

Endişe verici bir madde: Bir prodrug olan 1,4-Bütandiol suistimali

An alarming substance: Abuse of a prodrug, 1,4-Butanediol

Faruk Aşıcıoğlu

Corresponding author: Faruk Aşıcıoğlu
Istanbul University Cerrahpaşa, Institute of Forensic Sciences and Legal Medicine,
Büyükdere Kampüsü, 34500, İstanbul, Türkiye
email: fasicioglu@hotmail.com

ORCID:
Faruk Aşıcıoğlu: 0000-0003-1691-6171

ÖZET:

Prodrug kavramı vücuda alındıktan sonra metabolize olarak farmakolojik olarak aktif hale geçen bileşiklere verilen isimdir. 1,4-bütandiol kimya, plastik ve tekstil sanayii gibi alanlarda yaygın kullanımı olan bir maddedir. Vücuda alındıktan sonra hızla psikoaktif etki gösteren Gama-Hidroksibütirat'a dönüştüğünden dolayı "prodrug" lar için tipik örnektir. Son zamanlarda bu maddenin suistimal edildiği adli dosyalar içerisinde görülmektedir. Maddenin psikoaktif etkileri ağızdan alınıncı takiben 5 ile 20 dakika içerisinde başlayıp yaklaşık olarak 2 ile 3 saat kadar sürmektedir. Oluşturduğu etkiler arasında öfori, erotik uyarılmalar, inhibisyon kaybı ve daha fazla tüketildiğinde sedatif etki sayılabilir.

Bu makalede kendisi bizzatihi psikoaktif bir etki doğurmayan 1,4-bütandiol'ün artan suistimal potansiyelini ve yapılması gerekenleri ele almak amaçlanmıştır.

1,4-bütandiol Avrupa Birliği Kozmetik Maddeler mevzuatında, tehlikeli maddeler sınıfında yer almadığı gibi 1988 Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı Birleşmiş Milletler Sözleşmesi'nde, Birleşmiş Milletler prekürsör kimyasallar listesinde de bulunmamaktadır. Oysa bu maddenin metaboliti Gama-Hidroksibütirat 1971 psikotrop maddeler sözleşmesinin 2 nolu listesinde yer almaktadır.

Günümüzde uyuşturucu tacirlerinin hukuki müeyyidelerden kaçmak amacıyla yeni yöntemler sergiledikleri görülmektedir. Bu nedenle Türk Ceza Kanunu'nun 188. maddesine ilave bir fıkra eklemek suretiyle ya da mevcut fıkralarda düzenleme yapılarak "prodrug" ların yasa kapsamına alınmasının önü açılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: 1,4-bütandiol, uyuşturucu, psikostimulan, madde kötüye kullanımı, prekürsör, prodrug.

ABSTRACT:

A prodrug is a compound that, after administration, is metabolized and converted within the body into a pharmacologically active drug. 1,4-butanediol is widely used in industry such as chemical, plastics and textile. It is typical example of prodrugs, because of rapidly metabolized to psychoactive gamma-hydroxybutyrate after consumed. It is recently seen from our forensic case files that it is abused. After administered orally, its psychoactive effects start in 5 to 20 minutes, and last for approximately 2 to 3 hours. The actual effects are euphoric, erotic senses, loss of inhibitions and after a dose of 4 ml, it induces sedative effect.

In this article, it is aimed to discuss the increasing abuse potential of 1,4-butanediol, which itself does not cause a psychoactive effect, and what needs to be done.

1,4- butanediol is not restricted under the European legislation on cosmetics, not classified as a dangerous substance, and it is not included in the tables of the 1988 UN Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances. The chemical is not subject to the key UN convention that covers precursor chemicals; however, its metabolite, γ -hydroxybutyrate, is currently in Schedule II of the 1971 Convention.

Today, it is seen that drug dealers exhibit new methods in order to escape from legal sanctions. For this reason, by adding an additional paragraph to Article 188 of the Turkish Penal Code or by making arrangements in the existing paragraphs, it should be possible to include "prodrugs" within the scope of the law.

Keywords: 1,4-butanediol, controlled substances, psychostimulant, drug abuse, precursors, prodrug.

GİRİŞ

“Prodrug” vücuda alındıktan sonra enzimatik ya da kimyasal reaksiyonlar ile aktif ana maddeye dönüşen moleküllerdir. Bir diğer tanımlamaya (International Union of Pure and Applied Chemistry) göre farmakolojik etkilerini göstermeden önce biyotransformasyona uğrayan bileşiklere verilen isimdir. Verilmek istenen ana maddenin biyoyararlanımını artırmak, örneğin sindirim sisteminden emilimini kolaylaştırmak ya da istenmeyen yan etkilerinden korunmak (örneğin kemoterapotikler) amacı ile prodrug kullanımı son yıllarda artmıştır (1,2). Maalesef bu yöntemin tıbbi tedavideki söz konusu yasal kullanımı yanında hukuki sorumluluktan kurtulmak amacı ile uyuşturucu ticaretinde yeni bir yöntem olarak kullanılmakta olduğu görülmektedir.

Bu makalede kendisi bizi psikoaktif bir etki doğurmayan 1,4-butanediol’ün vücuda alımını takiben kısa sürede metabolize olarak Gama Hidroksibütirat (GHB)’a dönüşmesi (3) nedeni ile artan suiistimal potansiyelini ve yapılması gerekenleri ele almak amaçlanmıştır.

KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

1,4 bütandiol alkol grubundan bir kimyasal olup, renksiz, maruz kaldığı ısıya bağlı olarak katı halden sıvı hale kadar farklı formlarda bulunabilen bir maddedir. Maddenin moleküler ağırlığı 90,12 g/mol, erime derecesi 20,1 C kaynama derecesi 230 C° dir (4,5).

Yalın hali ile tıbbi kullanımı olmayan bu madde sanayide kullanımı nedeni ile sentez edilmiştir. Kronik Myeloid Lösemi tedavisinde kullanılan bir kemoterapotik olan “1,4-butanediol dimethanesulfonate”ın Busulfan adı ile oral, Busulfex adı ile intravenöz preparatları bulunmakla birlikte bu ilaçları kullanan hastalarda santral sinir sistemi stimülasyonu ya da depresyonuna ilişkin hiçbir veri bulunmadığından busulfanın alımını müteakiben GHB’ye dönüşmediği kabul

edilmektedir (5).

Maddenin asetilen bazlı geleneksel sentez yanında bakteri (*Escherichia coli*) kullanılmak sureti ile genetik mühendisliği temelli sentezi de bulunmaktadır (5). Kimya sanayiinde yaygın kullanımı olup plastik, elastik lif, elastik elyaf ve poliüretan yapımında çözücü, endüstriyel temizlik ürünleri, boya sökücü, baskı mürekkebi imalatı gibi birçok alanda kullanımı bulunmaktadır. 1,4 bütandiol’ün 1992 yılı içerisinde sadece ABD’de satışının 56,847,000 kg olduğu, 2006 yılı verisine göre ise bu maddenin dünya çapında üretiminin milyonlarca tonu bulunduğu bildirilmektedir (6).

PSİKOAKTİF ETKİLERİ VE FARMAKOKİNETİĞİ

1,4 bütandiol’ün 1 ml’si 1 g GHB etkisi doğurmaktadır. Kullanıcıların deneyim ve paylaşımlarını aktaran ve bu nedenle paylaşılan bilgilerin belirli bir ihtiyatla değerlendirilmesi gereken psikonut web sayfasında maddenin düşük dozda psikostimulan ve uyarıcı, yüksek dozda sedatif etki doğurduğu, endişe ve anksiyetede azalma, desinhibisyon (düşünmeden pervasızca hareketler), sosyal kontakta artma, öfori, müzik algısında ve libidoda artış, daha yüksek dozlarda ise düşüncede yavaşlama, muhakeme yeteneğinde azalma, telkine müsait hale gelme, amnezi görülebildiği yer almaktadır. Bu kognitif etkilerinin yanında bulantı, mide ve kas krampları, baş dönmesi, hareketlilik ya da yüksek dozda bitkinlik, letarji, solunum depresyonu, salivasyon artışı gibi fiziksel belirtiler de bildirilmektedir (7).

Bu konuda var olan bilimsel raporlarda ise bireysel farklılıklar olmakla birlikte 1,4-butanediol’ün oral alımını takiben etkilerinin 5 ile 20 dakika içerisinde başlayıp 2-3 saat sürdüğü, vücutta erotik ve duyuşsal uyarılmaya yol açtığı, etkilerinin “ekstazi” ve “alkol” ün yaptıklarına benzer olduğu, 1-1,5 ml tüketildiğinde afrodizyak etki ve inhibisyon kaybı, 1,5-2 ml kullanıldığında öfori, müzikal algıda artış,

entaktojen etki, 2-3 ml alındığında öforinin zirve yapması, 4 ml alımdan sonra ise sedatif etki ve uyku görülebilmekte, artan tüketim ile bu etki artarak koma ve ölüm gerçekleşebilmektedir (5).

Bu konuda Thai ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü akademik çalışmalarda 1,4 bütandiol'ün hızlı bir şekilde emilip maksimum plazma konsantrasyonlarına 24 ± 12 dakikada eriştiği, maddenin yarılanma ömrünün ise 39.3 ± 11 dakika olduğu belirlenmiştir. 1,4 bütandiol vücutta süratle GHB'ye metabolize olmaktadır. Bu süreçte alkol dehidrogenaz enzimi rol almakta olup bu enzimin varyant haplotipini (ADH-1B variant G143A) içeren bazı bireylerde vücuttan atılımın geciktiği bilinmektedir. Yine bu çalışmanın verilerine göre 1,4 bütandiol kullanan bireylerin alımı takip eden 45 dakika sonrasında yapılan oksijen saturasyonu ölçümlerinde (%98,5) plasebo alan kontrollere (%99,6) nazaran daha düşük oksijenasyon gösterdikleri tespit edilmiştir(8).

1,4 bütandiol'ün GHB'ye metabolize olması alkol ve aldehid dehidrogenaz vasıtası ile olduğundan bu maddenin alkolle birlikte kullanımında önce alkole bağlı sarhoşluk görülmekte alkol vücuttan elimine olduğunda ise bu kez 1,4 bütandiol'ün GHB'ye dönüşmesi dolayısı ile söz konusu metabolite bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır (9).

ADVERS VE YAN ETKİLERİ

1,4 bütandiol'ün insandaki advers etkilerinden bahsetmek bu maddenin alımını müteakiben kısa sürede GHB'ye dönüşmesi nedeni ile her zaman mümkün olmamaktadır. Çünkü bireylerin 1,4 butanediol mü yoksa doğrudan GHB mi aldıkları sıklıkla ayırt edilememektedir. Hatta son çalışmalarda 1,4 bütandiol, GHB ve GBL'nin (Gama-bütirolakton) üçünün tek bir ajanmış gibi değerlendirildiği bildirilmektedir (10,11). Zvosek ve arkadaşları 1,4 bütandiol aldığı bildirilen altı vakada bulantı, idrar ve dışkı kaçırma, ajitasyon, bilinçte değişkenlik, solunum depresyonu, koma görüldüğünü, bunlar arasında yer alan iki vakanın ise öldüğünü bildirmektedir. Ancak bilinen odur ki hangisi alınırsa alınsın oluşan nihai madde olan GHB'ye ait çok sayıda fatalite olgusu bildirilmektedir (12). Amnezi, myoklonus, diaforezis, orta derecede hipotermi bildirilen diğer advers etkiler-

dendir (13).

Küçük renkli plastik toplardan oluşan, çocukların farklı tasarımlar yapabildikleri ve şekiller üretebildikleri "Bindeez" adı ile bilinen oyuncak su topları, 2007 yılında ardı ardına bu tespih tanesi benzeri topları ağızlarına alan çocuklarda gelişen ağır toksik tablo nedeni ile toplatılmıştır. Yapılan analizlerde üretimi gerçekleştiren firmanın söz konusu topların yapımında kullanılması gereken zararsız plastik hammadde olan 1,5 pentandiol yerine çok daha ucuz olan 1,4 bütandiol kullandığı tespit edilmiştir (14-17).

DEPENDANS VE ABSTİNANS

DRatlar ve babunlara gittikçe artan dozda 1,4 bütandiol uygulanıp sonrasında bu maddenin aniden kesilmesini müteakiben fiziksel bağımlılık ve titremeler, kontrolsüz hareketlerden oluşan kesilme belirtileri gözlenmiştir (18,19). Bu konuda insanlara ait tespitler ise olgu bildirilerine dayanmaktadır. Mycke, Wilemon ve Aks'ın makalelerinde kesilme belirtileri olarak abdominal kramp, çarpıntı, tremor ve anksiyete bildirmişken, Goodwin ve arkadaşlarının çalışmasında birkaç yıl, ayda 250 ml'ye varan düzeyde 1,4 bütandiol kullanan bireyin bu maddeyi üç gün kullanmadıktan sonra dikkat bozukluğu, zaman, yer, mekân oryantasyonunda bozukluk, ajitasyon ve orta derecede delirium gösterdiği belirtilmektedir

YASAL KISITLAMA

1,4 bütandiol Avrupa Birliği Kozmetik Maddeler mevzuatında, tehlikeli maddeler sınıfında (Annex I to Directive 67/548/EEC) yer almadığı gibi riskli maddeler öncelikli listesinde de (under Council Regulation EEC No. 793/93) yer almamaktadır. Ayrıca 1988 Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı Birleşmiş Milletler Sözleşmesi'nde, Birleşmiş Milletler prekürsör kimyasallar listesinde de bulunmamaktadır. Oysa bu maddenin metaboliti GHB 1971 psikotrop maddeler sözleşmesinin 2 nolu listesinde yer almaktadır (5,22,23). Buna rağmen Avrupa Birliği ülkelerinden gelen emniyet yakalamaları, hastanelerin acil birimlerine olan başvuruları dikkate alarak bazı ülkelerin 1,4 bütandiolü yasal kısıtlama altına aldığı bilinmektedir. Bunlardan

dikkate alarak bazı ülkelerin 1,4 bütandiolü yasal kısıtlama altına aldığı bilinmektedir. Bunlardan Bulgaristan 2010 yılında hem GBL hem de 1,4 bütandiolü tehlikeli maddeler 3. Listeye almıştır. İsveç'te GHB yanında GBL ve 1,4 bütandiol 2005 yılından beri kısıtlamaya tabidir. Norveç'te 1,4 bütandiol "Tıbbi İlaçlar Yasası" kapsamında kontrole tabidir, Birleşik Krallık'ta ise 2009 yılından beri kontrol altında maddeler sınıf C olarak klasifiye edilmektedir. 1,4 bütandiol 1999 yılından beri ABD'de sağlığa zararlı, yaşamı tehdit edebilme potansiyeli olan maddeler sınıf I'de yer almakla birlikte bu husus maddenin sanayide üretim, dağıtım ve bulundurulmasına kısıtlama getirmemektedir. Ancak maddenin insan tüketimine sokulması halinde 1986 kontrole tabii maddeler analog yasası gereği 1 nolu liste kapsamında değerlendirileceği hakkında mahkeme kararları bulunmaktadır [5].

ADLİ TIBBİ

AÇIDAN DEĞERLENDİRME

Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas Kurulu'na son zamanlarda artan sıklıkta sıvı halde yakalanan 1,4-bütandiol maddesinin 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun 188. maddesi kapsamında olup olmadığı sorulmaktadır. Söz konusu dosyalarda bu maddenin yanı sıra kokain, metamfetamin, MDMA gibi diğer bazı uyuşturucu maddelerin bir arada yakalandığı görülmektedir.

1,4-bütandiol halihazırda tek tek sayılmak sureti ile yasa kapsamına alınan uyuşturucu maddelerden birisi olmadığı gibi jenerik liste kapsamında değerlendirilebilecek kimyasal maddelerden birisi de değildir. Maddenin bir bakır katalizörün varlığında 180-300 °C de ısıtılması ile 04.07.2016 tarih, 2016/9019 sayılı Resmî Gazete'de yayınlanarak uyuşturucu maddeler listesine giren GBL elde edilebildiği bilinmektedir [24].

Bu itibarla ilk bakışta 1,4-butanediol'ün TCK'nın 188. maddesinin 7. fıkrasına mümas olduğu söylenebilir. Ancak mevcut yakalamalarda bu maddenin GBL elde etmek amacı ile bulundurulduğuna ilişkin veri bulunmamaktadır. Maddenin GBL'ye dönüştürülmesine ihtiyaç ta yoktur. Çünkü 1,4 bütandiol vücuda alımını müteakiben metabolize olarak GHB'ye dönüşmektedir. Bu itibarla 188.

maddenin 7. fıkrasına uygun düşmemektedir. Çünkü bu fıkra iki koşulun bir arada yer alması halinde bahsedilmektedir. Birinci koşul olan maddenin kendisinin doğrudan uyuşturucu veya uyarıcı etki doğurmaması koşulu gerçekleşmiş olmakla birlikte ikinci koşul olan uyuşturucu veya uyarıcı maddenin in vivo koşullarda (vücut dışında) birtakım kimyasallar ile muamele edilerek üretimi gerçekleşmemektedir. Yasanın bu fıkrasında bahsedilen husus uyuşturucu etki doğurmayan öncül bir maddenin vücut dışında (merdiven altı laboratuvarlarda ve hatta bazen sıradan mutfak malzemeleri ile) basit kimyasal reaksiyonlar ile uyuşturucu etki doğuran bir maddeye dönüşebilmesi halidir. Bu öncül maddelere prekürsör adı verilmekte ve ülkeler sanayide, ticarete, tıpta kullanımı nedeni ile yasaklayamadıkları bu maddelerin kötü amaçlı kullanımını engelleyebilmek için kontrollü olarak ülkeye girişini, satışını, bulundurulmasını sağlayacak müeyyideler geliştirmektedir. Yukarıda belirtildiği üzere 1,4-bütandiol Birleşmiş Milletler prekürsör kimyasallar listesinde tanımlanmış bir madde değildir.

1,4-bütandiol emilimi sonrasında insan vücudunda doğal olarak bulunan alkol dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenaz enzimleri ile etkileşerek uyuşturucu etkisi olan GHB maddesine dönüştüğünden 1,4-bütandiol için prekürsör yerine prodrug tanımı yapılması daha uygun olacaktır.

1,4-bütandiol'ün 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun 188/6. maddesine de mümas olduğu tıbben söylenemez. Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas Kurulu yıllardır benimsenmiş raporlarında yasa kapsamında sayılmayan ve jenerik tanıma da uymayan, tıbbi kullanımı dışında, bizzat uyuşturucu madde etkisi doğurması nedeni ile suiistimali mümkün olan, bağımlı olunan bir başka uyuşturucu maddenin etkisini artırmak ya da yerine kullanmak sureti ile kötüye kullanılabilen maddelerin bu fıkraya sokulmasının tıbben uygun olacağını adli makamlara bildirmektedir. Ancak 1,4-bütandiol'ün tıbbi kullanımı olmadığı gibi kendisi doğrudan uyuşturucu etki doğurmamaktadır.

1,4 bütandiol'ün 2313 sayılı kanunun 19. maddesi işletilmek sureti ile yasa kapsamına alınması da kanaatimce uygun değildir. Çünkü yasa maddesinde "ilmi tetkikat neticesinde mazarratı tebeyyün

eden ve toksikomani tevhit eyleyen diğler zehirl-
erin" ifadesi kullanılmakta olup bu itibarla mad-
denin kendisi doğrudan uyuşturucu madde etkisi
doğurmadığından anılan madde işletilmek sureti
ile yasa kapsamına alınması zorlamalı olacaktır.

5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun 188. maddes-
ine ilave bir fıkra eklemek sureti ile ya da mevcut
fıkralarda düzenleme yapılarak "prodrug" ların
yasa kapsamına alınmasının önü açılmalıdır.

SONUÇ

Günümüzde uyuşturucu tacirlerinin hukuki
müeyyidelerden kaçmak amacı ile yeni yöntem-
ler sergiledikleri görülmektedir. Bugün için 1,4
bütandiol'ün suiistimali gündemimizde ise de
kisa sürede an itibarı ile öngöremediğimiz benzer
maddelerin ortaya çıkması olasıdır. Bu nedenle

KAYNAKLAR

1. Rautio J, Meanwell NA, Di L, Hageman MJ. The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development. *Nature Reviews. Drug Discovery* 2018;17(8):559-87.
2. Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Järvinen D Savolainen T. Prodrugs: design and clinical applications. *J.Nat Rev Drug Discov* 2008;7(3):255-70.
3. Sprince H, Josephs Jr JA, Wilpizeski CR. Neuropharmacologi-
cal effects of 1,4-butanediol and related congeners compared
with those of Gama Hidroksibütirat and gamma-butyrolactone.
Life Sciences 1966;5:2041-52.
4. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals., 13 th. Edition. MerckCo.,Inc., NJ. 2001.
5. World Health Organization. 1,4-Butanediol (1,4-BD) Pre-Re-
view Report: Expert Committee on Drug Dependence Thirty-fifth
Meeting. Geneva: World Health Organization; 2012. Report No.:
35th ECDD (2012) Agenda item 5.5.
6. World Health Organization. 1,4-Butanediol (1,4-BD) Critical
Review Report: Expert Committee on Drug Dependence Thirty-
sixth Meeting. Geneva:16-20 June, World Health Organization;
2014. Report No.: 36th ECDD (2014) Agenda item 4.4).
7. <https://psychonautwiki.org/wiki/1,4-Butanediol> (Cited: 15 Au-
gust 2021).
8. Thai D, Dyer JE, Jacop P, Haller CA. Clinical pharmacology of
1,4 butanediol and gamma -hydroxybutyrate after oral 1,4 bu-
tanediol administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol
Ther* 2007;81(2):178-84.
9. Poldrugo F, Snead OC. 1,4 butanediol, γ-hydroxybutyric acid
and ethanol: Relationships and interections. *Neuropharmacol-
ogy* 1984;59(23):109-13.
10. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_4_Review.pdf (Cited: 15 August 2021)
11. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Mégarbane B.
The clinical toxicology of γ-hydroxybutyrate, γ-butyrolactone and
1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(6):458-70.
12. Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ,
Peacock EA. Adverse events, including death, associated with
the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med* 2001;344:87-94.
13. Palmer RB. Gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol:
Abused analogues of gamma-hydroxybutyrate. *Toxicol Rev*
2004;23:21-31.

14. <https://en.wikipedia.org/wiki/Bindeez> [Cited: 15 August 2021]

15. Linda Wang. Industrial Chemical sullies popular children's toy. 1,4 butanediol rapidly converts to gamma -hydroxybutyric acid in the body. Chemical and Engineering News, November 9th., 2007 <https://cen.acs.org/articles/85/web/2007/11/Industrial-Chemical-Sullies-Popular-Childrens.html> [Cited: 15 August 2021]

16. Suchard J, Nizkorodov S, Wilkinson S. 1,4-Butanediol content of aqua dots children's craft toy beads. *J Med Toxicol* 2009;5:120-4.

17. Gunja N, Doyle E, Carpenter K, Chan OT, Gilmore S, Browne G, Graundis A. Gama Hidroksibütirat poisoning from toy beads. *Med J Aust* 2008;188:54-5.

18. Carai MA, Quang LS, Atzeri S, Lobina C, Maccioni P, Orru A, Gessa GL, Maher TJ, Colombo G. Withdrawal syndrome from gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and 1,4-butanediol (1,4-BD) in Sardinian alcohol-preferring rats. *Brain Res Brain Res Protoc* 2005;15:75-8.

19. Goodwin AK, Gibson KM, Weerts EM. Physical dependence on gamma-hydroxybutyrate (GHB) prodrug 1,4-butanediol (1,4-BD): Time course and severity of withdrawal in baboons. *Drug and Alcohol Dependence* 2013;132:427-33.

20. Mycyk MB, Wilemon C, Aks SE. Two cases of withdrawal from 1,4-butanediol use. *Annals of Emergency Medicine* 2001;38:345-6.

21. Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *Canadian Journal of Emergency Medicine* 2008;10:69-74.

22. EMCDDA Action on new drugs 2011. Early warning system on new synthetic drugs: Summary on GHB based on the EWS Final Reports 2011. Lisbon, Portugal: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2011.

23. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the Risk Assessment of GHB in the Framework of the Joint Action on New Synthetic Drugs. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2002.

24. Schwarz W, Schossig J, Rossbacher R, Pinkos R, Höke H. Butyrolactone. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2019.