



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione
Dipartimento Politiche Antidroga

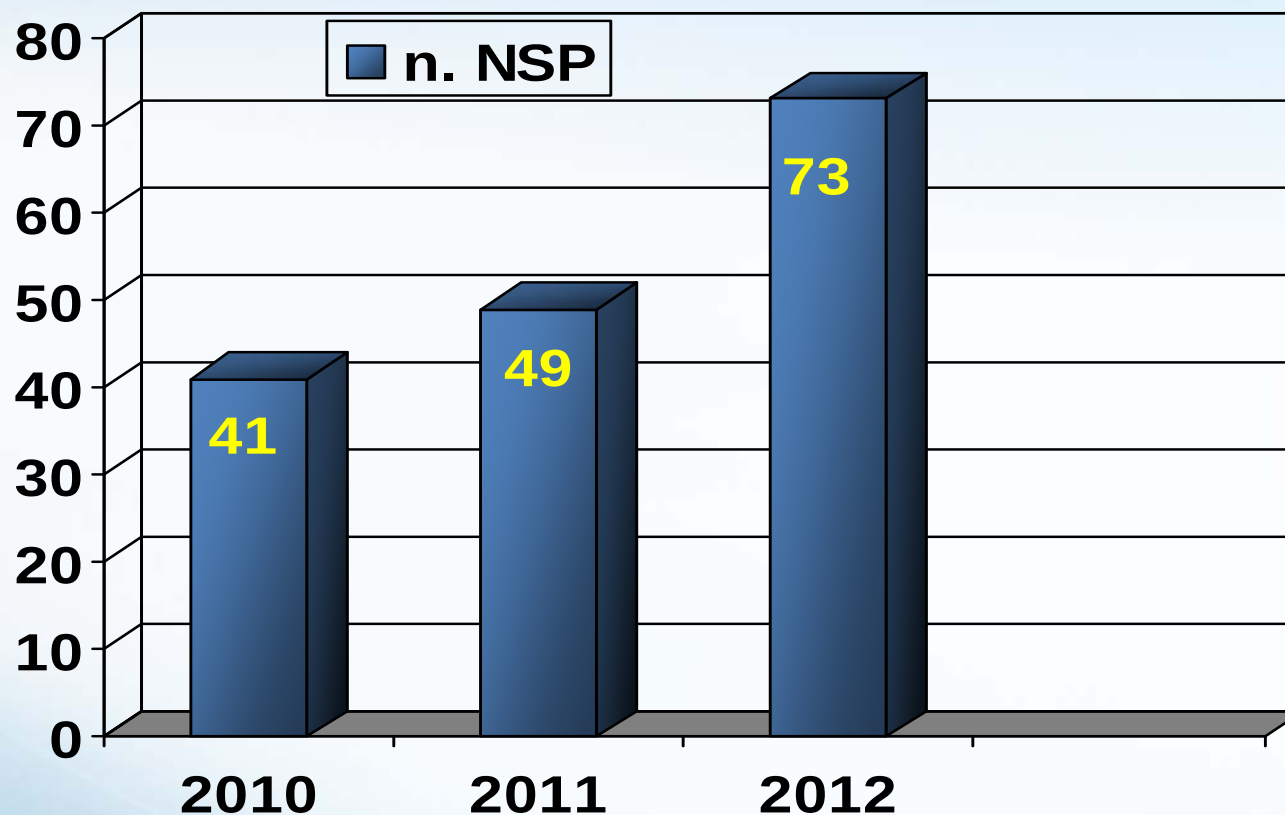


NUOVE DROGHE SINTETICHE: IL PROGETTO RIS-NEWS

Ten. Col. Sergio Schiavone
Comandante
Reparto Carabinieri Investigazioni Scientifiche
Messina



Identificate in UE 163 nuove molecole psicoattive



(prevalentemente stimolanti ma con una crescente
componente allucinogena)

Phenethylamines

Related to: phenethylamine

2C-x

Related to: mescaline

2C-B 2C-D
2C-I 2C-P
2C-E 2C-T-x
2C-B-FLY

Psychedelic amphetamines (DOx)

Related to: 2C-x, amphetamine

DOB DOM
DOC DON
DOI DOET
Bromo-DragonFLY

β-ketones

Related to: cathinone,
MDMA, amphetamine

Mephedrone Butylone
Methylone Flephedrone
Methedrone MDPV
Naphthylpyrovalerone

Cyclized amphetamines

Related to: MDMA,
amphetamine

2-AI 2-AT
MDAI MDAT
MDMAI MDMAT
MMAI

Ergolines

Related to: LSD, LSA

PRO-LAD
ETH-LAD

Tryptamines

Related to: psilocin, DMT, serotonin

5'-substituted

Related to: psilocin, serotonin

5-MeO-DMT 5-MeO-DALT
5-MeO-MIPT 5-MeO-MET
5-MeO-DIPT 5-MeO-DPT
5-MeO-AMT
5-MeO-AET

4'-substituted

Related to: psilocin

4-AcO-DMT 4-HO-DPT
4-AcO-DET 4-HO-DALT
4-HO-MIPT 4-HO-DIPT
4-MES-DMT

NMT MIPT
DET DALT DIPT
DPT
AMT
AET

Synthetic Cannabinoids

Functionally related to naturally occurring cannabinoids

Found in a number of branded products, most notably Spice

JWH family

CP-47,497 WIN-55,212-2
CP-55,940
HU-210 JWH-017 JWH-073
JWH-018 JWH-081
JWH-019 JWH-200 CB-25
JWH-250 CB-52

Piperazines

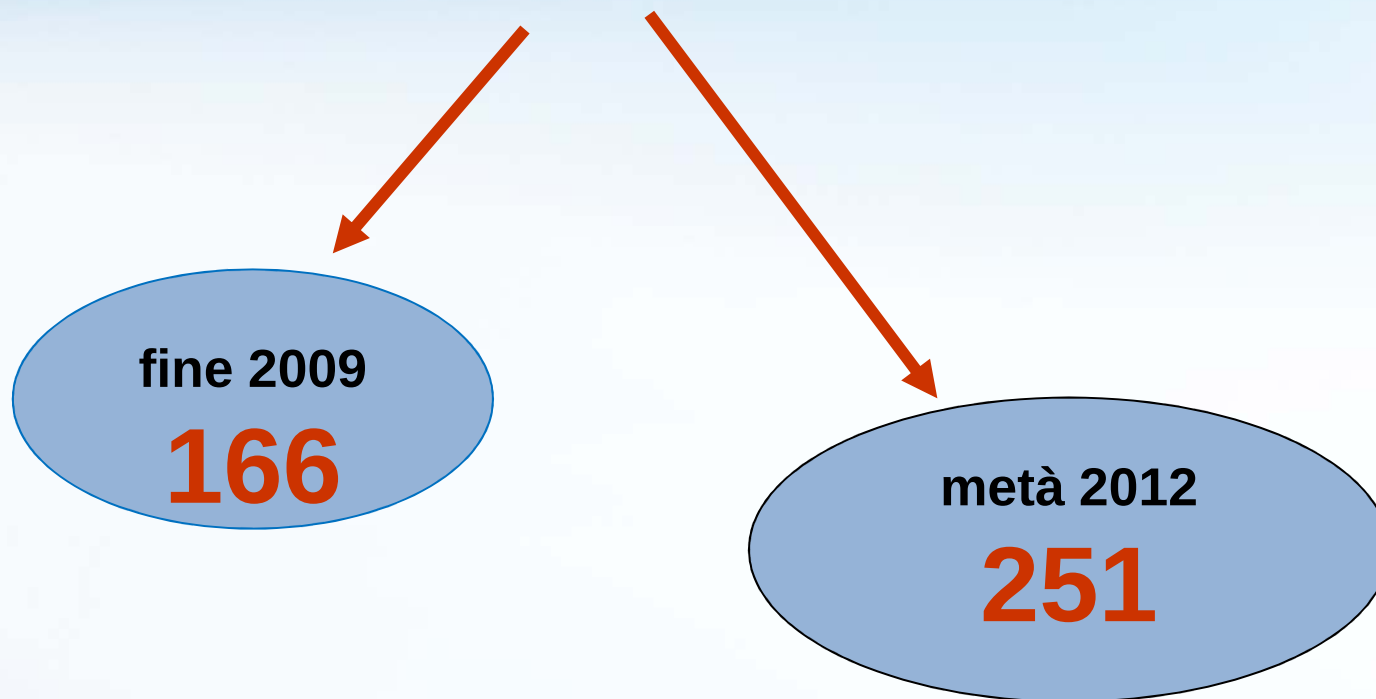
Related to: piperazine

BZP mCPP
MBZP pFPP
DBZP MeOPP
MDBZP TFMPP

Opiates

α-methylfentanyl
3-methylfentanyl
para-fluorofentanyl
MPPP
O-desmethyltramadol
7-acetoxymitragynine

Numero globale NPS



NPS (**251**) più delle sostanze sotto controllo internazionale (**234**)

Fonte: UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) 2013

Sono tutte molecole “psicoattive”

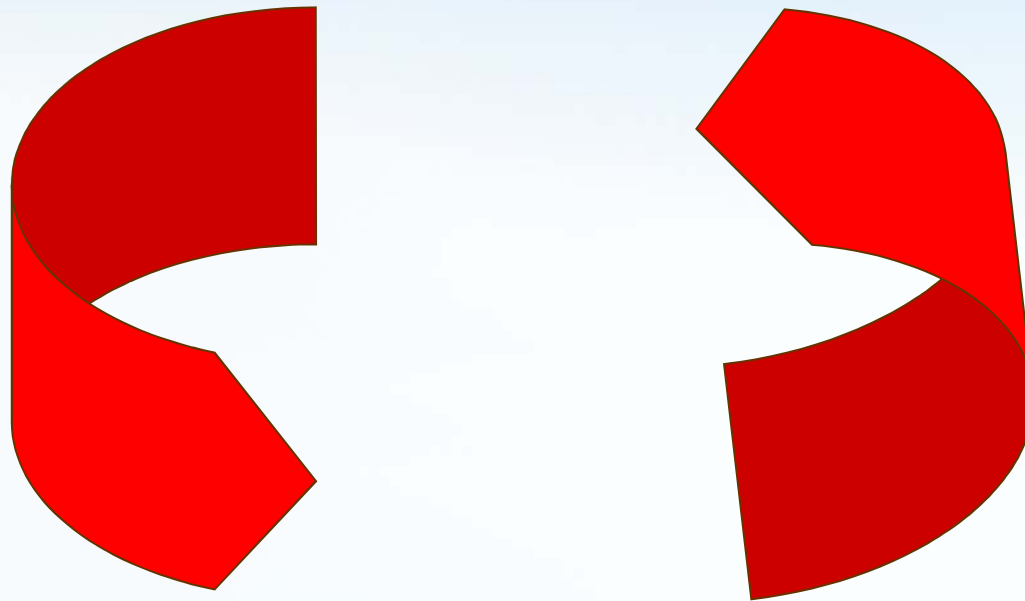
dotate di un'azione farmacologica diretta
sul sistema nervoso centrale, in grado di
influenzare **umore**, **comportamento**,
processi cognitivi:



l'intero soggetto “psicofisico”

DISPONIBILITA'

(OFFERTA)



CONSUMO

(DOMANDA)

P R O B L E M I

A N A L I T I C I



- **Numero crescente di “droghe” sintetiche**
- **Mancanza di letteratura scientifica, di metodi e materiali analitici di riferimento**
- **Metodi di screening “inesistenti”**
- **Molecole spesso difficili da identificare in reperti e, ancor più, in campioni biologici (shift da sostanze tradizionali)**
- **Disponibilità pressoché illimitata attraverso internet**
- **Possibili assunzioni inconsapevoli**
- **Effetti tossicologici a breve e lungo termine sconosciuti.**

RICONOSCIMENTO ANALITICO

ESSENZIALE

CRUCIALE

Sostanze

“naturali”

“?????”



KRATOM
Mitragyna speciosa



SALVIA DIVINORUM



Bassi dosaggi = stimolante; Alti dosaggi = sedativo

BZP o “Legal X”

- **Attività stimolante sul SNC**
- **Alcuni effetti:**
emicranie, nausea, vomito, forti dolori in zona gastrica, ansia, insonnia, stato confusionale (anche 24 h)
- **Crisi convulsive**

Many of the tablets sold as BZP tablets had logos similar to those on MDMA tablets:

Tablets containing MDMA



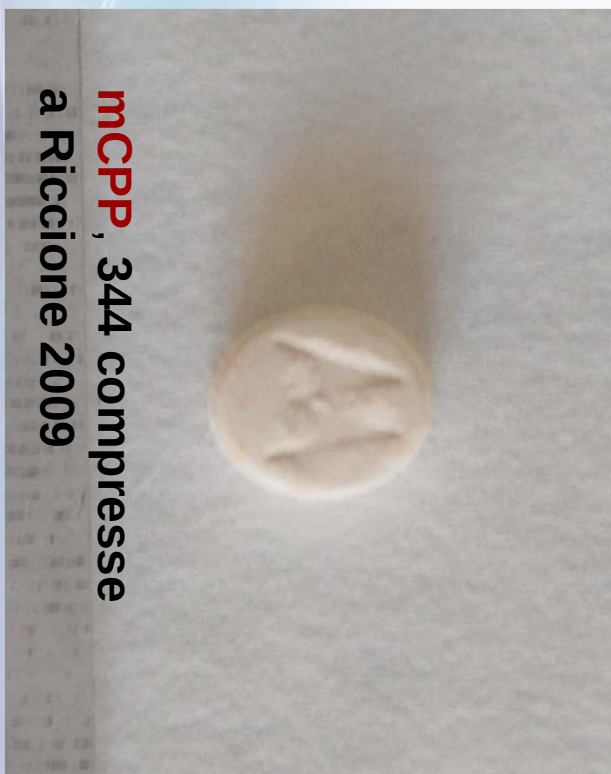
Tablets containing BZP



Fonte: www.esr.cri.nz



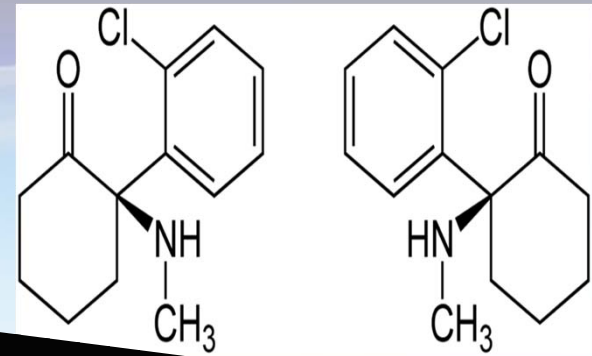
Principale metabolita del Trazodone, antidepressivo commercializzato in Italia con il nome di Trittico[®]



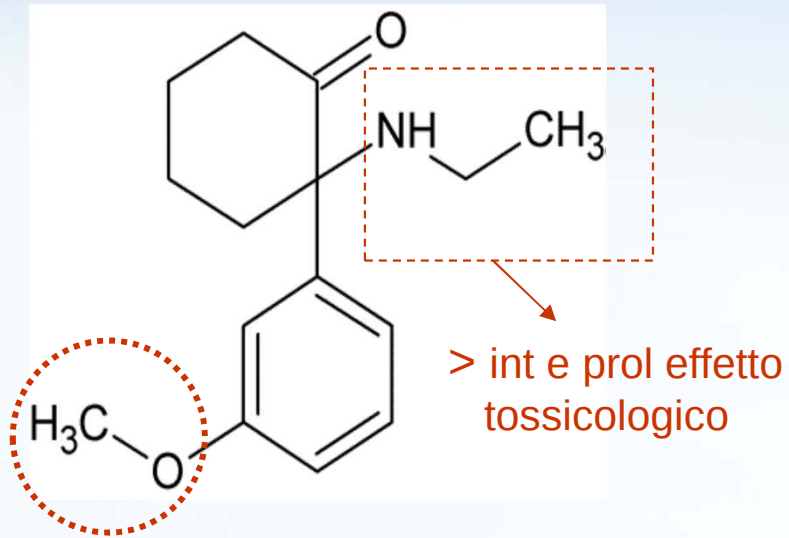
Molecole
“tradizionali”

ma “nuove” allo
stesso tempo

Ketamina



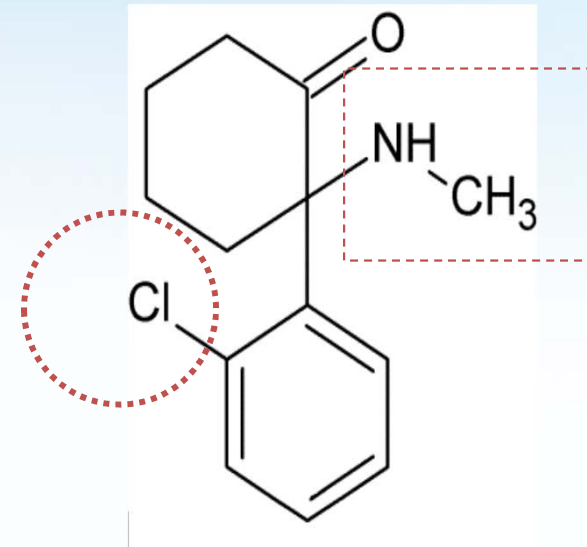
Metossietamina (MKET): classe delle arilcicloesilamine ed analogo N-etilderivato della Ketamina (**KET**)



METOSSIETAMINA

< effetto analgesico-anestetico
> emivita

2 etilamina
3 metossi



KETAMINA

2 metilamina
2 cloro

Molecole

“nuove”

“di sintesi”

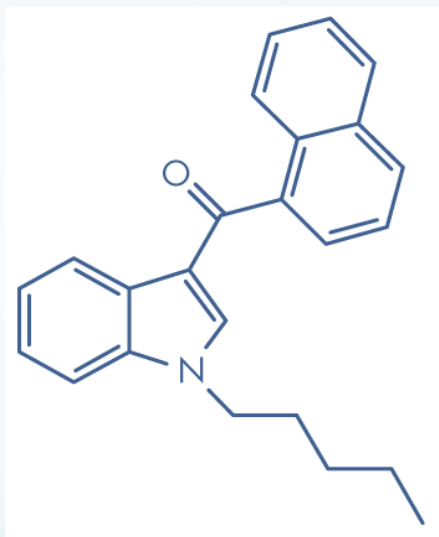
CANNA BINO DI CATTINONI

... sint. sint.

Struttura molecolare

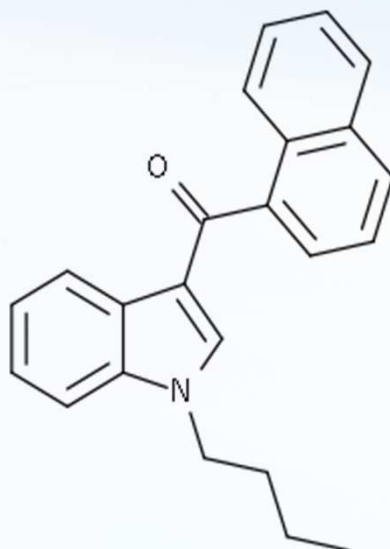
JWH-018

1-**Pentyl**-3-(1-naphthoyl)indole



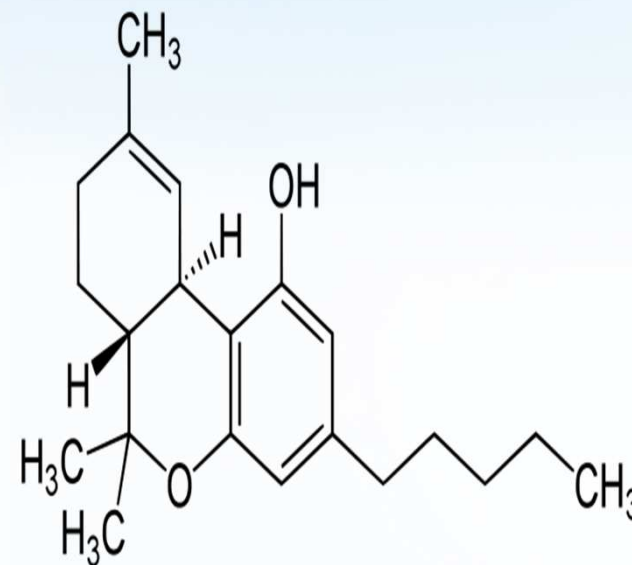
JWH-073

1-**Butyl**-3-(1-naphthoyl)indole



THC

Delta-9-Tetrahydrocannabinolo



Attività analgesiche simili alla cannabis

Elevata potenza farmacologica

Ottobre-novembre 2010, JWH-122 componente non dichiarato in “**Forest Green**” e “**Jungle Mystic Incense**”,



Forest Green

3 casi intossicazione



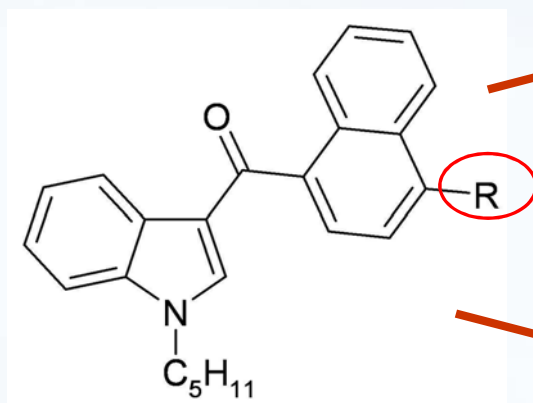
Jungle Mystic Incense

5 casi intossicazione in 7 giorni

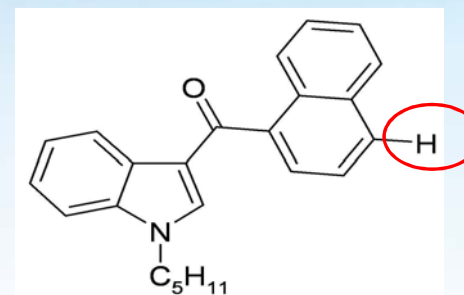
JWH-122 [1-pentil-3(4-metil-1-naftoil)indolo]
naftoilindoli JWH-122 è un **analogo metilato** (sostituente
metile in posizione 4 sull'anello naftilico).

$K_i = 9 \pm 5$

(NAFTOILINDOLI)

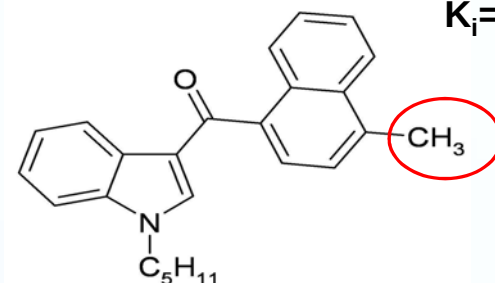


$R = H$



1-Pentil-3-(1-naftoil)indolo
JWH-018

$R = CH_3$



$K_i = 0.69 \pm 0.5$

1-Pentil-3-(4-metil-1-naftoil)indolo
JWH-122

JWH-122 si lega al CB1 oltre **30 volte** più saldamente del THC (K_i : $0,69 \pm 0,5$ nM per JWH-122; K_i : $25,1 \pm 5,5$ nM per Δ^9 -THC (Br J Pharmacol 2007)).

JWH-250 2-(2-Metossifenil)-1-(1-pentilindol-3-il)etanone

K_i = 11 nM per CB1 e 33 nM per CB2

(FENILACETILINDOLI)



“Jamaican Spirit”, “Star of Fire”, “Amazonas”, “Amazonas Vanilla”, “B-52”, “Jamaican Gold”, Bonzai Forest Green, Blaze, Intensive Shot, Start of Fire
3 casi di intossicazione acuta

Sono **più di 80** i

cannainoidi sintetici

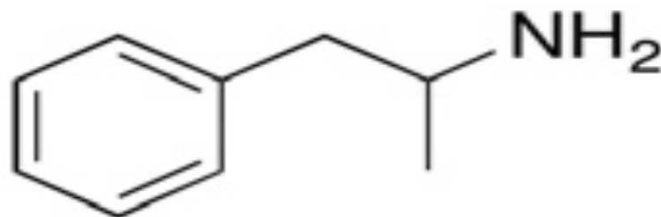
segnalati attraverso il

N.E.W.S.

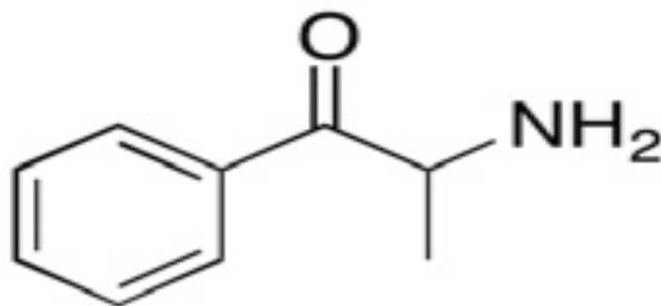


KHAT

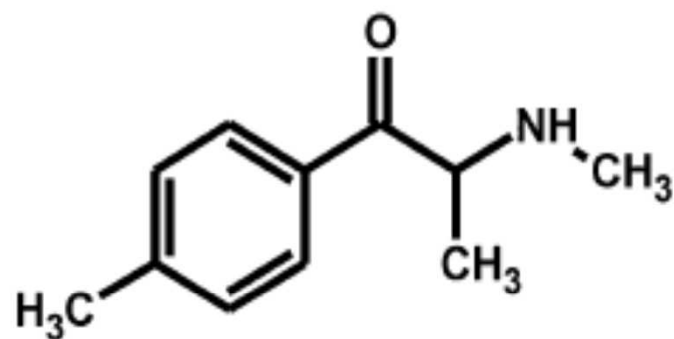
I Catinoni differiscono dalle anfetamine per la presenza di un gruppo ketone in posizione beta (**bk-analoghi**)



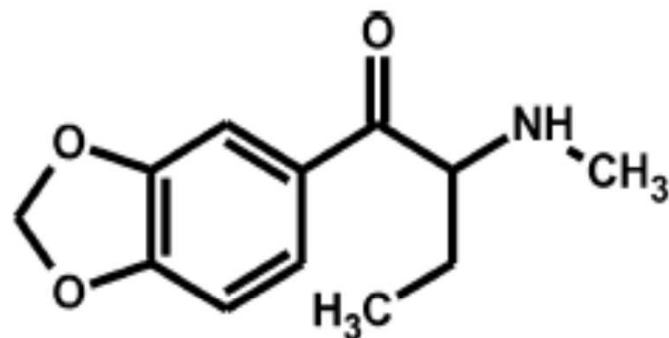
Amphetamine



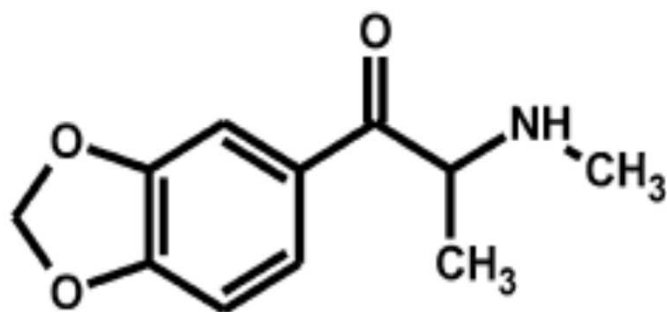
Cathinone



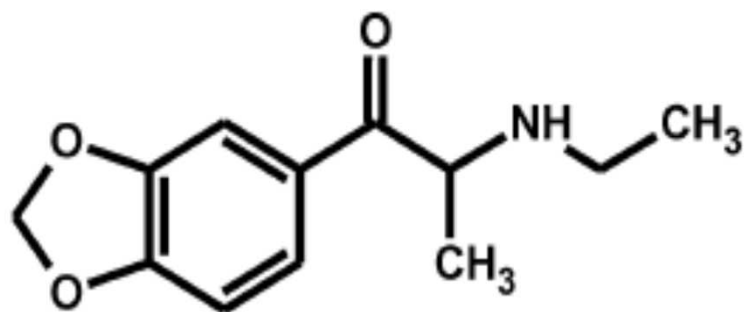
Mephedrone



bk-MBDB



bk-MDMA



bk-MDEA

Metilone

Etilone

bk-analoghi

Catinoni sintetici



**3-Fluoromethcathinone
(3-FMC)**



**Butylone
(bk-MBDB)**



**3,4-dimethyl-methcathinone
(3,4-DMMC)**



**3,4-Methylenedioxypyrovalerone
(MDPV)**



Mephedrone

Simultaneous quantification of 28 synthetic cathinones and metabolites in urine by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry

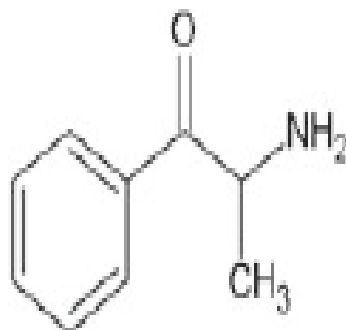
Marta Concheiro • Sebastien Anizan • Kayla Ellefsen •
Marilyn A. Huestis

A comprehensive confirmation method for the identification and quantification of synthetic cathinones in urine is needed. We developed a sensitive and specific method for the determination of 28 synthetic cathinones, including four commercially available metabolites in urine by liquid chromatography tandem high resolution mass spectrometry (LC-HRMS).

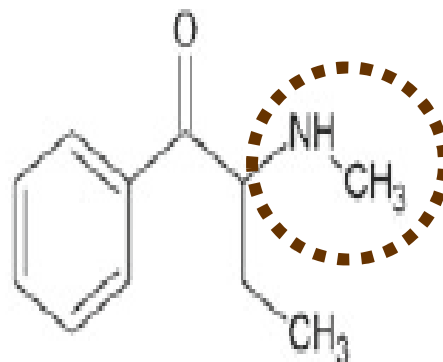
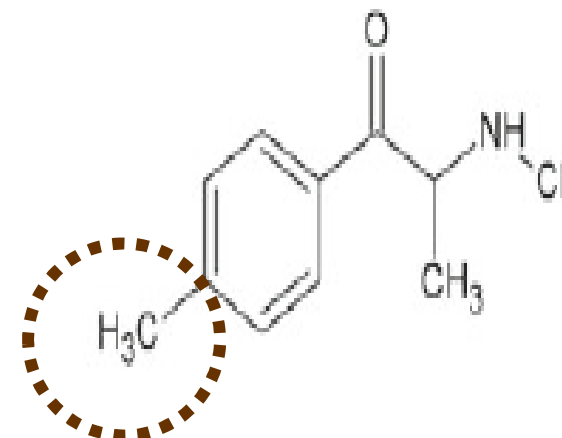
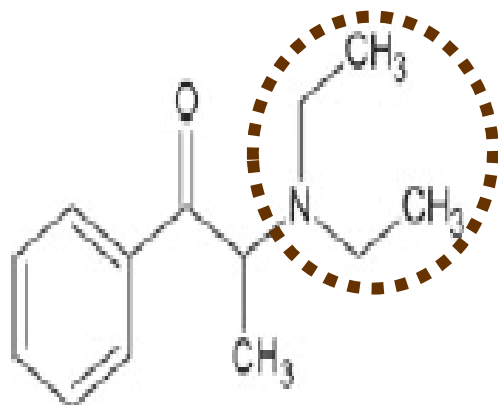
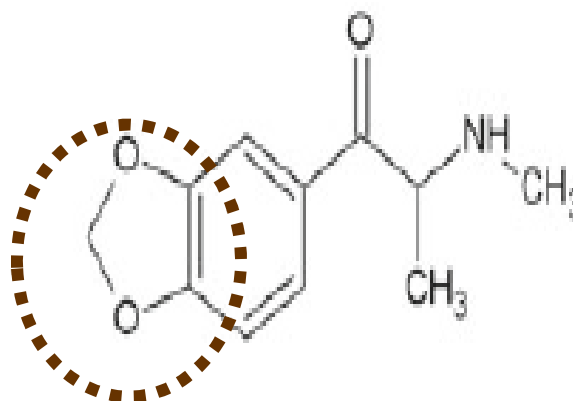
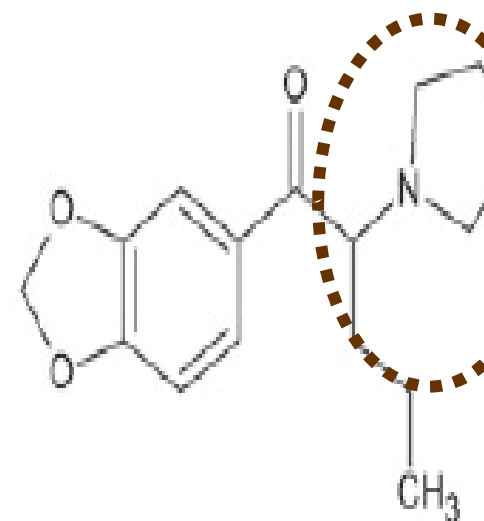
I cationi sintetici β -keto analoghi della fenetilammina possono essere sostituiti:

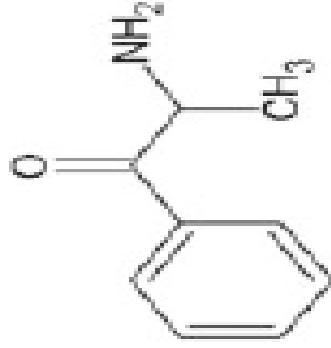
- sull'anello benzenico (es. metilendiossi sostituiti)
- in posizione 3'
- e/o gruppo amminico (es. N-alchil-sostituiti, pirrolidinil-sostituiti)

generando diverse classi di cationi sintetici con effetti diversi.

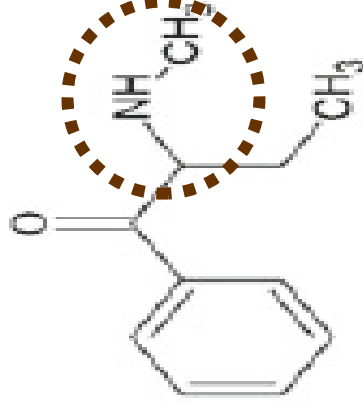


Cathinone

Buphedrone
(Position 3'-substituted)Mephedrone
(Ring-substituted)Diethylcathinone
(N-alkyl-substituted)Methyldone
(Methylenedioxy-substituted)MDPV
(Pyrrolidinyl-substituted)

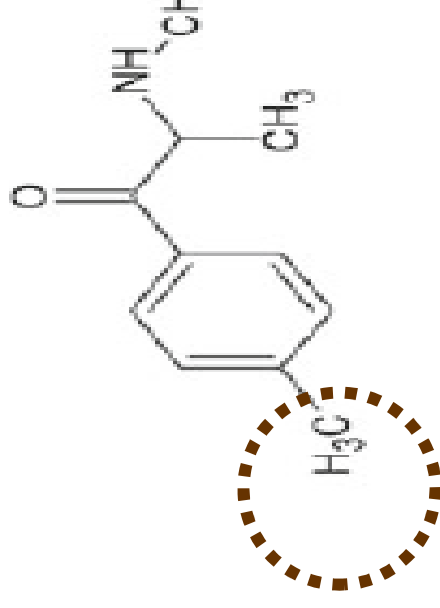


Cathinone



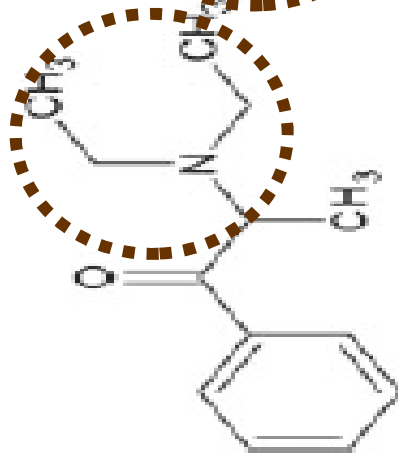
Buphedrone

(Position 3'-substituted)



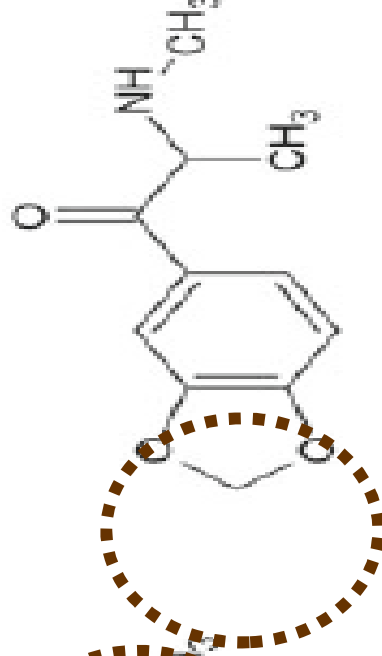
Mephedrone

(Ring-substituted)



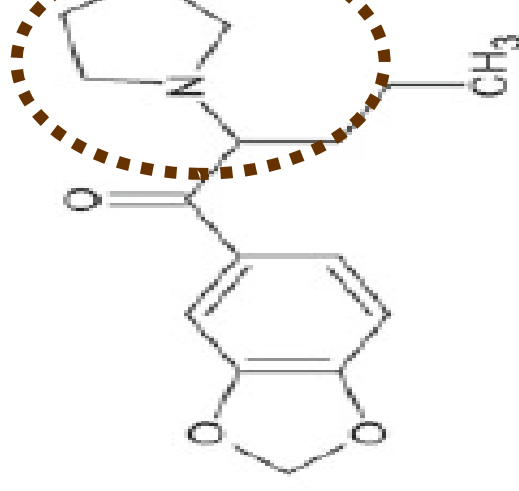
Diethylcathinone

(N-alkyl-substituted)



Methylenedioxy-substituted

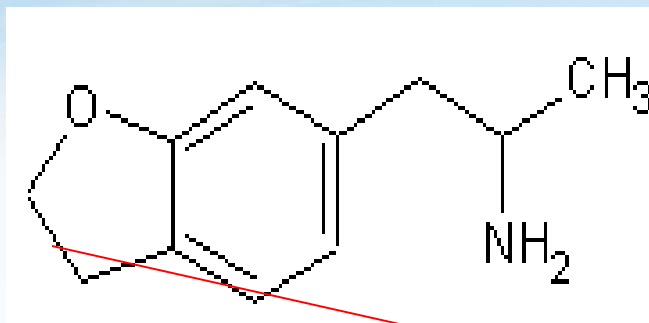
(Methylenedioxy-substituted)



MDPV

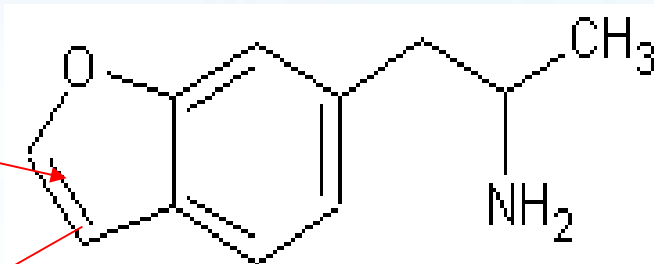
(Pyrrolidinyl-substituted)

Derivati dell'APB



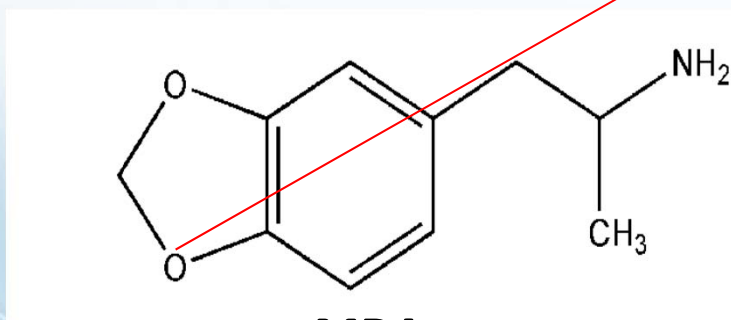
6-APDB

6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano



6-APB

6-(2-aminopropil)benzofurano
[o 4-desossi-MDA]



MDA

Metilendioossiamfetamina

Profili neurochimici

5-APB e 6-APB hanno elevate affinità specialmente per i recettori serotoninergici **5-HT_{2B}** ($k_i=14$ nM e $k_i=3.7$ nM rispettivamente): sono potenti agonisti completi di questi recettori.

N.B: la modulazione della trasmissione serotoninergica da parte delle sostanze di abuso potrebbe essere alla base della vulnerabilità alla dipendenza.

“I **recettori della serotonina** influenzano vari processi biologici e neurologici, come ad esempio: aggressività, ansia, appetito, conoscenza, apprendimento, memoria, umore, nausea, sonno e termoregolazione; sono inoltre il bersaglio di diversi farmaci e sostanze stupefacenti, tra cui molti antidepressivi, antipsicotici, anoressizzanti, e allucinogeni.”

6-APB agisce sul rilascio di:

- **serotonina** (effetto entactogeno)
- **dopamina** (effetto stimolante)
- **norepinefrina** (effetto sicchedelico)

Il derivato saturo **6-APDB** inibisce la ricaptazione delle monoammine

Le fenetilammine N-benzil sostituite sono una nuova classe di allucinogeni serotoninergici commercializzati on-line come “prodotti per la ricerca”

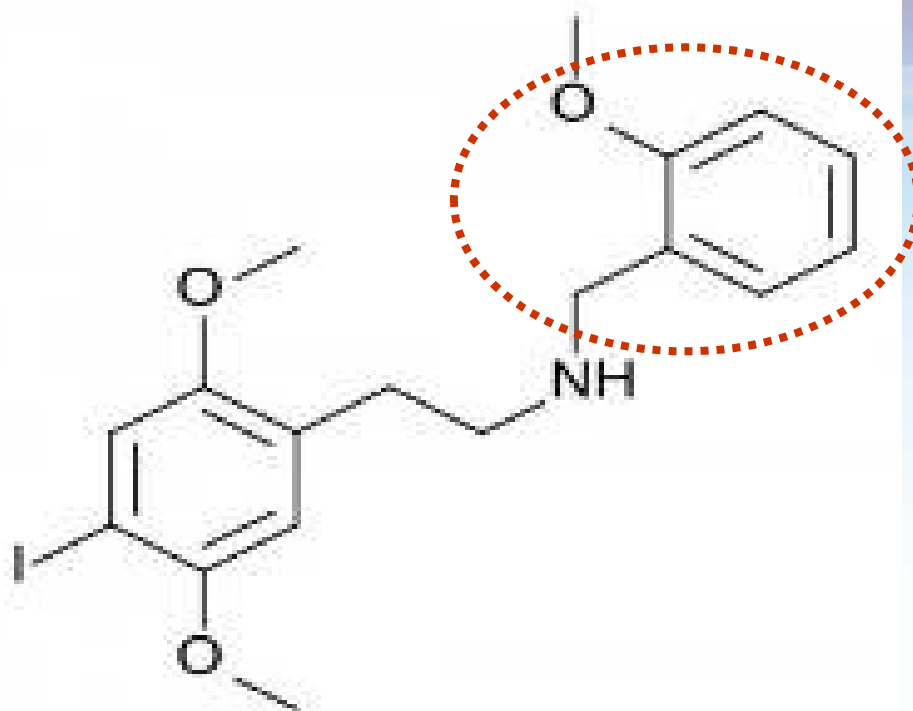
Esempi:

2,5-Dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine (**NBOMe**)

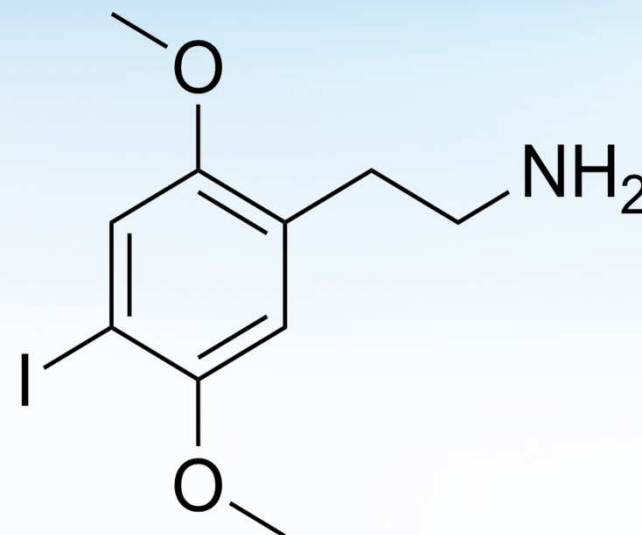
N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-**iodo**phenethylamine (**25I-NBOMe**),

N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-**chloro**phenethylamine (**25C-NBOMe**),

N-(2-methoxybenzyl)-2,5-**dimethoxy**-4-methylphenethylamine (**25D-NBOMe**).



2C-I-NBOMe



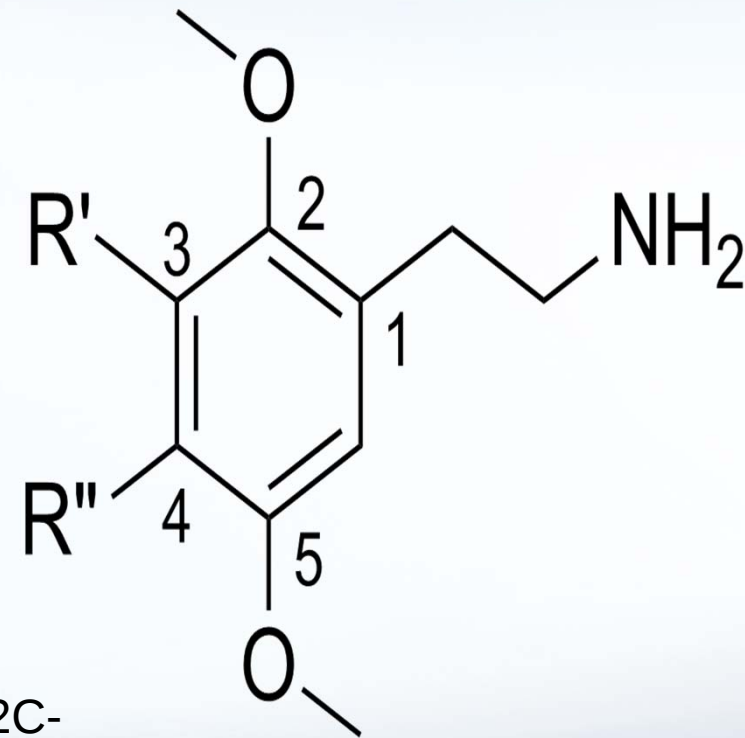
2C-I

25I-NBOMe è un analogo della fenetilammina allucinogena 2C-I con affinità elevata per il recettore 5-HT_{2A}

Nome chimico IUPAC

4-iodo-2,5-dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine

Il **nome 2C** (acronimo per **2** atomi di **C**arbonio tra l'anello benzenico ed il gruppo amminico) indica una **serie di fenetilammine psichedeliche con due gruppi metossi in posizione rispettivamente 2 e 5 dell'anello benzenico**



Struttura base della serie psichedelica 2C-

2C-I con H in R3 ed I in R4. (in **R4**:Br, Cl, F, etc)

NBOMe: nome usato per vari analoghi della serie 2C delle fenetilammine come designer drugs

Gli **NBOMe** non sono stati usati prima del 2010 e la loro circolazione su blotter cartacei come sostanze psichedeliche inizia solo nel 2011, anno in cui iniziano a circolare diverse nuove triptamine e fenetilammine,

▲ **Violenze fisiche e psicologiche**

▲ **Decessi**

▲ **Dosi sub-milligrammi**

▲ **Elevata potenza**

▲ **Self-dosing accidentale**

25I-NBOMe
(RIS Parma, LASS Milano)

25I-NBOMe, 25C-NBOMe, 25H-NBOMe
(LASS Savona)

**25H-NBOMe, 2C-C-NBOMe,
25I-NBOMe** (LASS Verona)

25I-NBOMe e LSD (LASS Alessandria)

25I-NBOMe, LSD (LASS Alessandria)

25H-NBOMe (RIS Parma)

25I-NBOMe (ULSS12 Veneziana)

2C-C-NBOMe (LASS Laives, BZ)

2C-B
(LASS Reggio C.)

RICONOSCIMENTO ANALITICO

ESSENZIALE

CRUCIALE



La **distribuzione di standard analitici** ai laboratori del network NEWS da parte dell'Istituto Superiore di Sanità ha facilitato il lavoro dei laboratori per **identificare con accuratezza, precisione e tempestività tali molecole nei materiali analizzati**; ha quindi reso **più veloci anche le diagnosi** fatte dal personale sanitario consentendo di attivare più rapidamente le adeguate misure di trattamento dei pazienti intossicati.



Standards analitici forniti ai laboratori del Network N.E.W.S.

ISS-DPA 2010

- **JWH-018**

- **JWH-073**

- **JWH-200**

- **JWH-250**

CP 47,497

4-FA

Mefedrone

MDAI

Risultato: Incremento del numero di segnalazioni al Sistema

> Segnalazioni:

“sequestri”

“intossicazioni”

“controlli”

Con il controllo generico sono stati messi in tabella interi gruppi di molecole



Nuove sfide analitiche



Oltre 100 nuove molecole da identificare, ed in alcuni casi da quantificare



Mancanza di materiali di riferimento

37 NUOVE MOLECOLE

- **Analoghi del 3-(1-naftoil)indolo:**
JWH-007, JWH-016, JWH-019, JWH-081, JWH-098, JWH-122, JWH-210, JWH-398 e AM-2201;
- **Analoghi del 3-fenilacetilindolo:**
JWH-203, JWH-251, JWH-302, RCS-8, WIN 48,098;
- **Analoghi del 3-benzoilindolo:**
AM-694, RCS-4, AM-2233;
- **Naftoilpirroli**
JWH-147, JWH-307
- **Naftoilnaftaleni**
CRA-13
- **Cicloesilfenoli**
CP 47,497 C8-analogo
- **Analoghi del 2-amino-1-fenil-1-propanone:**
Metcatinone, Metamfepramone, N-Etilcatinone, Metedrone (bk-PMMA) Flefedrone, 3,4-dimetilmetcatinone (3,4-DMMC), 4-metil-N-etilcatinone (4-MEC), Bufedrone, Pentedrone, Metilone (β -keto-MDMA), Etilone (β -keto-MDEA), Butilone (β -keto-MBDB) Pentilone (β -keto-MBDP), Metildiossiprovalerone (MDPV)
- **Naftil analoghi del pirovalerone**
1-Nafirone, 2-nafirone

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione
Dipartimento Politiche Antidroga



“Una grossa sfida in campo analitico è costituita dall’ampio spettro di sostanze psicoattive che possono essere consumate e che richiedono approcci specifici dal punto di vista metodologico ed anche strumentale”

(Addiction, 94(9) 1279-1298, 1999)

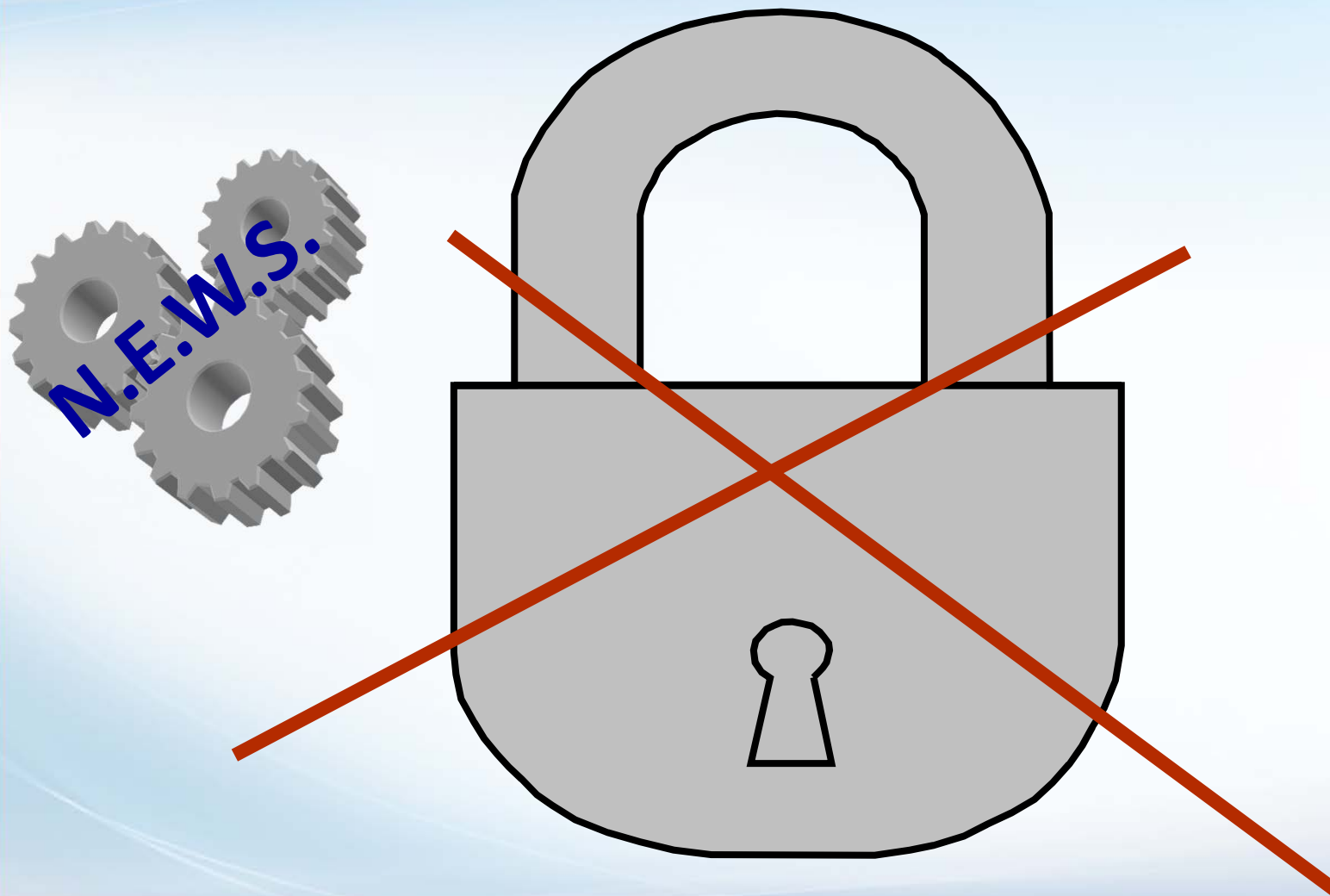
- Problemi destinati ad accrescersi con ripercussioni sanitarie e sociali.

- Dovremo sempre più spesso fare i conti con difficoltà di tipo analitico-tossicologico

- Dalla crescente complessità del problema è sempre più evidente la necessità di un approccio multidisciplinare ed integrato (NEWS)

**Necessità che il laboratorio
sia periodicamente
informato circa le sostanze
circolanti sul proprio
territorio e non solo
(N.E.W.S.)**

Utilità dello scambio di informazioni e circolarizzazione dei dati analitici



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Ten. Col. Sergio Schiavone
Comandante

Reparto Carabinieri Investigazioni Scientifiche
Messina

sergio.schiavone@carabinieri.it

