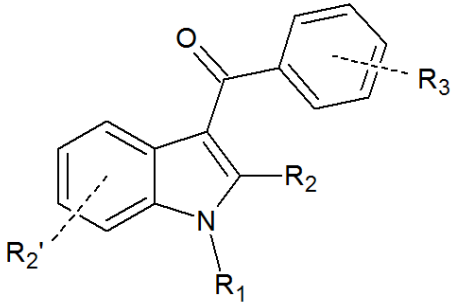
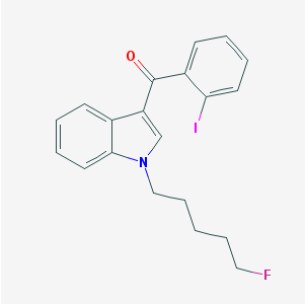
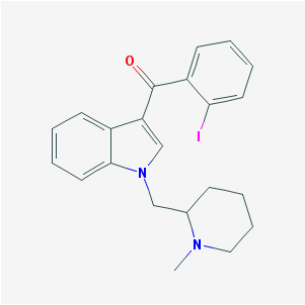
4.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

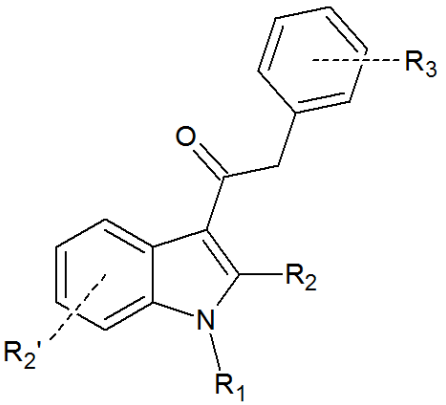
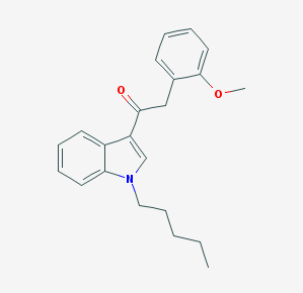
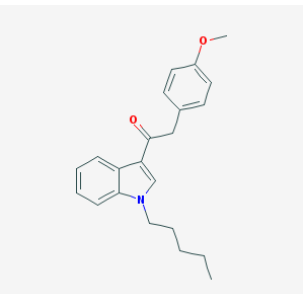
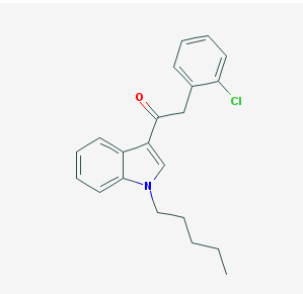
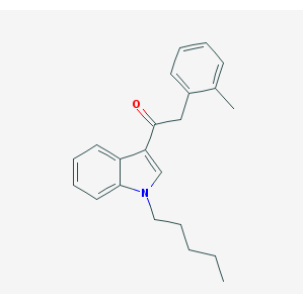
4.2 Se ou não substituído no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

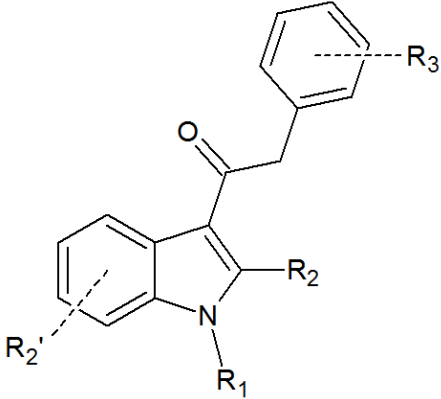
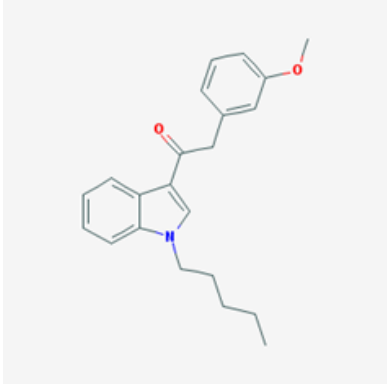
4.3 Se ou não substituído no anel fenil em qualquer extensão (-R3).



Estruturas 5 e 6

Classes estruturais descritas no item 4	Exemplos
 <p data-bbox="469 1563 612 1597">Estrutura 5</p>	 <p data-bbox="1043 1357 1155 1391">AM-694</p>
	 <p data-bbox="1043 1747 1155 1780">AM-223</p>

Classes estruturais descritas no item 4	Exemplos
 <p data-bbox="462 1243 606 1288">Estrutura 6</p>	 <p data-bbox="1029 593 1173 638">JWH-250</p>
	 <p data-bbox="1029 974 1173 1019">JWH-201</p>
	 <p data-bbox="1029 1366 1173 1411">JWH-203</p>
	 <p data-bbox="1029 1758 1173 1803">JWH-251</p>

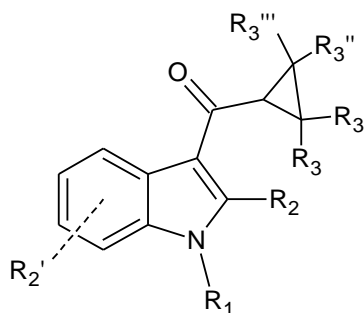
Classes estruturais descritas no item 4	Exemplos
 <p data-bbox="427 719 576 748">Estrutura 6</p>	 <p data-bbox="1018 730 1147 759">JWH-302</p>

5. Qualquer substância que apresente uma estrutura ciclopropil(1H-indol-3-il)metanona (estrutura 7):

5.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

5.2 Substituída ou não no anel indol em qualquer extensão (-R2 e -R2');

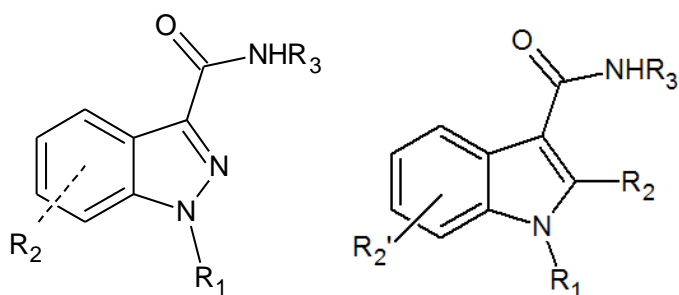
5.3 Substituída ou não no anel ciclopropil em qualquer extensão (-R3).



Estrutura 7

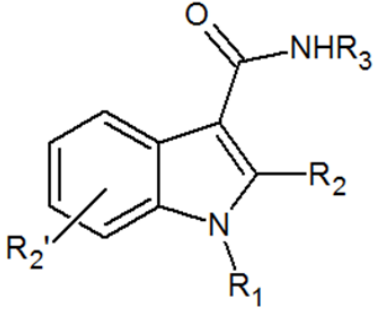
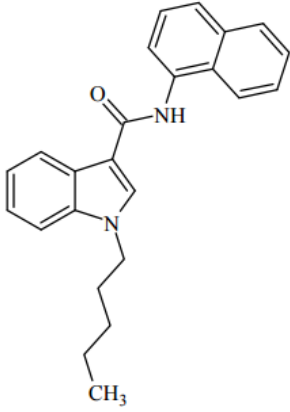
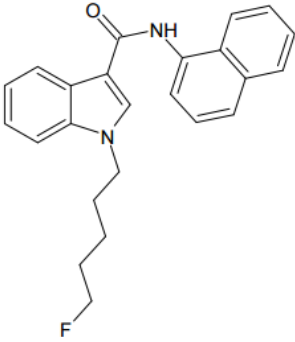
Classes estruturais descritas no item 5	Exemplos
<p data-bbox="470 1541 614 1574">Estrutura 7</p>	<p data-bbox="1045 1276 1157 1310">UR-144</p>
	<p data-bbox="1045 1720 1157 1753">XLR-11</p>

6. Qualquer substância que apresente uma estrutura 1H-indazol-3-carboxamida (estrutura 8) ou 1H-indol-3-carboxamida (estrutura 9):
- 6.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indazol ou indol (-R1);
 - 6.2 Substituída ou não no anel indazol (-R2) ou indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;
 - 6.3 Substituída ou não no grupo carboxamida em qualquer extensão (-R3).



Estruturas 8 e 9

Classes estruturais descritas no item 6	Exemplos
<div data-bbox="319 560 686 963" data-label="Chemical-Block"> <p data-bbox="427 922 574 958">Estrutura 8</p> </div>	<div data-bbox="925 268 1228 571" data-label="Chemical-Block"> <p data-bbox="1024 593 1136 629">Apinaca</p> </div> <div data-bbox="925 660 1228 963" data-label="Chemical-Block"> <p data-bbox="992 981 1168 1016">AB-Fubinaca</p> </div> <div data-bbox="925 1041 1228 1344" data-label="Chemical-Block"> <p data-bbox="1008 1366 1152 1402">5F-apinaca</p> </div>

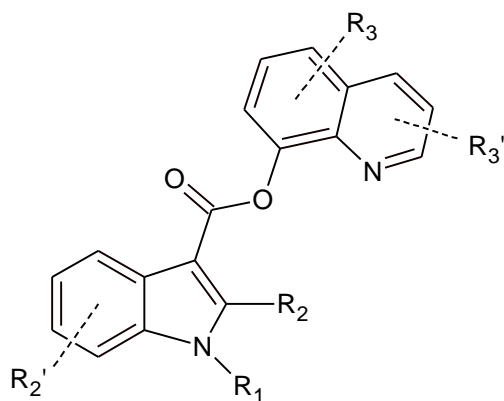
Classes estruturais descritas no item 6	Exemplos
 <p data-bbox="427 920 576 954">Estrutura 9</p>	 <p data-bbox="1031 707 1129 741">MN-24</p>
	 <p data-bbox="951 1211 1214 1245">5-FLUORO-MN-24</p>

7. Qualquer substância que apresente uma estrutura quinolin-8-il 1H-indol-3-carboxilato (estrutura 10):

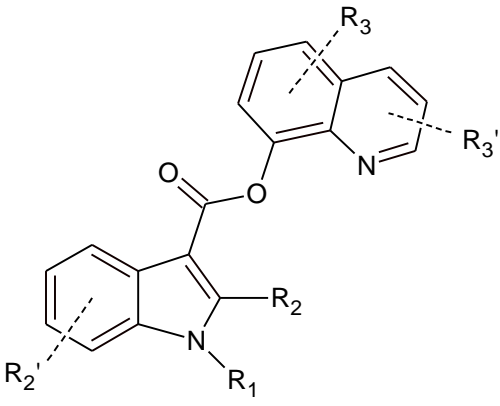
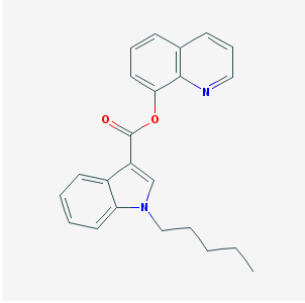
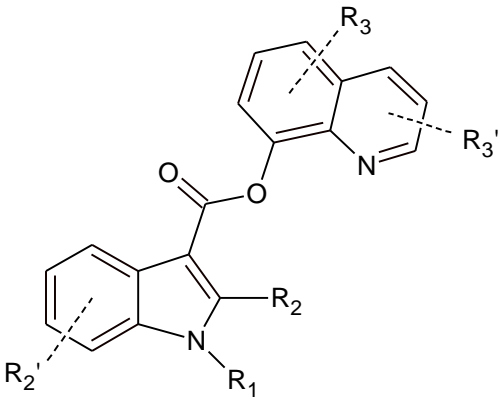
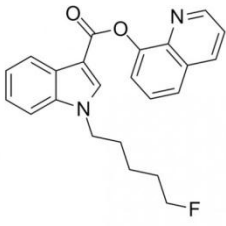
7.1 Substituída no átomo de nitrogênio do anel indol (-R1);

7.2 Substituída ou não no anel indol (-R2 e -R2') em qualquer extensão;

7.3 Substituída ou não no anel quinolil em qualquer extensão (-R3 e -R3').



Estrutura 10

Classes estruturais descritas no item 7	Exemplos
 <p data-bbox="421 1637 584 1671">Estrutura 10</p>	 <p data-bbox="1038 1417 1123 1451">PB-22</p>
 <p data-bbox="421 1637 584 1671">Estrutura 10</p>	 <p data-bbox="1023 1809 1139 1843">5F-PB22</p>