



ORIGINAL ARTICLE

OPEN ACCESS

Determination of Medicinal Impurities of Exposed Heroin using Gas Chromatography

Tahmineh Baheri¹ PhD, Samad Shokoohi Rad¹ PhD, Mahdi Khoshnood² PhD, Ali Kargar³ PhD

¹ Anti-Narcotics Department, Faculty of Information and criminal investigation Sciences and Techniques, Amin Police University, Tehran, Iran.

² Anti-Narcotics Police Laboratory, Police Headquarters of the Islamic Republic, Tehran, Iran.

³ Division of Toxicology, Department of Comparative Bioscience, Faculty of Veterinary medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

ABSTRACT

AIMS: Determining the chemical profile plays a fundamental role in identifying the medicinal impurities of heroin and investigating the harmful effects of its abuse. The purpose of this research was to identify the medicinal impurities of exposed heroin using the techniques of gas chromatography with flame ionization detector (GC-FID) and mass spectrometry (GC-MS) and to compare and investigate the changes in heroin impurities in the past few years.

MATERIALS AND METHODS: The current research is analytical-applied. The statistical population of the research included 440 seized heroin samples nationwide, and the samples were analyzed in the reference laboratory for the analysis of narcotics and psychotropic substances by the police in 2023. To determine the profile of heroin samples, 5 mg of each heroin powder sample was dissolved in one milliliter of ethanol and chloroform (1:1) solution containing 0.3 mg of docosane external standard, with the help of an ultrasonic device, and to identify drug impurities in heroin by GC-MS and GC-FID devices were injected.

FINDINGS: The drugs acetaminophen, caffeine, dextromethorphan, diazepam, phenobarbital, lidocaine, clotrimazole, and phenolphthalein were present as impurities in the exposed heroin samples. Caffeine, acetaminophen, and dextromethorphan were added in high amounts to increase the amount, and diazepam, phenobarbital, lidocaine, and clotrimazole were added in small amounts to increase the effects of heroin. In 440 examined samples, 75% of the samples had caffeine, 41% acetaminophen, and 28% dextromethorphan, 5% of the samples had other drugs and 25% of the samples had no drug impurities.

CONCLUSION: The drug profile of exposed heroin shows that marketed heroin has numerous drug additives and their type and frequency are changing. Caffeine, acetaminophen, and dextromethorphan are the most important heroin additives that are added to increase the effects and quantity. The addition of these drugs to open heroin has an increasing trend. Tramadol, bipyridine, pheniramine, chloroquine, and clonazepam, which were added to heroin in 2006 and 2007, have been removed from the composition of heroin since 2013 and replaced by clotrimazole, diazepam, phenolphthalein, and lidocaine. Despite reports of the presence of xylazine, fentanyl, olanzapine, sertraline, and trimethoprim in the composition of open heroin in other countries, the desired medicinal substances were not found in open heroin in the country.

KEYWORDS: Heroin; Drug Impurity; Drug Poisoning.

How to cite this article:

Baheri T, Shokoohi Rad S, Khoshnood M, Kargar A. *Determination of Medicinal Impurities of Exposed Heroin using Gas Chromatography.* J Police Med. 2024;13(1):e7.

*Correspondence:

Address: Faculty of Information and criminal investigation Sciences and Techniques, Amin Police University, The Beginning of Shahid Kharazi Highway, The End of Shahid Hemet Gharb Highway, Tehran, Iran, Postal code: 1498619991
Mail: Chemo1446@gmail.com

Article History:

Received: 15/01/2024
Accepted: 25/06/2024
ePublished: 03/07/2024

INTRODUCTION

Despite the production and sale of all kinds of synthetic drugs, heroin is still common among consumers as a semi-synthetic drug, and more than 75% of the papaver cultivated in the world is used for the production of heroin. The United Nations Office on Drugs and Crime has reported the amount of heroin produced in 2022 to be at least 509 tons [1]. Heroin is the most destructive common drug in the world and has the highest number of deaths due to the spread of hepatitis C, AIDS, and overdose due to injection [2]. Heroin addiction is still one of the primary factors in examining the social problems of societies [3]. Differences in papaver cultivation conditions, morphine extraction and heroin production process, and the addition of different medicinal substances by heroin producers and sellers, have caused the chemical profile of seized heroin to be different. Examining the percentage of purity and impurities in the supplied heroin plays an essential role in treatment programs and dealing with its adverse effects on addicts and overdose by consumers [4]. Isolation, identification, and measurement of alkaloids and other medicinal and non-medicinal impurities in seized heroin samples is called heroin chemical profiling [6]. The ability to evaporate the chemical and medicinal compounds in heroin samples has caused gas chromatography techniques to be the most common method in determining the chemical profile of heroin [7]. The high ability to separate the chemical and medicinal compounds in heroin, as well as the sensitivity and reliability of the gas chromatography method, makes these methods acceptable among researchers [8, 9].

Until now, various methods have been used to determine the drug profile of heroin using gas chromatography. In general, the determination of the drug profile of heroin using gas chromatography technique, without derivatization of heroin, as well as derivatized heroin, has been used along with an external standard. Also, the presence or absence of an external standard in the process of heroin analysis has been reported [10].

Gloger and *Neumann* in 1983 used the gas chromatography method with the n-Tetracosane external standard without using a derivative of heroin samples with a concentration of half mg/ml in a mixture of chloroform, ethanol, and isopropyl alcohol solvents with ratios of 1:1:8 to determine the profile of confiscated heroin samples [11]. *Banfield et al.*, in 1988, reported the determination of the chemical profile of heroin without the use of derivatizer and internal standard from gas chromatography and solubilization of solid samples of heroin with a concentration of 3 to 5

mg/ml in a mixture of 1:9 N-N-dimethylformamide and ethanol. [12]. In 1992, in research, *Neumann* used gas chromatography with N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoroacetamide derivative and n-Tetracosane internal standard and a 5:1 mixture of chloroform and pyridine solvents to determine the profile of heroin samples [13]. In 2005, *Esseiva et al* used a 5:1 mixture of chloroform and pyridine solvents to dissolve 8 mg of seized heroin samples and the external standard of henocosan at a concentration of 1 mg/ml and the MSTFA derivative [14].

In 2012, Mrs. *Maryam Akhgari et al* use determined the chemical profile of 85 unmasked heroin samples in the city of Tehran in the Forensic Medicine Organization in cooperation with the University of Tehran. In that research, a gas chromatography technique with a mass spectrometer detector was used [15]. *Pol Quintana et al* in 2016, using gas chromatography with a mass spectrometer, have shown that fentanyl and fentanyl are added to heroin as impurities [16]. In 2017, *Svetla Slavova et al* reported an additive increase in heroin with fentanyl and other synthetic drugs [17]. *Daniel Ciccarone et al* concluded in 2017 that Massachusetts heroin has a new appearance and is widely adulterated with fentanyl [18]. In 2019, *Steinet al* concluded that 69.2% of heroin that year contained fentanyl [19]. A 2023 study by *Jenny Wei et al* concluded that xylazine was found as an additive in more than 90 percent of illicit drug samples tested in Philadelphia. Also, it has been detected in the drug supply of 48 states across the United States of America [20]. Also, *Jewell Johnson et al* have observed in a study that since fentanyl has largely replaced heroin in Philadelphia, xylazine is increasingly found in combination with fentanyl and in some cases added as an additive to heroin [21]. *Indorato et al*, by publishing an article, has shown how by determining the chemical profile of heroin, the cause of death of eight heroin users was identified [5]. In a 2023 study, *Rabin Debnath et al* showed that the addition of xylazine to heroin increased the user's mortality [22].

According to the previous research in the country and determination of the chemical profile of heroin discovered in different countries in the last few years, which have reported the dangerous drugs fentanyl and xylazine as the most important impurities in the chemical profile of heroin; Due to the importance of identifying the drug impurities of heroin discovered in the country in the treatment of addiction and the side effects of heroin abuse, it is necessary to determine the chemical profile of recently discovered heroin in the country. As a result, this research aimed to determine the chemical profile of seized heroin

samples to determine the drug impurities in the heroin samples discovered in the country during 2020 and 2021 and to compare this impurity with the past few years.

MATERIALS & METHODS

In this analytical and applied research, 440 samples of uncovered heroin were examined in the reference laboratory for the analysis of narcotics and psychotropic substances of the Faraja Anti-Narcotics Police in 2023. To determine the profile of heroin samples, 5 mg of each heroin powder sample was dissolved in one milliliter of ethanol and chloroform (1:1) solution containing 0.3 mg of docosane external standard with the help of an ultrasonic device and sent to GC-MS and GC-FID devices.

Gas chromatography conditions were the same for both mass spectrometer and flame ionization detectors, and in optimal conditions, one microliter of heroin sample solution prepared with 1:40 split, injection site temperature 300°C, HP5 capillary chromatography column with nitrogen/helium 5 carrier gas flow 1/ml/min was injected with a temperature program (after 1 minute at a rate of 20°C/min, the temperature of the oven increased from 100 to 300°C and remained at that temperature for 4 minutes). Under these conditions, the drug impurities of heroin were identified with a mass spectrometer detector, and their relative inhibition time compared to docosane was determined. It should be noted that in identifying the mentioned compounds, the comparison of their mass spectrum with the standard mass spectrum of each material in the NIST library was used. In the following, after finding the relative inhibition time of impurities, GC-FID and the relative inhibition time of all the compounds in 440 exposed heroin samples were identified. The relative inhibition time of the compounds is given in Table 1. It should be mentioned that to eliminate undetermined errors in calculating the inhibition time of compounds,

in the preparation of heroin samples, the external standard of docosane was added to all of them, and the area under the peak of docosane was used to normalize the area under the peak and remove the undetermined error.

Ethical permission: All confidential and ethical issues were considered in this research.

FINDINGS

In 440 examined samples, 75% of the samples had caffeine, 41% acetaminophen, and 28% dextromethorphan, 5% of the samples had other drugs and 25% of the samples had no drug impurities. These additives were intentionally added to increase the amount of heroin and improve its effects. According to Table 1, the origin of the compounds in heroin included three groups of poppy plant alkaloids, diacetylmorphine reaction side products, and medicinal substances. The results of gas chromatography indicated the presence of 15 other chemical and pharmaceutical substances in addition to diacetylmorphine in heroin, whose origin was opium alkaloids, byproducts of the heroin production process from morphine and acetic anhydride, and compounds added by heroin manufacturers and sellers. The characteristics and types of impurities identified and their relative inhibition time were summarized as shown in Table 1. GC-MS chromatograms of standard samples identified in exposed heroin are shown in Figure 1.

Identified impurities include acetaminophen, meconine, caffeine, lidocaine, phenobarbital, dextromethorphan, tramadol, codeine, diazepam, clonazepam, morphine, 6-acetylcholine, 6-diacetylmorphine, acetylation, clotrimazole, chloroquine, pheniramine, papaverine, xylazine, fentanyl, phenolphthalein, were noscapine and bipyridine. On average, the relative amounts of acetaminophen, caffeine, and dextromethorphan in heroin samples were 2.8%, 0.37%, and 2.47%, respectively.

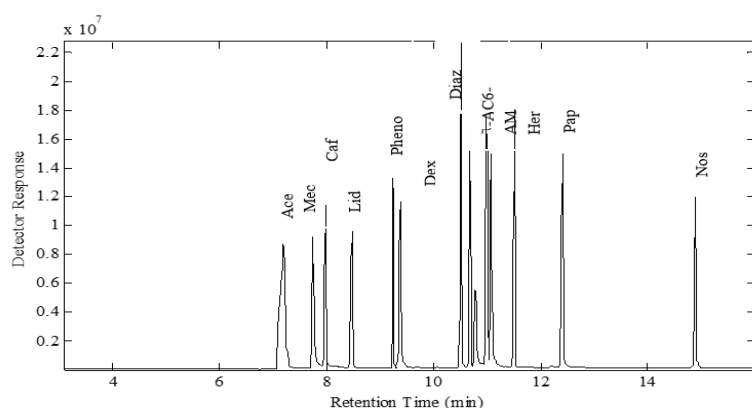


Figure 1) GCMS chromatogram of standard samples of heroin and its impurities

Determination of Medicinal Impurities of Exposed Heroin using Gas Chromatography

Table 1) Relative inhibition time and impurity type of chemical compounds present in heroin samples

Type	Acetaminophen	Mecomin	caffeine	Lidocaine	Phenobarbital	Dextromethorphan	codene	diazepam	morphine	Acetyl codene-6	Acetyl/morphine 6-	Diacetyl/morphine	Clotrimazole	papaverine	Phenolphthalein	Noscapine
Relative inhibition	-1.9	-1.75	-1.18	-0.64	-0.4	0.2	1.33	1.49	1.55	1.77	1.85	2.28	2.89	3.12	3.92	5.28
Opium alkaloid		√					√		√					√		√
Synthetic impurity										√	√					
Drug impurity	√		√	√	√	√		√					√			√

The frequency of drug impurities in exposed heroin

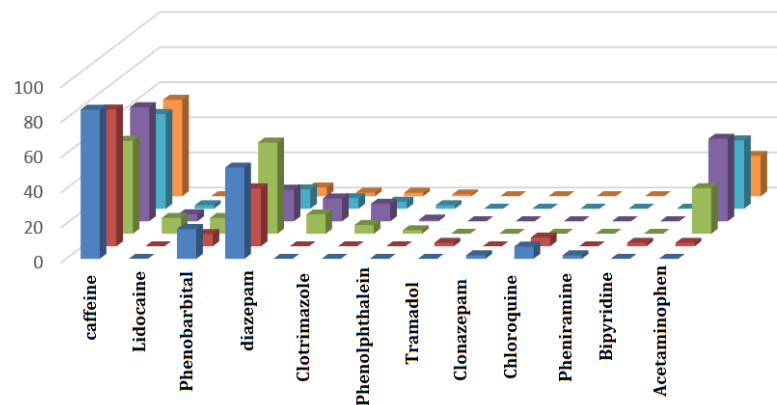


Figure 2) Frequency of acetaminophen, caffeine, lidocaine, phenobarbital, dextromethorphan, tramadol, diazepam, clonazepam, clotrimazole, chloroquine, pheniramine, phenolphthalein and bipyridine impurities in heroin in 2007, 2008, 2012, 2013, 2021, 2022.

DISCUSSION

This study aimed to identify drug impurities in exposed heroin using gas chromatography with flame ionization detector (GC-FID) and mass spectrometry (GC-MS) techniques. In this research, the impurities detected in the exposed heroin in 2021 and 2022 were according to the diagram in Figure 2. The results of the analysis of 85 heroin samples seized in 2016 and 2018 using gas chromatography with a mass spectroscopic detector by *Akhgari et al* in the country's Forensic Medicine Organization [15], as well as the results of the research project, determining the chemical profile of 296 heroin samples detected in 2012 and 2013, which was done by *Samad Ranjekesh*, are given in chart 2.

Among the identified impurities, acetaminophen, caffeine, lidocaine, phenobarbital, dextromethorphan, diazepam, clotrimazole, and phenolphthalein were synthetic drugs and were not part of opium alkaloids, and it was not possible to produce them in the heroin production process; Therefore, the mentioned drugs were deliberately added to the produced heroin. In recent years, acetaminophen, caffeine, and dextromethorphan have become more common and more important

in terms of the relative amount found in heroin samples and their abundance. Acetaminophen is added to heroin due to its analgesic effects and dextromethorphan due to its increased effects and quantity [23].

Since 2016, xylazine and fentanyl have been the most important drug impurities detected in open heroin in the United States of America and England and have been reported as the main cause of overdoses in heroin users [24]. In India, olanzapine, sertraline, and trimethoprim have been reported as the most important drug additives of seized heroin [23]. The mentioned medicinal impurities show that excessive consumption of dextromethorphan causes intoxication, disruption of the natural integration of a person's conscious function and violent behavior [25], acetaminophen, causing hepatotoxicity [26, 27], caffeine, causing restlessness, nervousness, excitement, insomnia, facial flushing, digestive system disorder, muscle contraction, and cardiac arrhythmia [28]. Xylazine, fentanyl, and benzodiazepines also significantly increase the risk of death from heroin use [29-31], and phenobarbital can lead to cognitive impairments, including memory and learning impairments [32].

61 million people who abuse opioids constitute 1.2% of the world's population, half of whom live in South and Southwest Asia [33]. Among these users, about 31 million people abuse heroin. Heroin has harmful effects such as insomnia, constipation, liver and kidney disease, lung problems, slow breathing, nausea, increased risk of blood infections such as hepatitis B, hepatitis C, and HIV when injecting heroin, and brain damage and coma or death from consumption [33]. Also, the presence of stronger opioid drug impurities such as fentanyl in the European Union's open heroin has resulted in more fatal risks in heroin users [34]. According to the report of the United Nations Office on Drugs and Crime in 2022, a significant percentage of deaths caused by the use of drugs, alcohol, and tobacco are attributed to different categories of drugs [35]. In this report, 4% of deaths were related to cannabis, 7% to amphetamine-type stimulants, 2% to painkillers and sedatives, 2% to hallucinogens, 4% to cocaine, 2% to new psychoactive substances (NPS), 77% to opioids, and 2% to drugs. These statistics show that opioids have the highest death rate due to drug abuse [35].

A comparison of the frequency of drug additives of discovered heroin showed that, in general, tramadol, bipyridine, pheniramine, chloroquine, and clonazepam were added to heroin in small amounts to improve quality in 1385 and 1386. From 1392 onwards, the combination of heroin was removed and clotrimazole, diazepam, phenolphthalein, and lidocaine were replaced. Also, the frequency of acetaminophen is very low in 1385 and 1386, and its frequency has increased significantly in 1392 to 1401. On the other hand, although the frequency of dextromethorphan drugs in 1400 and 1401 was significant in heroin samples, it decreased compared to 1385 and 1386. Combinations of xylazine and fentanyl, olanzapine, sertraline, and trimethoprim, the most important drug additives of seized heroin reported in other countries [24, 31-29], were not found in the heroin analyzed in this study. In the years 2018 and 2024 in Pakistan, impurities such as caffeine, noscapine, papaverine, dextromethorphan, acetylcholine, and phenobarbital have been added as additives to heroin [36, 37]. In a report from Malaysia in 2012, they announced that various impurities such as codeine, acetylcholine, paracetamol, caffeine, and dextromethorphan were added to heroin [38].

The limitations of this research were the lack of access to information on the chemical profile of heroin in other countries and access to more exposed heroin samples. It is suggested to investigate the addictive effects and side effects of drug impurities identified in consumers

clinically. Considering that in this research, the drug additives found in the open heroin of the country have been identified in the last few years, it is suggested to be taken into consideration by the medical staff when dealing with addicts and poisoned people and those injured due to heroin abuse.

CONCLUSION

The chemical composition of heroin seized in the country and the world is constantly changing, and depending on the conditions, traffickers add different additives to heroin to increase the amount and improve the effects. Therefore, knowing the chemical profile and medicinal impurities of heroin found in the country and the world has an effective role in first aid and treatment of poisoning and withdrawal of heroin addicts.

Clinical & Practical Tips in POLICE MEDICINE: the results of this research show that there are many drug additives in the composition of open heroin, so the complications and injuries caused by consumption and addiction in addition to heroin are affected by these drugs and the drug interactions caused by them, which ignore this. The important issue is that the treatment of side effects, addiction and therapeutic measures in poisoning caused by the abuse of this substance can face serious challenges.

Acknowledgments: We are grateful to Iran's anti-narcotics police for scientific support.

Conflict of interest: The authors hereby declare that there is no conflict of interest regarding the present study.

Authors' Contribution: Specify the role of each of the authors from among the roles (presenting the idea and design of the study, data collection, data analysis). In the end, it should be mentioned that all the authors participated in the initial writing of the article and its revision, and all accept the responsibility for the accuracy and correctness of the contents of this article by finalizing the present article.

Financial Sources: This research had no financial support.



نشریه طب انتظامی

دسترسی آزاد

مقاله اصیل

شناسایی ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه با استفاده از کروماتوگرافی گازی

تهمینه باهری¹ PhD، صمد شکوهی‌راد¹ PhD، مهدی خشنود² PhD، علی کارگر³ PhD

¹ گروه مبارزه با مواد مخدر، دانشکده علوم و فنون اطلاعات و آگاهی، دانشگاه علوم انتظامی امین، تهران، ایران.
² آزمایشگاه پلیس مبارزه با مواد مخدر، فرماندهی انتظامی جمهوری اسلامی، تهران، ایران.
³ گروه سم‌شناسی، گروه علوم زیستی تطبیقی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

چکیده

اهداف: تعیین پروفایل شیمیایی، نقش اساسی در شناسایی ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه و بررسی تأثیرات مخرب سوء مصرف آن دارد. هدف این تحقیق، شناسایی ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه با استفاده از تکنیک‌های کروماتوگرافی گازی با آشکارساز یونش شعله‌ای (GC-FID) و طیف سنجی جرمی (GC-MS) و مقایسه و بررسی روند تغییرات ناخالصی‌های هرویین در چند سال گذشته بود.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر، از نوع تحلیلی-کاربردی است. جامعه آماری تحقیق شامل ۴۴۰ نمونه هرویین توقیف‌شده در سطح کشور بود و نمونه‌ها در آزمایشگاه مرجع آنالیز مواد مخدر و روان‌گردان پلیس مبارزه با مواد مخدر فراجا در سال ۱۴۰۲ بررسی شدند. برای تعیین پروفایل نمونه‌های هرویین، ۵ میلی‌گرم از هر نمونه پودری هرویین در یک میلی‌لیتر از محلول اتانول و کلروفرم (۱:۱) که دارای ۳/۰ میلی‌گرم استاندارد خارجی دوکوزان بود، با کمک دستگاه آلتراسونیک حل و برای شناسایی ناخالصی‌های دارویی هرویین‌ها به دستگاه‌های GC-MS و GC-FID تزریق شد. ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه با استفاده از تکنیک‌های کروماتوگرافی گازی با آشکارساز یونش شعله‌ای (GC-FID) و طیف سنجی جرمی (GC-MS) که به ترتیب از نرم‌افزارهای Chemstation و Masshunter استفاده شد.

یافته‌ها: داروهای استامینوفن، کافیین، دکسترومتورفان، دیازپام، فنوباریتال، لیدوکائین، کلوتریمازول، فنل‌فتالین به عنوان ناخالصی در نمونه‌های هرویین مکشوفه وجود داشتند. کافیین، استامینوفن و دکسترومتورفان در مقادیر بالا برای افزایش مقدار و دیازپام، فنوباریتال، لیدوکائین، کلوتریمازول به مقدار جزئی جهت افزایش تأثیرات به هرویین افزوده شدند. در ۴۴۰ نمونه بررسی‌شده، ۷۵ درصد نمونه‌ها دارای کافیین، ۴۱ درصد استامینوفن و ۲۸ درصد دکسترومتورفان و ۵ درصد نمونه‌ها دارای سایر داروها و ۲۵ درصد از نمونه‌ها فاقد ناخالصی دارویی بودند.

نتیجه‌گیری: پروفایل دارویی هرویین‌های مکشوفه نشان می‌دهد که هرویین‌های عرضه‌شده به بازار دارای افزودنی‌های دارویی متعددی است و نوع و فراوانی آنها در حال تغییر است. کافیین، استامینوفن و دکسترومتورفان، مهم‌ترین افزودنی‌های هرویین هستند که به منظور افزایش اثرات و مقدار افزوده می‌شوند. اضافه‌شدن این داروها به هرویین‌های مکشوفه، روند افزایشی دارد. ترامادول، بی‌پریدین، فنیرامین، کلونازپام که در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ به هرویین‌ها اضافه می‌شد، از سال ۱۳۹۲ از ترکیب هرویین‌ها حذف و با داروهای کلوتریمازول، دیازپام، فنل‌فتالین و لیدوکائین جایگزین شده‌اند. با وجود گزارش حضور زایلازین، فنتانیل، اولانزاپین، سرتالین و تری‌متوپریم در ترکیب هرویین‌های مکشوفه سایر کشورها، مواد دارویی مورد نظر در هرویین‌های مکشوفه در سطح کشور یافت نشد.

کلیدواژه‌ها: هرویین؛ ناخالصی دارویی؛ مسمومیت دارویی

تاریخچه مقاله:	نویسنده مسئول*:	نحوه استناد به مقاله:
دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۲۵ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۵ انتشار: ۱۴۰۳/۰۴/۱۳	آدرس: تهران، انتهای بزرگراه شهید همت غرب، ابتدای بزرگراه شهید خرازی، دانشگاه علوم انتظامی امین، دانشکده علوم و فنون اطلاعات و آگاهی، کد پستی: ۱۴۹۸۶۱۹۹۹۱ پست الکترونیکی: Chemo1446@gmail.com	Baheri T, Shokoohi Rad S, Khoshnood M, Kargar A. Determination of Medicinal Impurities of Exposed Heroin using Gas Chromatography. J Police Med. 2024;13(1):e7.

با اسپلیت ۱:۴۰، دمای محل تزریق ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد، ستون کروماتوگرافی موبینه HP5 با جریان گاز حامل نیتروژن/هلیوم ۱/۵ میلی‌لیتر بر دقیقه، با برنامه دمایی (پس از مدت ۱ دقیقه با سرعت ۲۰ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه دمای آن از ۱۰۰ به ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد افزایش و ۴ دقیقه در آن دما می‌ماند) تزریق گردید. تحت این شرایط ناخالصی‌های دارویی هرویین‌ها، با آشکارساز طیف‌سنج جرمی شناسایی و زمان بازداری نسبی آن‌ها نسبت به دوکوزان مشخص گردید. لازم به ذکر است، در شناسایی ترکیبات مذکور از مقایسه طیف جرمی آن‌ها با طیف جرمی استاندارد هر ماده در کتابخانه NIST استفاده گردید. در ادامه پس از یافتن زمان بازداری نسبی ناخالصی‌ها، از GC-FID و زمان بازداری نسبی تمامی ترکیبات موجود در ۴۰ نمونه هرویین مکشوفه شناسایی گردید. زمان بازداری نسبی ترکیبات در جدول شماره یک آورده شد. گفتنی است که برای حذف خطاهای نامعین در محاسبه زمان بازداری ترکیبات، در آماده‌سازی نمونه‌های هرویین به تمامی آن‌ها استاندارد خارجی دوکوزان افزوده شد و از مساحت زیر پیک دوکوزان جهت نرمال‌سازی مساحت زیر پیک حذف خطای نامشخص استفاده شد.

یافته‌ها

همانطور که در قسمت روش‌شناسی تحقیق اشاره شد، نمونه‌های هرویین پس از انحلال در حلال مناسب و افزودن دوکوزان به عنوان استاندارد خارجی توسط دستگاه کروماتوگرافی گازی با آشکار ساز یونش شعله‌ای مورد آنالیز کیفی و کمی قرار گرفت. نتایج کروماتوگرافی گازی نشان دهنده وجود ۱۵ ماده شیمیایی و دارویی دیگر علاوه بر دی‌استیل‌مرفین در هرویین بود که منشاء آن‌ها آلکالوئیدهای تریاک، محصولات جانبی فرایند تولید هرویین از مرفین و انیدریداستیک و ترکیبات افزوده شده توسط تولیدکنندگان و فروشندگان هرویین بود که در بخش نتایج توضیح داده خواهد شد. در جدول ۱ مشخصات و نوع

زیلازین را مهمترین ناخالصی موجود در پروفایل شیمیایی هرویین گزارش نموده‌اند، به دلیل اهمیت شناسایی ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه کشور در درمان اعتیاد و عوارض سوء مصرف هرویین، ضروری بود پروفایل شیمیایی هرویین‌های مکشوفه اخیر در کشور تعیین گردد. در نتیجه هدف این تحقیق تعیین پروفایل شیمیایی نمونه‌های هرویین توقیف شده و تعیین ناخالصی دارویی موجود در نمونه‌های هرویین کشف شده در کشور طی سال‌های ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱ و مقایسه این ناخالصی با چند سال گذشته بود.

هدف پژوهش حاضر، تعیین پروفایل دارویی نمونه‌های هرویین‌های مکشوفه سطح کشور و مقایسه آن با سال‌های گذشته و رسیدن به پاسخ سؤالات زیر است.

۱. چند درصد نمونه‌های هرویین مکشوفه در کشور دارای ناخالصی دارویی هستند؟
۲. مهم‌ترین ناخالصی‌های دارویی هرویین چیست؟
۳. ناخالصی‌های دارویی با چه هدفی به هرویین‌ها اضافه می‌گردند؟
۴. نوع و روند اضافه شدن ناخالصی‌های دارویی در چند سال اخیر چه تغییری کرده است؟
۵. ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه در کشور چه تفاوتی با ناخالصی‌های گزارش شده در سایر کشورها دارند؟

مواد و روش‌ها

در این تحقیق ۴۴۰ نمونه هرویین مکشوفه مورد آنالیز قرار گرفت. برای تعیین پروفایل نمونه‌های هرویین، ۵ میلی‌گرم از هر نمونه پودری هرویین در یک میلی‌لیتر از محلول اتانول وکلروفرم (۱:۱) که دارای ۰/۳ میلی‌گرم استاندارد خارجی دوکوزان بود با کمک دستگاه التراسونیک حل و به دستگاه‌های GC-MS و GC-FID تزریق گردید. شرایط کروماتوگرافی گازی برای هر دو آشکارساز طیف‌سنج جرمی و یونش شعله‌ای یکسان بوده و در شرایط بهینه ۱ میکرولیتر از محلول نمونه‌های هرویین تهیه شده

جدول ۱) زمان بازداری نسبی و نوع ناخالصی ترکیبات شیمیایی موجود در نمونه‌های هرویین

نوع ماده	استامپوفن	مکونین	کافین	لیدوکائین	فتورابیتال	دکستروتورفان	کدین	دیازپام	مرفین	۶- استیل کدین	۶- استیل مرفین	دی استیل مرفین	کلوتریمازول	پایورین	فتول فتالین	نسکائین
بازداری نسبی	-۱/۹	-۱/۷۵	-۱/۱۸	-۰/۶۴	-۰/۴	-۰/۲	۱/۳۳	۱/۴۹	۱/۵۵	۱/۷۷	۱/۸۵	۲/۲۸	۲/۸۹	۳/۱۲	۳/۹۲	۵/۲۸
آلکالوئید تریاک	✓	✓					✓						✓	✓	✓	✓
ناخالصی سنتزی										✓	✓					
ناخالصی دارویی	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓	✓

هرویین‌های توقیف شده در سال‌های ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ با استفاده از کروماتوگرافی گازی با آشکارساز اسپکتروسکوپی جرمی که توسط خانم /خگری و همکارانش در سازمان پزشکی قانونی کشور طی منتشر شد [۱۵]. همچنین

ناخالصی شناسایی شده و زمان بازداری نسبی آن‌ها خلاصه شده است. شکل ۱ کروماتوگرام MS-GC نمونه‌های استاندارد شناسایی شده در هرویین‌های مکشوفه را نشان می‌دهد. در نمودار شکل ۲ نتایج حاصل از آنالیز ۸۵ نمونه

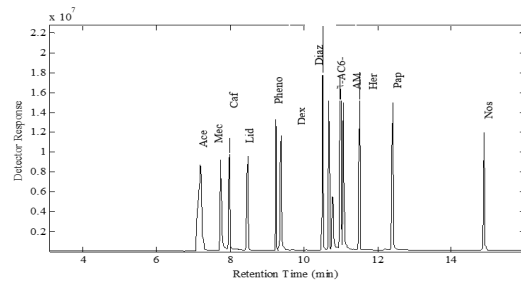
شناسایی ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه با استفاده از کروماتوگرافی گازی

پزشکی قانونی کشور طی منتشر شد [۱۵]. همچنین نتایج طرح تحقیقاتی تعیین پروفایل شیمیایی ۲۹۶ نمونه هرویین‌های مکشوفه در سال‌های ۱۳۹۱ و ۱۳۹۲ که توسط صمد رنجکش انجام شده است، در این پژوهش آورده شد. ناخالصی‌های شناسایی شده شامل استامینوفن، مکونین، کافیین، لیدوکائین، فنوباریتال، دکسترومتورفان، ترامادول، کدیین، دیازپام، کلونازپام، مرفین، ۶-استیل کدیین، ۶-استیل مرفین، استیل تباثول، کلوتریمازول، کلروکوبین، فنیرامین، پاپاورین، زایلازین، فنتانیل، فنول فتالیین، نوسکاپین و بی پیریدین بودند.

در بین ناخالصی‌های شناسایی شده داروهای استامینوفن، کافیین، لیدوکائین، فنوباریتال، دکسترومتورفان، دیازپام، کلوتریمازول، فنول فتالیین داروهای سنتزی بوده و جزء الکلویدهای تریاک نبوده و امکان تولید آن‌ها در فرایند تولید هرویین وجود نداشت، بنابراین داروهای مذکور به صورت عمدی به هرویین تولید شده اضافه شده‌اند. در سال‌های اخیر استامینوفن، کافیین و دکسترومتورفان از نظر مقدار نسبی موجود در نمونه‌های هرویین و فراوانی آن‌ها، متداول‌تر و پر اهمیت‌تر هستند. به طور متوسط مقدار نسبی استامینوفن، کافیین و دکسترومتورفان موجود در نمونه‌های هرویین به ترتیب مقدار ۲/۸، ۳۷٪ و ۲/۴۷ درصد بودند.

بحث

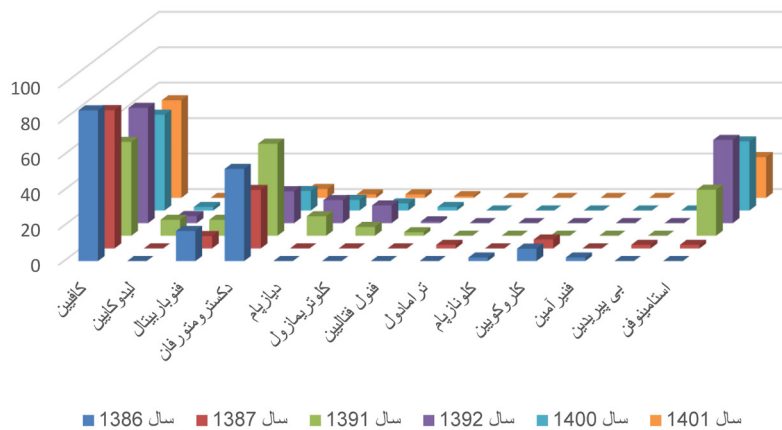
نتایج طرح تحقیقاتی تعیین پروفایل شیمیایی ۲۹۶ نمونه هرویین‌های مکشوفه در سال‌های ۱۳۹۱ و ۱۳۹۲ که توسط صمد رنجکش انجام شده است، در این پژوهش آورده شد. ناخالصی‌های شناسایی شده شامل استامینوفن، مکونین، کافیین، لیدوکائین، فنوباریتال، دکسترومتورفان، ترامادول، کدیین، دیازپام، کلونازپام، مرفین، ۶-استیل کدیین، ۶-استیل مرفین، استیل تباثول، کلوتریمازول، کلروکوبین، فنیرامین، پاپاورین، زایلازین، فنتانیل، فنول فتالیین، نوسکاپین و بی پیریدین بودند.



شکل (۱) کروماتوگرام GC-MS نمونه‌های استاندارد هرویین و ناخالصی موجود در آن

در نمودار شکل ۲ نتایج حاصل از آنالیز ۸۵ نمونه هرویین‌های توقیف شده در سال‌های ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ با استفاده از کروماتوگرافی گازی با آشکارساز اسپکتروسکوپی جرمی که توسط خانم اخگری و همکارانش در سازمان

فراوانی ناخالصی‌های دارویی در هرویین‌های مکشوفه



شکل (۲) فراوانی ناخالصی استامینوفن، کافیین، لیدوکائین، فنوباریتال، دکسترومتورفان، ترامادول، دیازپام، کلونازپام، کلوتریمازول، کلروکوبین، فنیرامین، فنول فتالیین و بی پیریدین در هرویین‌های سال‌های ۸۶، ۸۷، ۹۱، ۹۲، ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱

اسپکتروسکوپی جرمی توسط خانم اخگری و همکارانش در سازمان پزشکی قانونی کشور [۱۵] و همچنین نتایج طرح تحقیقاتی، تعیین پروفایل شیمیایی ۲۹۶ نمونه هرویین مکشوفه در سال‌های ۱۳۹۱ و ۱۳۹۲ که توسط صمد رنجکش انجام شده است، که در نمودار ۲ آورده شد [۲۳]. در بین ناخالصی‌های شناسایی شده، داروهای استامینوفن، کافیین، لیدوکائین، فنوباریتال، دکسترومتورفان، دیازپام، کلوتریمازول، فنول فتالیین داروهای سنتزی بودند و جزء

هدف از این مطالعه، شناسایی ناخالصی‌های دارویی در هرویین‌های مکشوفه با استفاده از تکنیک‌های کروماتوگرافی گازی با آشکارساز یونش شعله‌ای (GC-FID) و طیف سنجی جرمی (GC-MS) بود. در این پژوهش ناخالصی‌های شناسایی شده در هرویین‌های مکشوفه در سال ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱ مطابق نمودار شکل ۲ بود. نتایج حاصل از آنالیز ۸۵ نمونه هرویین‌های توقیف شده در سال‌های ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ با استفاده از کروماتوگرافی گازی با آشکارساز

مرگ و میر ناشی از سوء مصرف مواد مخدر را دارند [۳۶]. مقایسه فراوانی افزودنی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه نشان داد، به طور کلی داروهای ترامادول، بی‌پریدين، فنیرامین، کلروکوین، کلونازپام که با مقادیر جزئی و به منظور بهبود کیفیت در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ به هرویین‌ها اضافه می‌شد، این مواد از سال ۱۳۹۲ به بعد، از ترکیب هرویین‌ها حذف و داروهای کلوتریمازول، دیازپام، فنولفتالین و لیدوکائین جایگزین آنها شده است. همچنین فراوانی استامینوفن در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ بسیار کم است و فراوانی آن در سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۴۰۱ افزایش چشمگیری داشته است. در مقابل، هرچند که فراوانی داروی دکسترومتوفان در سال‌های ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱ در نمونه‌های هرویین قابل توجه بوده ولی نسبت به سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶، کاهش یافته است. ترکیبات زایلایزین و فنتانیل اولانزاپین، سرتالین و تری‌متوپریم، مهم‌ترین افزودنی دارویی هرویین‌های توقیف شده در سایر کشورها گزارش شده است [۲۵ و ۳۰-۳۲] که در هرویین‌های آنالیزشده در این تحقیق یافت نگردید. در سال‌های ۲۰۱۸ و ۲۰۲۴ در کشور پاکستان، ناخالصی‌هایی مانند کافیین، نوسکاپین، پاپاورین، دکسترومتوفان، استیل‌کدین و فنوباریتال به عنوان افزودنی به هرویین اضافه شده‌اند [۳۷ و ۳۸]. در گزارشی از کشور مالزی در سال ۲۰۱۲، اعلام داشته‌اند که ناخالصی‌های مختلفی مانند کدین، استیل‌کدین، پاراستامول، کافیین و دکسترومتوفان به هرویین افزوده می‌شدند [۳۹].

محدودیت‌های این تحقیق، عدم دسترسی به اطلاعات پروفایل شیمیایی هرویین‌های سایر کشورها و دسترسی به نمونه‌های هرویین مکشوفه بیشتر بود. پیشنهاد می‌گردد، تأثیرات اعتیادآوری و عوارض ناخالصی‌های دارویی شناسایی شده در مصرف‌کنندگان به صورت بالینی مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به اینکه در این پژوهش افزودنی‌های دارویی موجود در هرویین‌های مکشوفه کشور در چند سال اخیر شناسایی گردیده است، پیشنهاد می‌گردد در مواجهه با معتادین و مسمومین و آسیب‌دیدگان ناشی از سوءمصرف هرویین توسط کادر درمانی مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

ترکیب شیمیایی هرویین‌های توقیف‌شده در کشور و جهان همواره در حال تغییر است و بسته به شرایط، قاچاقچیان افزودنی‌های متفاوتی را به منظور افزایش مقدار و بهبود تأثیرات به هرویین اضافه می‌نمایند. بنابراین اطلاع از پروفایل شیمیایی و ناخالصی‌های دارویی هرویین‌های مکشوفه در کشور و جهان، نقش مؤثری در کمک‌های اولیه و درمان مسمومیت و ترک اعتیاد معتادین به هرویین دارد.

نکات بالینی و کاربردی در طب انتظامی: نتایج این پژوهش

الکالوئیدهای تریاک نبودند و امکان تولید آنها در فرآیند تولید هرویین وجود نداشت؛ بنابراین داروهای مذکور به صورت عمدی به هرویین تولیدشده اضافه شده بودند. در سال‌های اخیر، استامینوفن، کافیین و دکسترومتورفان از نظر مقدار نسبی موجود در نمونه‌های هرویین و فراوانی آنها، متداول‌تر و پر اهمیت‌تر است. استامینوفن به دلیل اثرات ضد درد و دکسترومتورفان به دلیل تشدید تأثیرات و مقدار به هرویین اضافه می‌شوند [۲۴].

زایلایزین و فنتانیل از سال ۲۰۱۶، مهم‌ترین ناخالصی دارویی شناسایی شده در هرویین‌های مکشوفه ایالت متحده آمریکا و انگلستان بوده و دلیل اصلی بیش مصرفی‌های رخ داده در مصرف‌کنندگان هرویین، گزارش شده است [۲۵]. در کشور هندوستان نیز اولانزاپین، سرتالین و تری‌متوپریم مهم‌ترین افزودنی دارویی هرویین‌های توقیف شده، گزارش شده است [۲۴]. ناخالصی‌های دارویی اشاره‌شده نشان می‌دهد، مصرف بیش از حد دکسترومتوفان موجب مسمومیت، اختلال در یکپارچگی طبیعی عملکرد آگاهانه فرد و رفتار خشونت‌آمیز [۲۶]، استامینوفن، باعث ایجاد سمیت کبدی [۲۷ و ۲۸]، کافیین، موجب بیقراری، عصبی‌بودن، هیجان، بی‌خوابی، برافروختگی صورت، اختلال دستگاه گوارش، انقباض عضلانی و آریتمی قلبی [۲۹] می‌شود. زایلایزین، فنتانیل و بنزودیازپین‌ها نیز به طور قابل توجهی، خطر مرگ و میر ناشی از مصرف هرویین را افزایش می‌دهد [۳۰-۳۲] و فنوباریتال می‌تواند منجر به آسیب‌های شناختی از جمله آسیب به حافظه و یادگیری شوند [۳۳]. ۶۱ میلیون نفر سوء مصرف‌کننده مواد افیونی، ۱/۲ درصد از جمعیت جهان را تشکیل می‌دهد که نیمی از آنها در جنوب و جنوب غرب آسیا ساکن هستند [۳۴]. در بین این مصرف‌کنندگان، حدود ۳۱ میلیون نفر، ماده مخدر هرویین را سوءمصرف می‌نمایند. هرویین، آثار مخربی همچون بی‌خوابی، بی‌وست، بیماری کبد و کلیه، مشکلات ریوی، کندی تنفس، حالت تهوع، افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های خونی مانند هیپاتیت B، هیپاتیت C و HIV هنگام تزریق هرویین و آسیب مغزی و کما یا مرگ ناشی از مصرف بیش از حد دارد [۳۴]. همچنین وجود ناخالصی‌های دارویی افیونی قوی‌تر مانند فنتانیل در هرویین‌های مکشوفه اتحادیه اروپا، خطرات مرگ‌بار بیشتری در مصرف‌کنندگان هرویین به همراه داشته است [۳۵]. برابر گزارش دفتر مقابله با جرم و مواد مخدر سازمان ملل در سال ۲۰۲۲، درصد قابل توجهی از مرگ و میرهای ناشی از مصرف مواد مخدر و الکلی و دخانیات، به دسته‌های مختلف مواد مخدر اختصاص دارد [۳۶]. در این گزارش، ۴ درصد مرگ و میرها مربوط به کانابیس، ۷ درصد محرک‌های آمفتامینی، ۲ درصد مسکن و آرام بخش‌ها، ۲ درصد توهم زاه‌ها، ۴ درصد کوکائین‌ها، ۲ درصد مواد روان گردان جدید (NPS)، ۷۷ درصد مواد افیونی و ۲ درصد مواد دیگر است. این آمار نشان می‌دهد، مواد افیونی، بالاترین

می‌نمایند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در قبال مطالعه حاضر وجود ندارد.

سهام نویسندگان: تهمینه باهری (ارائه ایده و جمع‌آوری داده‌ها); صمد شکوهی‌راد (ارائه ایده و جمع‌آوری داده‌ها); مهدی خشنود (طراحی مطالعه و تحلیل داده‌ها); علی کارگر (تجزیه و تحلیل داده‌ها); همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله و بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی: نویسندگان هیچ‌گونه حمایت مالی از مراجع دولتی یا خصوصی دریافت نمودند.

Reference

1. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Special points of interest. World Drug Report 2023. https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2023_Special_Points.html
2. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Global overview of drug demand and supply. World Drug Report 2017. https://www.unodc.org/res/wdr2017/field/WDR21_Booklet_2.pdf
3. Lurie IS, Driscoll SE, Cathapermal SS, Panicker S. Determination of heroin and basic impurities for drug profiling by ultra-high-pressure liquid chromatography. *Forensic Sci Int.* 2013;231(1-3):300-5. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.06.008>
4. Dams R, Benijts T, Lambert WE, Massart DL, De Leenheer AP. Heroin impurity profiling: trends throughout a decade of experimenting. *Forensic Sci Int.* 2001;123(2-3):81-8. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(01\)00541-2](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(01)00541-2)
5. Costantino C, Moscadini S, Puccio G, Cappello F, Mazzucco W. EuroMediterranean Biomed journal: the renewed manuscript layout and web rendering foreshadow further journal improvement. *Euro-Mediterranean Biomed J.* 2017;12(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.3269/1970-5492.2017.12.1>
6. Strömberg L, Lundberg L, Neumann H, Bobon B, Huizer H, Van der Stelt NW. Heroin impurity profiling: A harmonization study for retrospective comparisons. *Forensic Sci Int.* 2000;114(2):67-88. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(00\)00295-4](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(00)00295-4)
7. de Cássia Mariotti K, Marcelo MC, Ortiz RS, Borille BT, Dos Reis M, Fett MS et al. Seized cannabis seeds cultivated in greenhouse: A chemical study by gas chromatography-mass spectrometry and chemometric analysis. *Sci Just.* 2016;56(1):35-41. <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2015.09.002>
8. Chan KW, Tan GH, Wong RC. Gas chromatographic method validation for the analysis of major components in illicit heroin seized in Malaysia. *Sci Just.* 2012;52(1):9-16. <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2011.07.005>
9. Żubrycka A, Kwaśnica A, Haczkiwicz M, Sipa K, Rudnicki K, Skrzypek S et al. Illicit drugs street

نشان می‌دهد که افزودنی‌های دارویی متعددی در ترکیب هروئین‌های مکشوفه وجود دارد، بنابراین عوارض و آسیب‌های ناشی از مصرف و اعتیاد علاوه بر هروئین تحت تأثیر این داروها و تداخل‌های دارویی ناشی از آنها است که نادیده گرفتن این موضوع مهم می‌تواند درمان عوارض، اعتیاد و اقدامات درمانی در مسمومیت‌های ناشی از سوء مصرف این ماده را با چالش‌های جدی روبه‌رو نماید.

تشکر و قدردانی: از پلیس مبارزه با مواد مخدر فراجا و معاونت بهداشت فرماندهی انتظامی ج.ا.ا. به جهت پشتیبانی‌های علمی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. تعارض منافع: بدین‌وسیله نویسندگان مقاله تصریح

samples and their cutting agents. The result of the GC-MS based profiling define the guidelines for sensors development. *Talanta.* 2022;237:122904. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122904>

10. United Nations Office on Drugs, Crime. Laboratory, Scientific Section. Methods for Impurity Profiling of Heroin and Cocaine: Manual for Use by National Drug Testing Laboratories. United Nations Publications; 2005. <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/lab/index.html>
11. Gloger M, Neumann H. Analysis of heroin samples with capillary gas chromatography. Comparison of glass capillary column and packed column. *Forensic science international.* 1983;22(1):63-74. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(83\)90120-2](https://doi.org/10.1016/0379-0738(83)90120-2)
12. Barnfield C, Burns S, Byrom DL, Kemmenoe AV. The routine profiling of forensic heroin samples. *Forensic Sci Int.* 1988;39(2):107-17. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(88\)90083-7](https://doi.org/10.1016/0379-0738(88)90083-7)
13. Neumann H. Comparison of heroin by capillary gas chromatography in Germany. *Toxichem Krimtech.* 1992;59:121. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(94\)90044-2](https://doi.org/10.1016/0379-0738(94)90044-2)
14. Esseiva P, Anglada F, Dujourdy L, Taroni F, Margot P et al. Chemical profiling and classification of illicit
15. heroin by principal component analysis, calculation of inter sample correlation and artificial neural networks. *Talanta.* 2005;67(2):360-7. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.03.041>
16. Akhgari M, Jokar F, Bahmanabadi L, Aleagha AE. Street-level heroin seizures in Iran: a survey of components. *J Substance Use.* 2012;17(4):348-55. <https://doi.org/10.3109/14659891.2011.592898>
17. Quintana P, Ventura M, Grifell M, Palma A, Galindo L, Fornís I et al. The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ocfentanil as an adulterant in heroin. *Int J Drug Policy.* 2017;40:78-83. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.10.006>
18. Slavova S, Costich JF, Bunn TL, Luu H, Singleton M, Hargrove SL et al. Heroin and fentanyl overdoses in Kentucky: Epidemiology and surveillance. *Int J Drug Policy.* 2017;46:120-9. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.05.051>

19. Ciccarone D, Ondocsin J, Mars SG. Heroin uncertainties: Exploring users' perceptions of fentanyl-adulterated and-substituted 'heroin'. *Int J Drug Policy*. 2017;46:146-55. <https://doi.org/10.1016%2Fj.drugpo.2017.06.004>
20. Stein MD, Kenney SR, Anderson BJ, Bailey GL. Perceptions about fentanyl-adulterated heroin and overdose risk reduction behaviors among persons seeking treatment for heroin use. *J Substance Abuse Treat*. 2019;104:144-7. <https://doi.org/10.1016/j.jst.2019.07.006>
21. Wei J, Wachuku C, Berk-Krauss J, Steele KT, Rosenbach M, Messenger E. Severe cutaneous ulcerations secondary to xylazine (tranq): A case series. *JAAD Case Reports*. 2023;36:89-91. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jidcr.2023.04.016>
22. Johnson J, Pizzicato L, Johnson C, Viner K. Increasing presence of xylazine in heroin and/or fentanyl deaths, Philadelphia, Pennsylvania, 2010-2019. *Inj Prev*. 2021;27(4):395-8. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2020-043968>
23. Debnath R, Chawla PA. Xylazine addiction turning humans to zombies: Fact or Myth? *Health Sciences Review*. 2023;100132. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100132>
24. رنجکش، صمد (1394)، تعیین پروفایل هرویین. فصل نامه مطالعات مبارزه با مواد مخدر، 7 (26)، 11-19.
25. Goyal KG, Tomar NT, Sinha SS, Kumar RK, Mahato SK. Unconventional adulterants in seized heroin samples: Forensic Insight. *Asia J Appl Sci Technol*. 2020;4(4):01-12. <http://doi.org/10.38177/ajast.2020.4401>
26. D'Orazio J, Nelson L, Perrone J, Wightman R, Haroz R. Xylazine adulteration of the Heroin-Fentanyl Drug supply: A Narrative Review. *Ann Int Med*. 2023;176(10):1370-6. <https://doi.org/10.7326/m23-2001>
27. Logan BK, Yeakel JK, Goldfogel G, Frost MP, Sandstrom G, Wickham DJ. Dextromethorphan abuse leading to assault, suicide, or homicide. *J Forensic Sci*. 2012;57(5):1388-94. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02133.x>
28. Licht H, Seeff LB, Zimmerman HJ. Apparent potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *Ann Intern Med*. 1980;92(4):511. https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-4-511_1
29. Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Annu Rev Med*. 1984;35:577-93.
30. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.35.020184.003045>
31. Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK, Hunt WK, Fenwick JW, Gulliver SB et al. Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(7):611-7. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310029006>
32. Alexander RS, Canver BR, Sue KL, Morford KL. Xylazine and overdoses: trends, concerns, and recommendations. *Am J Public Health*. 2022 Aug;112(8):1212-6. <https://doi.org/10.2105/ajph.2022.306881>
33. Ciccarone D, Ondocsin J, Mars SG. Heroin uncertainties: Exploring users' perceptions of fentanyl adulterated and-substituted 'heroin'. *Int J Drug Policy*. 2017;46:146-55. <https://doi.org/10.1016%2Fj.drugpo.2017.06.004>
34. <https://doi.org/10.1016%2Fj.drugpo.2017.06.004>
35. Gladden RM. Changes in opioid-involved overdose deaths by opioid type and presence of benzodiazepines, cocaine, and methamphetamine—25 states, July–December 2017 to January–June 2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2019;68. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6834a2.htm>
36. Kälviäinen R, Äikiä M, Riekkinen PJ. Cognitive adverse effects of antiepileptic drugs: incidence, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs*. 1996;5:358-68. <https://doi.org/10.2165/00023210-199605050-00005>
37. Centers for disease control and prevention. Surveillance for viral hepatitis. United States. 2014. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2014. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/45604>
38. EMCDDA, European Drug Report 2021: Trends and Developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2021. https://www.euda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en
39. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Executive summary policy implications. *World Drug Report 2022*. https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_1.pdf
40. Usman M, Jamshaid T, Naseer A, Baig Y, Mehmood Z, Shahwar M et al. Component analysis of illicit morphia tablets (clandestine laboratory preparation) using gas chromatography mass spectrometry: a case study. *Egypt J Forensic Sci*. 2018;8:1-5. <https://ejfs.springeropen.com/articles/10.1186/s41935-018-0105-3>
42. Usman M, Baig Y, Naseer A. Forensic analysis of fatal heroin overdose in Pakistan: Examination of seized materials and postmortem blood sample. *Asia Pacific J Med Toxicol*. 2024;12(3):118-22. <https://doi.org/10.22038/apjmt.2024.76033.1437>
43. Chan KW, Tan GH, Wong RC. Investigation of illicit heroin seized in Malaysia: physical characteristics and chemical profiling. *Australian J Forensic Sci*. 2012;44(4):353-69. <https://doi.org/10.1080/00450618.2012.674978>