

3.3 Fenetilammine

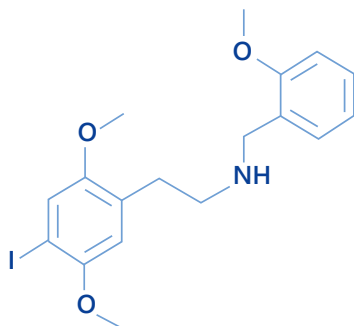


25I-NBOMe

Nome

25I-NBOMe

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{18}H_{22}INO_3$

Numero CAS

919797-19-6 / 1043868-97-8 (sale HCl)

Nome IUPAC

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

Altri nomi

N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine; 4-iodo-2,5-dimethoxy-N-[(2-methoxyphenyl) methyl]-benzeneethanamine; 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine; INBMeO; NBOMe-2C-I; 2C-I-NBOMe; BOM-Cl; Cimbi-5; 25-I

Nomi gergali: Solaris; Smiles; N-Bomb

Peso molecolare

427.277 g/mol

Aspetto

Polvere

Informazioni generali

25I-NBOMe è un analogo della fenetilamina allucinogena 2C-I.

EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 25I-NBOMe cloridrato risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo e a circa 30 mg/mL in DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 203 e 300 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno e di non conservare il materiale in metanolo per più di 24 ore. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9001128>

<https://www.caymanchem.com/pdfs/9001128.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/9001128m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

La molecola 25I-NBOMe è un potente agonista dei recettori 5-HT_{2A} (umani) verso i quali presenta una K_i pari a 0.044 ± 0.006 nM e dei recettori 5-HT_{2A} di ratto con un K_i pari a 0.087 ± 0.01 nM.

Braden MR, Parrish JC, Naylor JC and Nichols DE. Molecular Interaction of Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with Superpotent N-Benzyl Phenethylamine Agonists. *Molecular Pharmacology* December 2006 vol. 70 no. 6 1956-1964.

Uno studio del 2008 riporta la sintesi del derivato triaziato della molecola 25I-NBOMe, quale ligando altamente specifico e attivo sui recettori 5-HT_{2A/2C}. Il radioligando ([³H]INBMeO) ha mostrato una affinità 20 volte superiore rispetto alla ketanserina (potente agonista dei recettori 5HT_{2A}) sui recettori 5-HT_{2A/2C}.

Nichols D. E. et al. *High specific activity tritium-labeled N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (INBMeO): A high-affinity 5-HT_{2A} receptor-selective agonist radioligand*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16 (2008) 6116–6123.

Uno studio del 2010 riporta la sintesi di numerosi derivati marcati con Carbonio 11 (¹¹C) nell'ambito della ricerca di radiotraccianti PET con azione agonista dei recettori 5-HT_{2A}. Tra questi è descritto anche un derivato ¹¹C della molecola 25I-NBOMe (denominato [¹¹C]Cimbi-5-2).

Ettrup A. et al. *Radiosynthesis and in vivo evaluation of a series of substituted C-phenethylamines as 5-HT_{2A} agonist PET tracers*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) DOI 10.1007/s00259-010-1686-8

Una review del 2008 riporta dati di studi di relazione struttura-attività che evidenziano come le diverse sostituzioni chimiche sulle fenilalchilamine influenzino l'attività a livello dei recettori 5-HT. Tra i vari analoghi studiati, è stata testata la 25I-NBOMe quale analogo N-(2-metossibenzilico) della più nota 2C-I. La molecola 25I-NBOMe è risultata essere un potente agonista parziale per il recettore 5-HT_{2A}, con EC₅₀ pari a 0.0813 nM e stimolazione recettoriale pari al 30%. In un altro studio la 25I-NBOMe risulta essere un potente agonista (K_i=0.087 nM), con affinità superiori per recettori 5-HT_{2A} (ratto) rispetto agli analoghi 2C-I (K_i=0.62 nM), e DOI (K_i=0.58 nM). In un altro studio funzionale su recettori umani 5-HT_{2A} la molecola 25I-NBOMe ha mostrato caratteristiche agonistiche e potenze (EC₅₀=0.44 nM; 81% di stimolazione 5-HT), superiori rispetto all'analogo 2C-I (EC₅₀=2.54 nM; 82% di stimolazione 5-HT), mentre l'analogo N-(2-idrossibenzilico) ha mostrato una potenza ancora più elevata (EC₅₀=0.19 nM; 86% di stimolazione 5-HT).

Blaazer AR, Smid P, Kruse CG. *Structure-activity relationships of phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT(2A) receptors*. *ChemMedChem*. 2008 Sep;3(9):1299-309. doi: 10.1002/cmdc.200800133.

Effetti

Presso il sito dell'Osservatorio europeo vengono riportate le allerte lanciate dal punto focale inglese, austriaco e belga, in merito all'identificazione della molecola 25I-NBOMe. Nel primo caso, a marzo 2013 il punto focale inglese ha segnalato 7 casi di intossicazione acuta correlabili al consumo della molecola 25I-NBOMe, verificatisi a gennaio dello stesso anno nel Nord-Est dell'Inghilterra. In un caso la molecola è stata assunta per via endovenosa, per via orale in un altro caso e per sniffing in 4 casi: non è nota la via di assunzione nel settimo caso. All'accesso in ospedale i soggetti (maschi, adulti) presentavano un quadro clinico caratterizzato da tachicardia (tutti e 7 i casi) e ipertensione (in 4 casi); agitazione e aggressività (in 6 casi), allucinazioni visive e uditive (in 6 casi), convulsioni (in 2 casi) e clonie (in 2 casi); iperpiressia e acidosi metabolica (in 3 casi); elevati livelli di CPK (tutti e 7 i pazienti) e rabdomiolisi (1 caso); insufficienza renale (conseguente a rabdomiolisi) (1 caso); leucocitosi (2 pazienti). I casi sono stati descritti anche in un recente articolo di letteratura scientifica.

Nel secondo caso, l'allerta è stata lanciata in Austria, in seguito all'identificazione della molecola 25I-NBOMe adsorbita su blotter venduti come LSD.

Nel terzo caso, ad agosto 2013 il punto focale belga ha segnalato tre casi di intossicazione correlati all'assunzione durante una festa in casa, di 25I-NBOMe descritta come "LSD sintetico". I pazienti presentavano anossia periferica nelle estremità, pertanto sono stati sedati ed intubati; pupille midriatiche molto larghe, responsive alla luce. HR 90, BP 115/60, sats 96, Glasgow Coma Scale 3/15. Le analisi condotte su blotter sequestrati nella stessa città dei casi di intossicazione, hanno rilevato la presenza di 25I-NBOMe e tracce di 25C-NBOMe.

a) EMCDDA, *EDND database, 25I-NBOMe, 2013*; b) Hill S. et al., *Severe clinical toxicity associated with analytically confirmed recreational use of 25I-NBOMe: case series*, *Clinical Toxicology* (2013), DOI: 10.3109/15563650.2013.802795.

Un articolo riporta la descrizione di 4 casi clinici correlati al consumo della molecola 25I-NBOMe, 3 dei quali sono supportati da dati analitici. Si trattava di 4 ragazzi (età compresa tra 18 e 19 anni), che avevano acquistato la sostanza da un altro soggetto che l'aveva acquistata online. L'assunzione è avvenuta per via orale o per sniffing. All'accesso in ospedale tutti i soggetti presentavano un quadro clinico caratterizzato da tachicardia e agitazione psicomotoria; solamente 3 soggetti presentavano fenomeni convulsivi, tanto da richiedere una terapia farmacologica e ventilazione meccanica. Un paziente ha presentato rabdomiolisi e insufficienza renale. L'analisi LC-MS delle urine di 3 dei 4 soggetti, hanno confermato l'assunzione della molecola 25I-NBOMe.

Kelly A., Eisenga B., Riley B., Judge B. *Case series of 25I-NBOMe exposures with laboratory confirmation*. *Annual Meeting of the NACCT*. 2012.

Descritto un caso clinico correlato al consumo della molecola 25-I (25I-NBOMe), e relativo ad un soggetto (maschio, 18 anni) il quale all'accesso in ospedale presentava agitazione, gravi allucinazioni, tachicardia (150 - 160 bpm) e ipertensione (150 - 170 mmHg sistolica e 110 mg Hg diastolica). Successivamente è stato sottoposto a terapia farmacologica con lorazepam portando a miglioramento del quadro clinico, dopo 48 ore. L'analisi per HPLC/MS/MS ha determinato la presenza nel siero di una concentrazione di 25I-NBOMe pari a 0,76 ng/ml.

Rose S. R., Poklis J. L., Poklis A. *A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT_{2A} agonist designer drug*. *Clinical Toxicology*. 2013. 51: 174–177.

Un abstract ad un congresso descrive i casi relativi a 10 ragazzi (range 14 - 20 anni), ricoverati dopo assunzione per ingestione o insufflazione di una molecola denominata "25-I". 6 casi su 10 hanno riferito il consumo della sola 25-I; le altre sostanze assunte dai restanti pazienti sono state etanolo, 2C-E, THC e ketamina. Gli effetti riscontrati sono stati: tachicardia (90%) con una frequenza cardiaca riscontrata con valori medi pari a 123 battiti/minuto, ipertensione (70%), agitazione (60%) e allucinazioni (50%). 2 pazienti hanno presentato crisi epilettiche, solamente un paziente era non responsivo. Sono stati raccolti campioni di urina e di sangue per la caratterizzazione analitica, tuttavia non vengono riportati gli esiti delle analisi.

Rose S. R., Cumpston K. L., Stromberg P. E., Wills B. K. *Severe poisoning following self-reported use of 25-I, a novel substituted amphetamine*. *Annual Meeting of the NACCT*. 2012.

Sul sito dell'Osservatorio europeo è segnalato un documento di informazione sulla molecola 25I-NBOMe. In particolare vengono indicati come effetti correlati alla sua assunzione: aumento delle percezioni visive; euforia; aumento empatia; stimolazione mentale e fisica; aumento del buon umore e piacevoli sensazioni; calore e formicolio; aumento della creatività; cambiamenti nella percezione

del tempo; midriasi e difficoltà di messa a fuoco; sensazioni di corpo estraneo (rossore al viso, brividi, pelle d'oca); aumento della frequenza cardiaca.

Information Sheet from Energy Control, Spain, February 2013, attraverso EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013.

Metabolismo

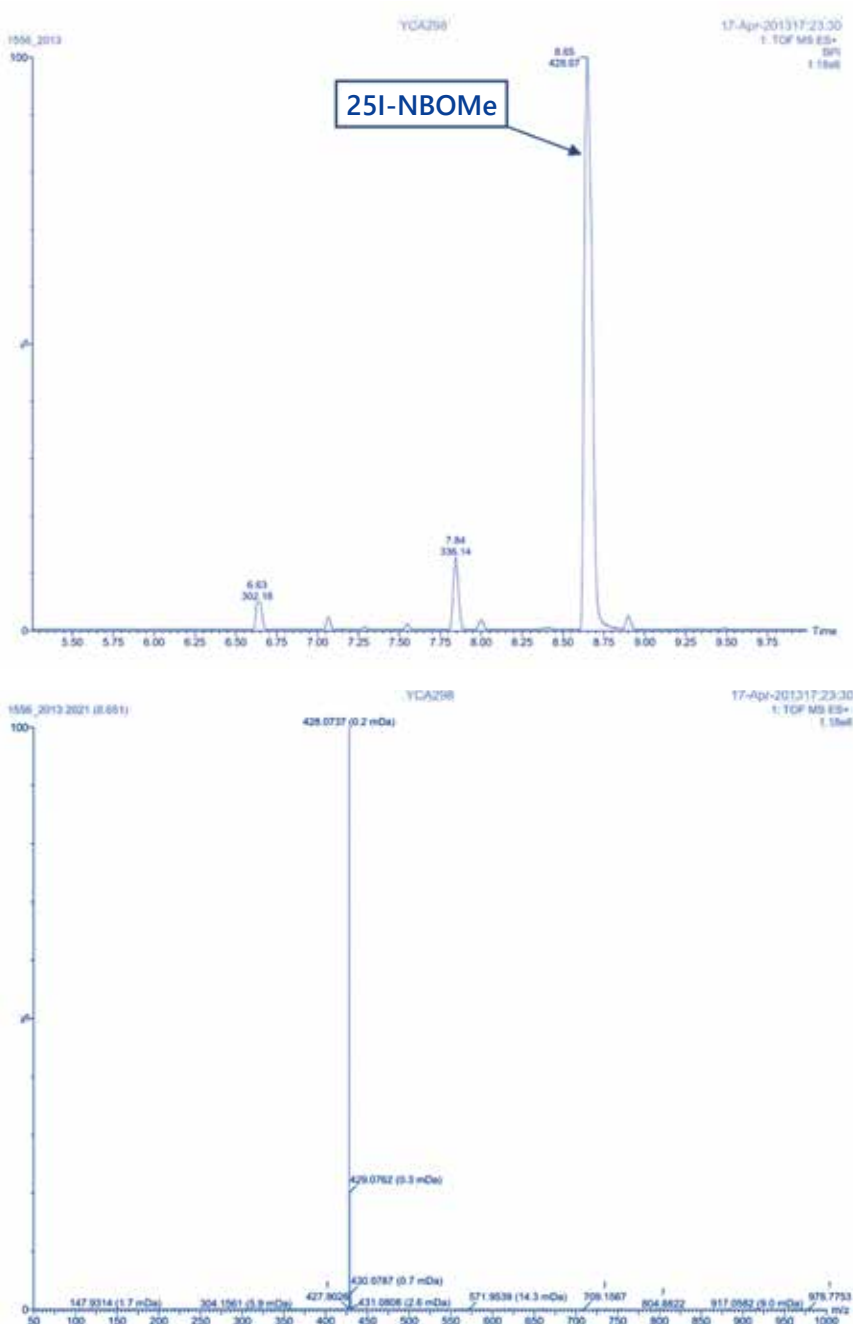
In un caso di intossicazione acuta correlato all'assunzione di 25I-NBOMe a carico di un soggetto (femmina, 18 anni) l'analisi delle urine collezionate dopo circa 3 ore dall'assunzione della sostanza, hanno condotto all'identificazione della molecola inalterata e di un metabolita demetilato a livelli circa 80 volte superiori rispetto alla molecola parent. Le urine sono risultate contenere anche le molecole 25H-NBOMe e 2C-I.

Stellpflug SJ, Kealey SE, Hegarty CB, Janis GC. 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): Clinical Case with Unique Confirmatory Testing. *J Med Toxicol.* 2013 Jul 20.

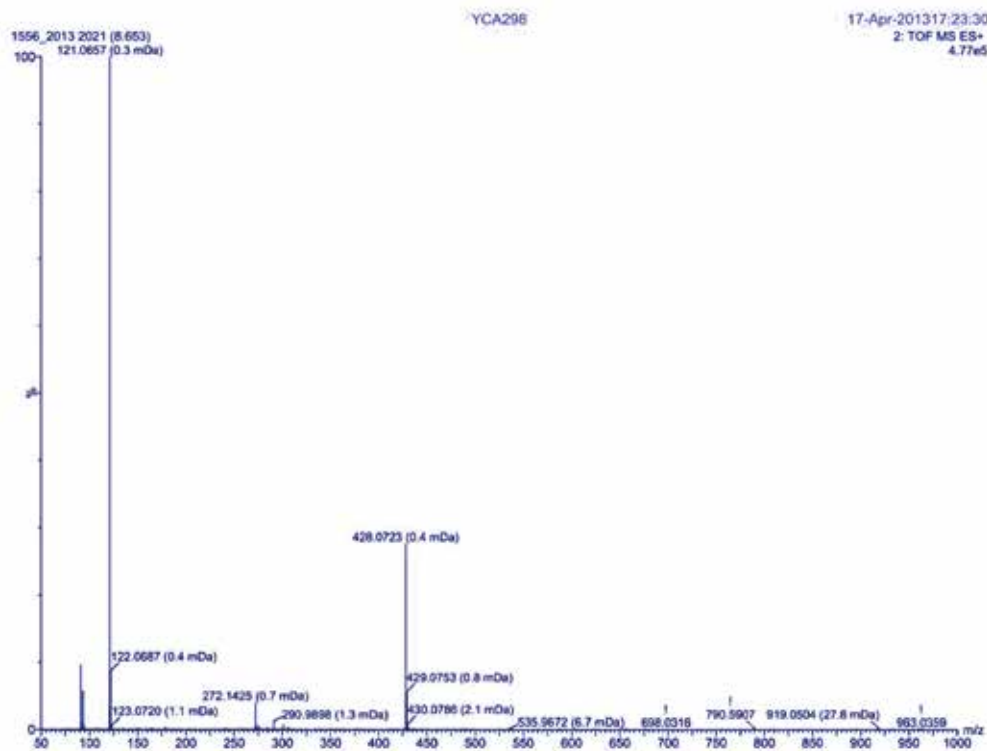
Caratterizzazione analitica

La molecola 25I-NBOMe è stata riscontrata in blotter sequestrati dalle forze dell'ordine italiane.

Di seguito si riporta il cromatogramma UPLC, lo spettro di massa (TOF) e lo spettro MS-MS (TOF) della molecola 25I-NBOMe:

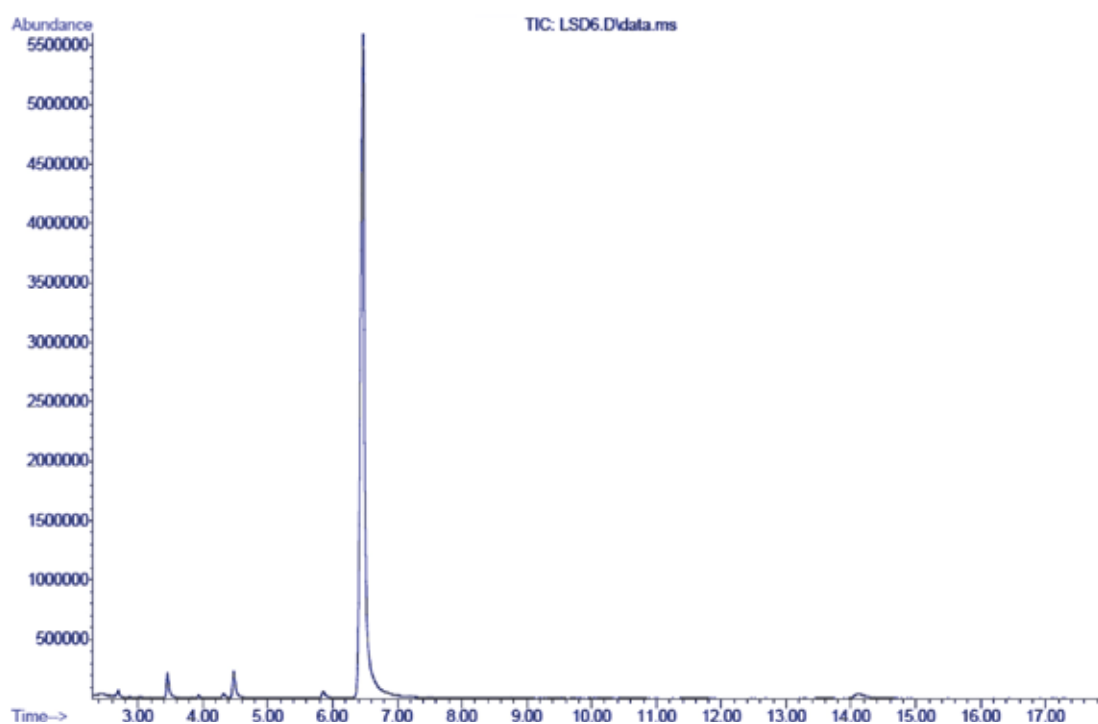


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

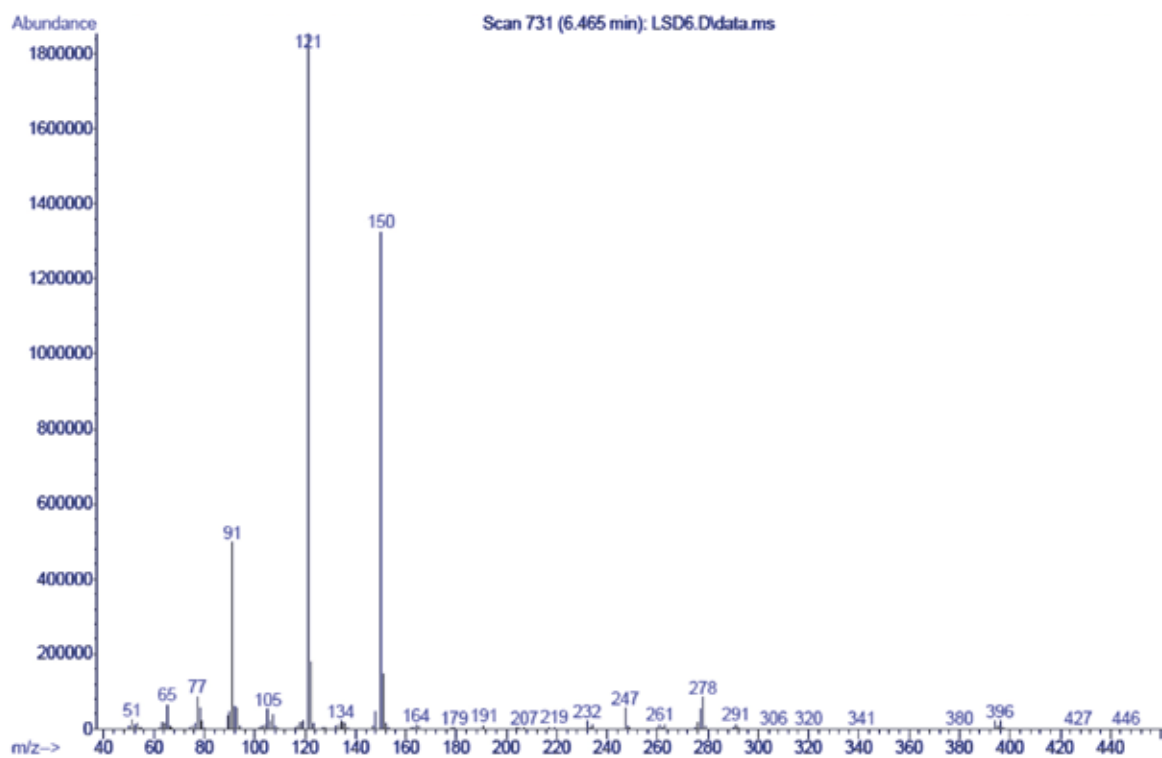


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

La molecola 25I-NBOMe, è stata identificata anche in reperti (blotter) sequestrati in Italia ad aprile 2013. Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola:

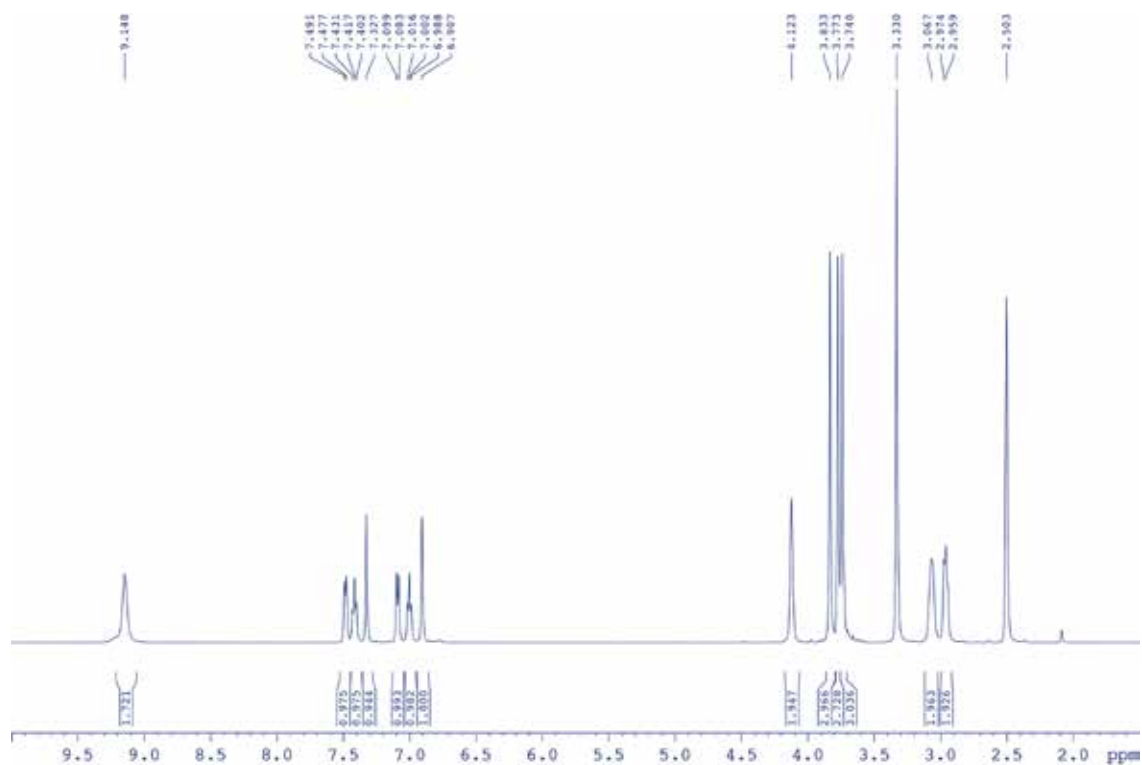


Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Alessandria.



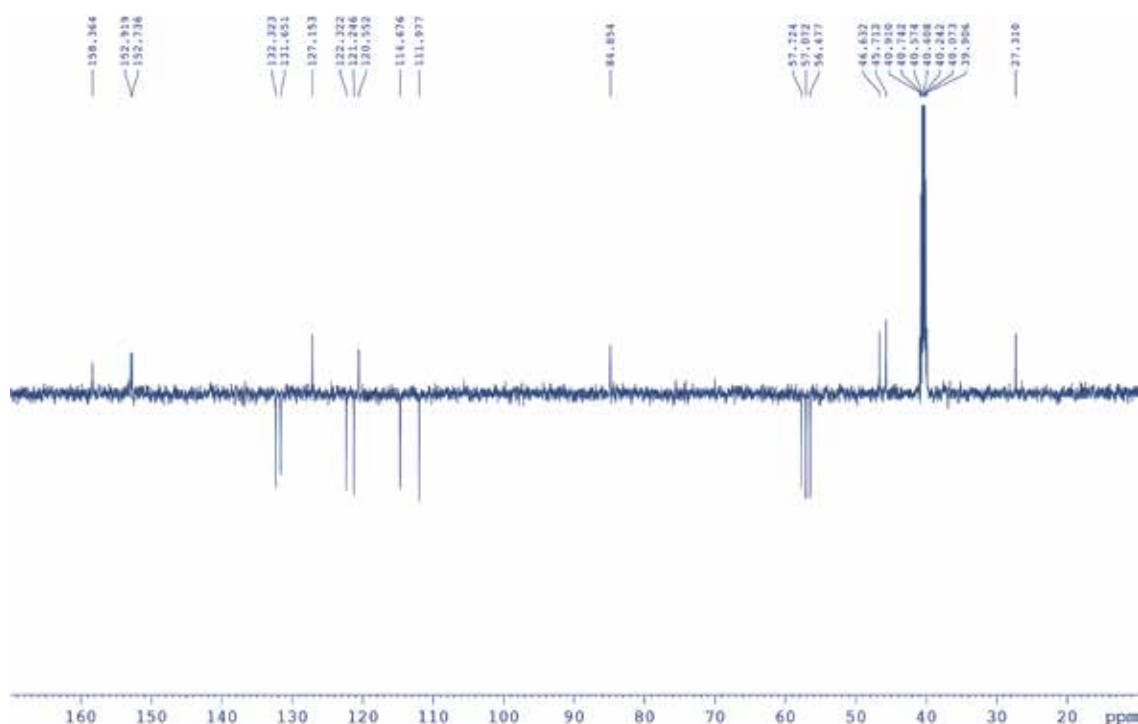
Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Alessandria.

Di seguito si riporta lo spettro $^1\text{H-NMR}$ per la molecola 25I-NBOMe:



Fonte: Punto Focale Ungherese.

Di seguito si riporta lo spettro ^{13}C -NMR per la molecola 25I-NBOMe:



Fonte: Punto Focale Ungherese.

Disponibile in dvd

Cromatogramma e spettro di massa della molecola 25I-NBOMe, ottenuti mediante GC-MS (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma).

Spettro MS della molecola 25I-NBOMe (Fonte: Punto Focale Svedese).

Spettri GC-MS per la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Punto Focale Polacco).

Informazioni da Internet

Presso il sito erowid.org vengono riportate le seguenti dosi, vie di assunzione ed effetti prodotti dalla molecola 25I-NBOMe: assunzione sublinguale/orale, effetti minimi a 50 - 250 µg; leggeri, 200 - 600 µg, comuni 500 - 800 µg; forti 700 - 1500 µg. Assunzione per insufflazione, effetti minimi 50 - 250 µg; leggeri 200 - 600 µg; comuni 500 - 800 µg; forti 700 - 1500 µg (http://www.erowid.org/chemicals/2ci_nbome/2ci_nbome_dose.shtml; ultimo accesso 23 agosto 2013). Inoltre viene evidenziato che la molecola è disponibile sotto diverse forme: polvere, blotter (per dosaggi più bassi) e come base libera o salificata (HCl) o complessata (con HPBCD) per aumentare la solubilità in acqua e la biodisponibilità. Pertanto si riporta che le dosi di assunzione possono variare a seconda della formulazione. Nello stesso sito gli effetti prodotti dall'assunzione della molecola vengono descritti come positivi (euforia, stimolazione mentale e fisica), e negativi (confusione, nausea, vomito) oltre a dilatazione delle pupille, cambiamento della percezione del tempo. La durata degli effetti va dalle 6-10 ore per assunzione sublinguale/orale a 4-6 ore per assunzione per insufflazione; viene riportato inoltre che effetti residuali possono perdurare per 1-7 giorni (http://www.erowid.org/chemicals/2ci_nbome/2ci_nbome_effects.shtml; ultimo accesso 23 agosto 2013).

Sempre presso il sito erowid.org, vengono riportate alcune notizie di media internazionali circa decessi correlati all'assunzione della molecola 25I-NBOMe (http://www.erowid.org/chemicals/2ci_nbome/2ci_nbome_death.shtml; ultimo accesso 23 agosto 2013).

Presso un sito di informazione australiano (<http://www.abc.net.au/news/2012-09-12/death-and-overdoses-blamed-on-emerging-drugs/4257146>; ultimo accesso 23 agosto 2013) viene riportata una notizia datata 12 Settembre 2012, circa due casi di overdose e un decesso correlati all'assunzione delle molecole 25I-NBOMe e 25B-NBOMe. Presso il giornale online "The Guardian" (<http://m.guardian.co.uk/society/2013/apr/26/hidden-dangers-of-legal-highs>; ultimo accesso 18 luglio 2013) un articolo datato 26 aprile 2013 sui pericoli correlati al consumo delle cosiddette "legal highs" e sull'espansione del loro mercato negli ultimi 5 anni, grazie alla facilità di acquisto attraverso farmacie online, riportata 5 casi di decesso negli Stati Uniti, correlati all'assunzione di 25I-NBOMe. Un sito di informazione cileno (<http://www.24horas.cl/nacional/25i-nbome-la-potente-nueva-droga-que-llego-a-chile-640767>; ultimo accesso 23 agosto 2013) riporta, la notizia datata 10 Maggio 2013, di un sequestro di 800 francobolli, che in un primo momento si pensava essere LSD. La successiva caratterizzazione ha portato all'identificazione della molecola 25I-NBOMe. All'interno di un sito di informazione (http://www.lcsun-news.com/las-cruces-news/ci_23279625/dangerous-drug-family-believes-designer-form-lsd-killed; ultimo accesso 18 luglio 2013) viene riportata una notizia, datata 20 Maggio 2013, circa il decesso di un ragazzo di 17 anni a El Paso (USA), correlato al consumo di una nuova droga chiamata "N-Bomb", da confermare attraverso le analisi tossicologiche. La molecola risulta inoltre disponibile all'acquisto presso alcuni siti Internet (<http://www.ec21.com/ks-25i-nbome/>; <http://www.isomerism.org/phenethylamine/74-buy-25i-nbome-online.html> [ultimo accesso 23 agosto 2013] e <http://www.rechemco.net/25i-nbome-1257.html>; <http://chinarclab.com/en/5-grams-pack/206-25i-nbome.html>; <http://www.ecplaza.net/trade-leads-seller/25i-nbome--7894130.html>; <http://www.benzo-fury.net/25i-nbome.html> [ultimo accesso 23 agosto 2013]).

Stato legale

La molecola 25I-NBOMe non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo temporaneo (12 mesi) nel Regno Unito a partire dal 10 giugno 2013. La molecola non risulta essere posta sotto controllo in Lituania

EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine dei francobolli sequestrati dalla Compagnia CC di Lecco, analizzati dal Reparto Investigazioni Scientifiche - Carabinieri di Parma e dal L.A.S.S. di Milano e risultati contenere la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma e L.A.S.S. di Milano)



Figura 2: Immagine del cartoncino analizzato dal Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIAFT) del Dipartimento di Prevenzione - Azienda ULSS12 Veneziana e risultato contenere la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense - Dipartimento di Prevenzione - ULSS12 Veneziana).



Figura 3: Immagine relativa a 45 francobolli in cui è stata identificata la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Legione Carabinieri Piemonte e Valle d'Aosta - Comando Provinciale di Alessandria).

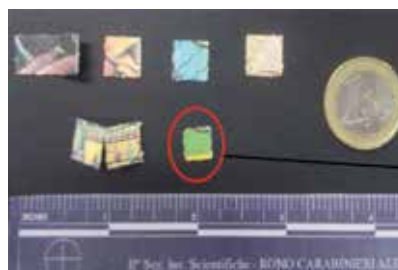


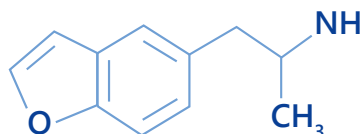
Figura 4: Immagine di altri 8 francobolli sequestrati dal Comando Stazione Carabinieri di Occimiano (Fonte: Legione Carabinieri Piemonte e Valle d'Aosta - Comando Provinciale di Alessandria).

5-(2-Aminopropil)benzofurano (5-APB)

Nome

5-(2-aminopropil)benzofurano; (5-(2-aminopropil)benzofuran; 5-APB)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{11}H_{13}NO$

Numero CAS

286834-80-8

Nome IUPAC

1-(1-benzofuran-5-yl)propan-2-amine

Altri nomi

5-(2-Aminopropil)benzofuran; 1-Benzofuran-5-yl-propan-2-amine

Peso molecolare

175.227 g/mol

Aspetto

Polvere marrone

Informazioni generali

La 5-APB è una fenetilamina strutturalmente analoga all'MDA e per questo ci si aspetta possa produrre effetti psicoattivi simili. *EMCDDA, EDND database, 5-APB, 2013.*

Una pubblicazione riporta che due analoghi della 5-APB, nello specifico due molecole del tipo aminopropil-2,3-diidrobenzofurani (5-APDB e 6-APDB), possiedono profili farmacologici simili a quelli dell'MDA/MDMA.

Monte AP, Marona-Lewicka D, Cozzi NV, Nichols DE (1993) Synthesis and pharmacological examination of benzofuran, indan, and tetralin analogs of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine. J. Med. Chem. 36 (23), 3700–3706.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 5-APB cloridrato risulta solubile a circa 30 mg/mL in etanolo, DMF e DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 207, 246, 279 e 286 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11134/promo/emolecules>

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11134.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11134m.pdf>

La preparazione della 5-APB e di suoi analoghi è descritta in un brevetto degli Stati Uniti, e prevede la sintesi a partire dal 5-bromobenzofurano.

K. Briner et al., Aminoalkylbenzofurans as serotonin (5-HT (2C)) agonists, US Patent 7,045,545 B1 to Eli Lilly and Co., 16 May 2006.

Farmacologia e Tossicologia

Uno studio ha valutato la molecola 5-APB insieme ad altre nuove sostanze psicoattive, in una batteria di test in vitro su recettori umani (binding e funzionale) e sui trasportatori delle monoamine noradrenalina (NET), dopamina (DAT) e serotonina (SERT).

5-APB è risultato essere inibitore a dosi submicromolari dei tre trasportatori per le monoamine (pKi=6.33; Ki=180nM per il NET; pKi=6.30; Ki=265nM per il DAT; pKi=5.78; Ki=811nM per il SERT) e avere affinità inferiore a 100 nM per i recettori 5HT2B (Ki=14nM) e α(2C). Inoltre in test funzionali è risultato essere un potente agonista totale dei recettori 5HT2B.

Iversen L, Gibbons S, Treble R, Setola V, Huang XP, Roth BL. Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances. Eur J Pharmacol. 2013 Jan 30;700(1-3):147-51. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.006. Epub 2012 Dec 21.

Effetti

Presso il sito dell'Osservatorio europeo viene riportata un'allerta lanciata dal Punto Focale inglese, in merito a due casi di decesso correlati all'assunzione di un prodotto denominato "Benzo Fury". I due decessi avvenuti nel Regno Unito e segnalati nel settembre 2012 (uomini, 33 e 19 anni), sono stati correlati all'assunzione della molecola 5-IT. Tuttavia nei campioni biologici post mortem (sangue) sono state identificate anche altre sostanze tra cui le molecole 5-APB e 6-APB (0.016 mg/L e 0.057 mg/L) nel primo soggetto, e la molecola 6-APB (0.005 mg/L) nel secondo soggetto.

EMCDDA, EDND database, 5-APB, 2013.

In Italia il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato nel 2012, due casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione di metossietamina per i quali, in entrambi i casi, l'analisi delle urine aveva rilevato anche la presenza di APB (isomeria non determinata per assenza di standard analitico).

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 257/13 del 28/01/2013).

In letteratura sono descritti tre casi di intossicazione acuta correlate all'assunzione di metossietamina; in uno dei pazienti nel siero è stato identificato anche 6-APB/5-APB.

Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May;68(5):853-6. doi: 10.1007/s00228-011-1199-9. Epub 2011 Dec 29.

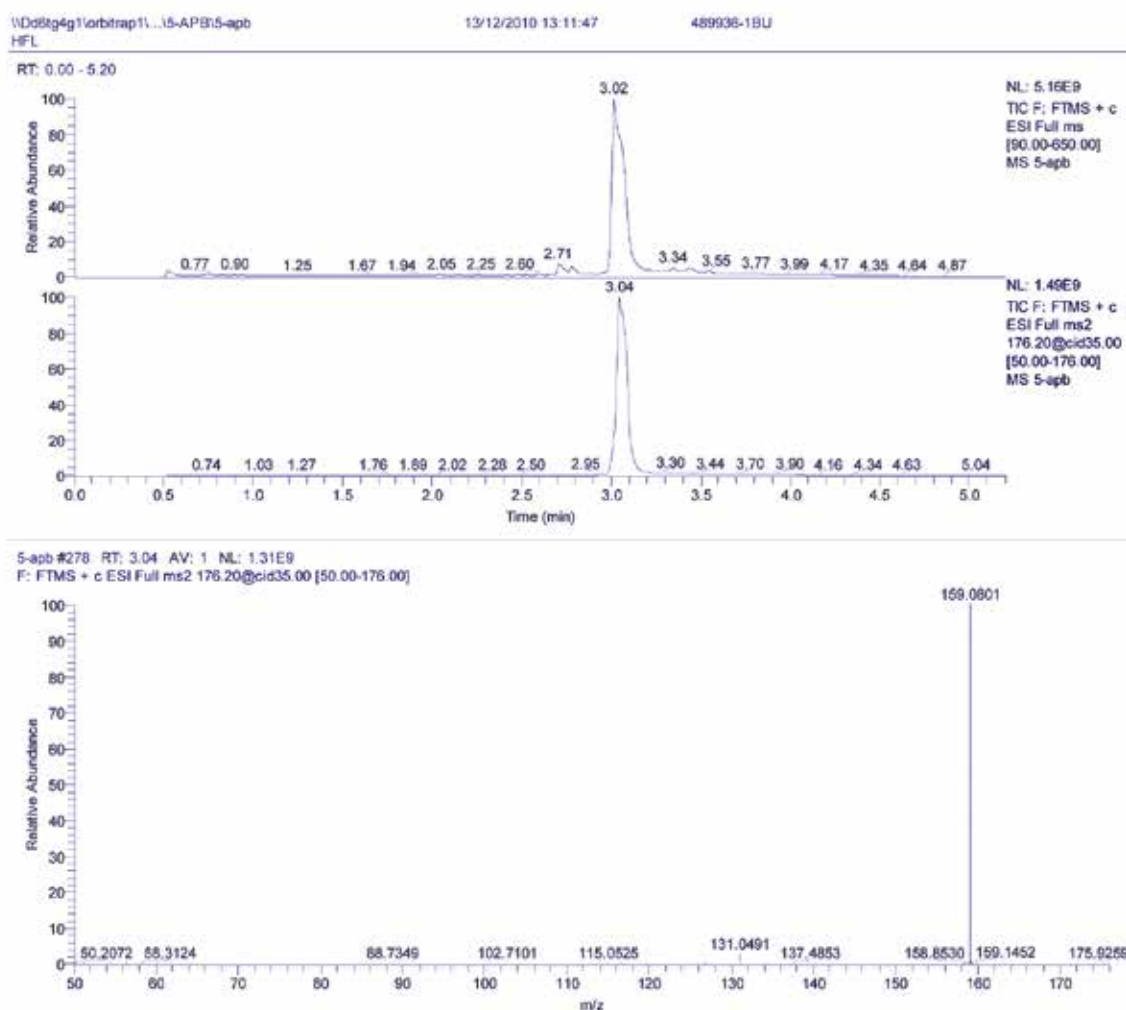
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 5-APB.

Caratterizzazione analitica

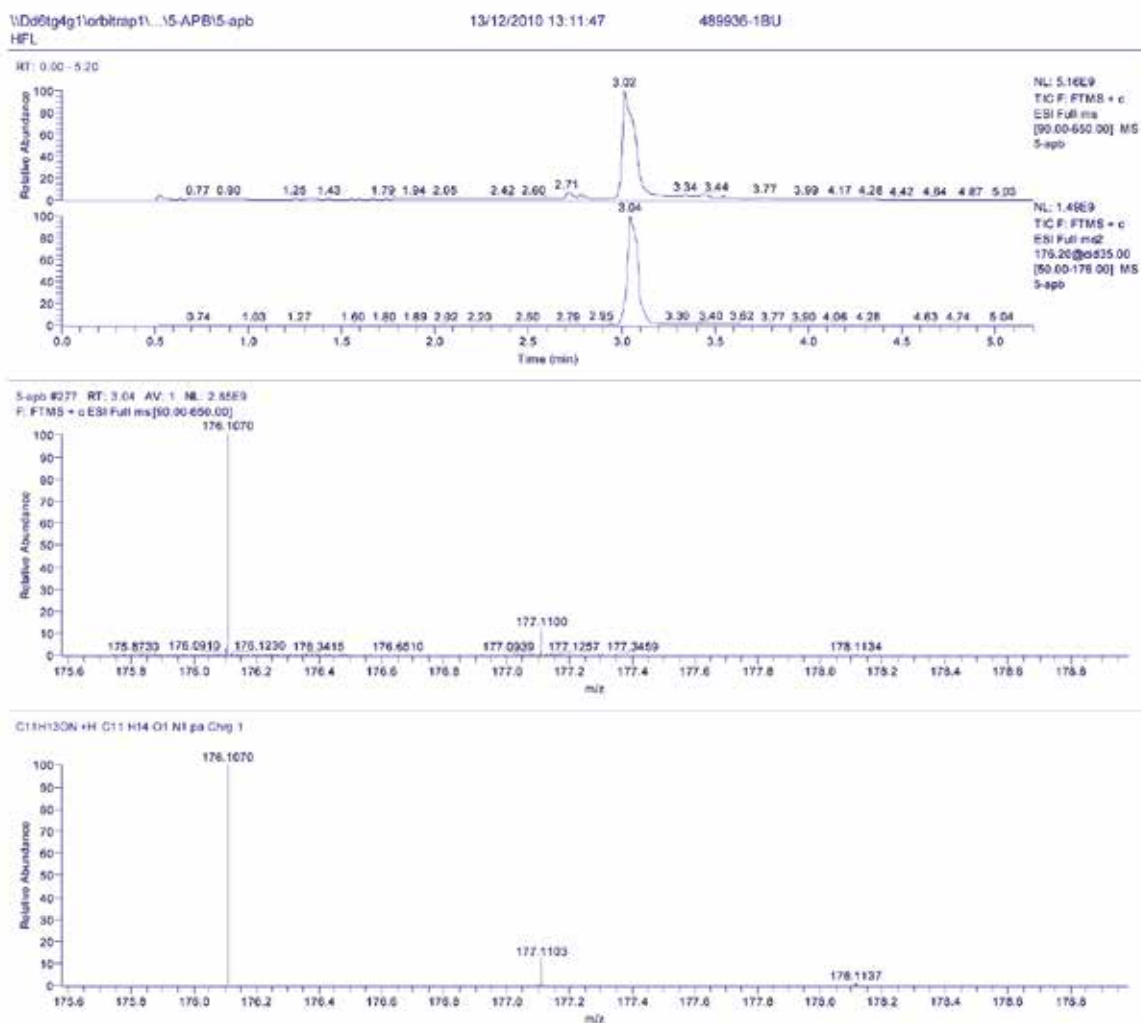
Il Punto Focale del Regno Unito ha reso disponibili i dati analitici per l'identificazione della molecola 5-APB.

Di seguito si riporta la massa accurata (LCMS²) della 5-APB:

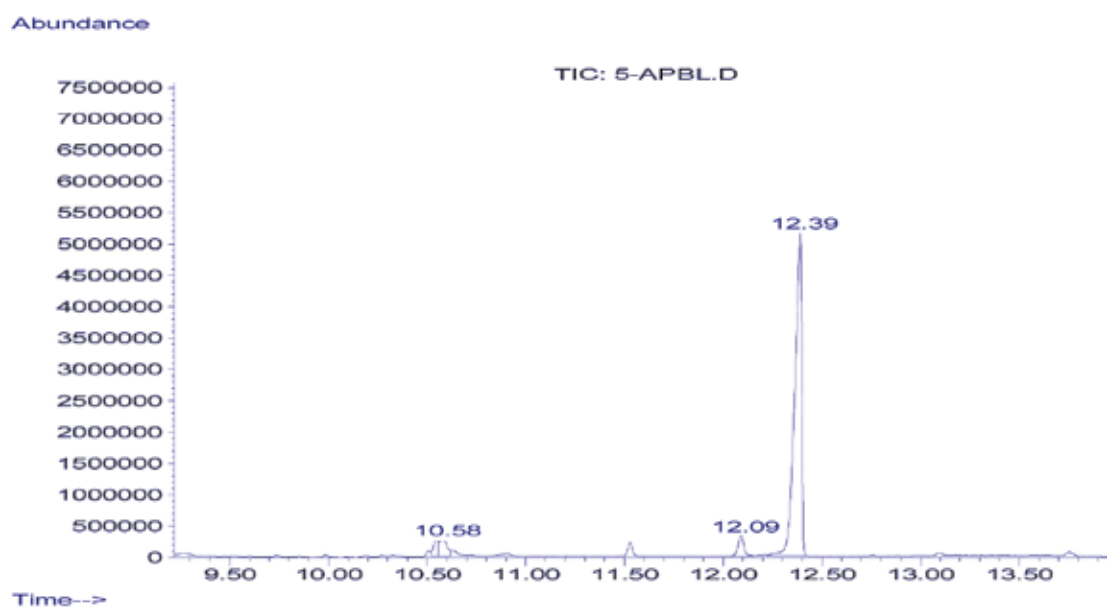


Fonte: Simon Hudson. HFL Sport Science Ltd, UK.

Di seguito si riporta il pattern isotopico della 5-APB confrontato con il valore teorico:

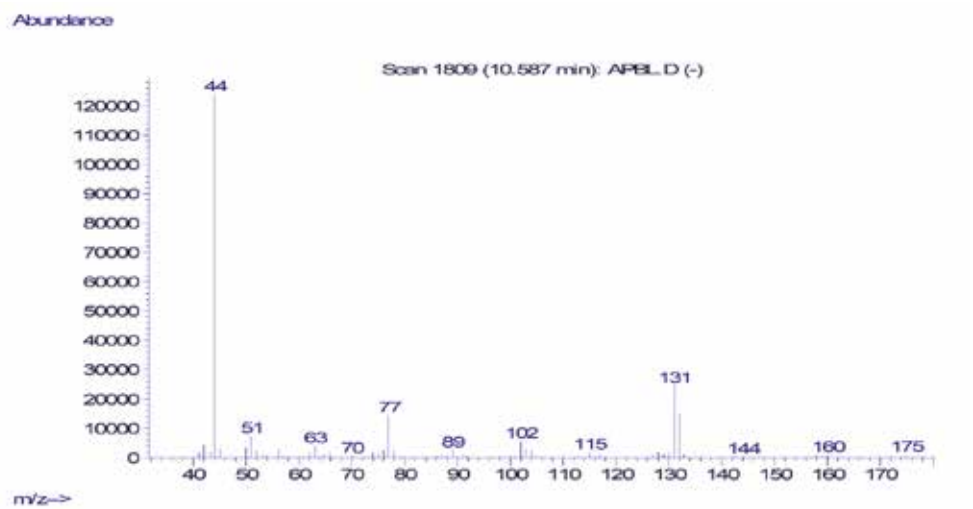


Di seguito si riporta lo spettro EI-GCMS della 5-APB e dei suoi derivati con TMS e con TFA:

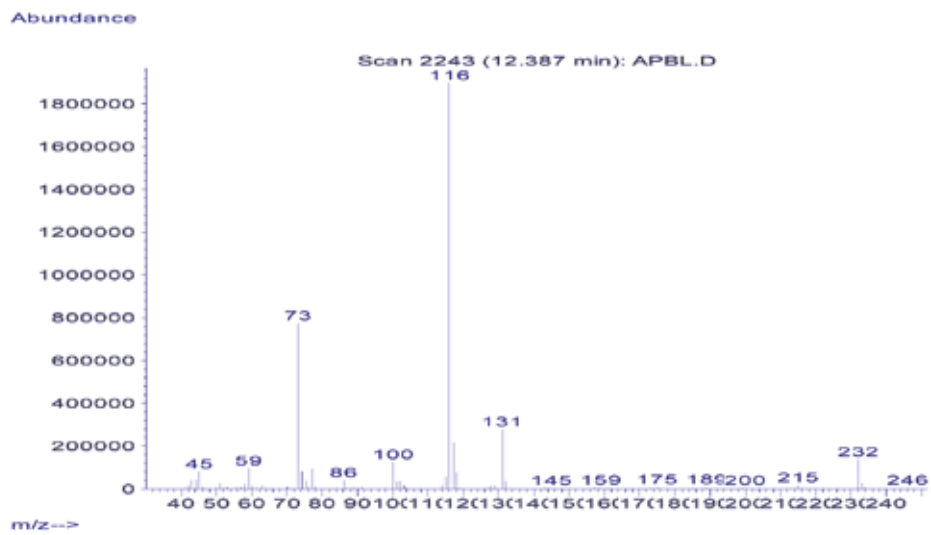


Fonte: Simon Hudson. HFL Sport Science Ltd, UK.

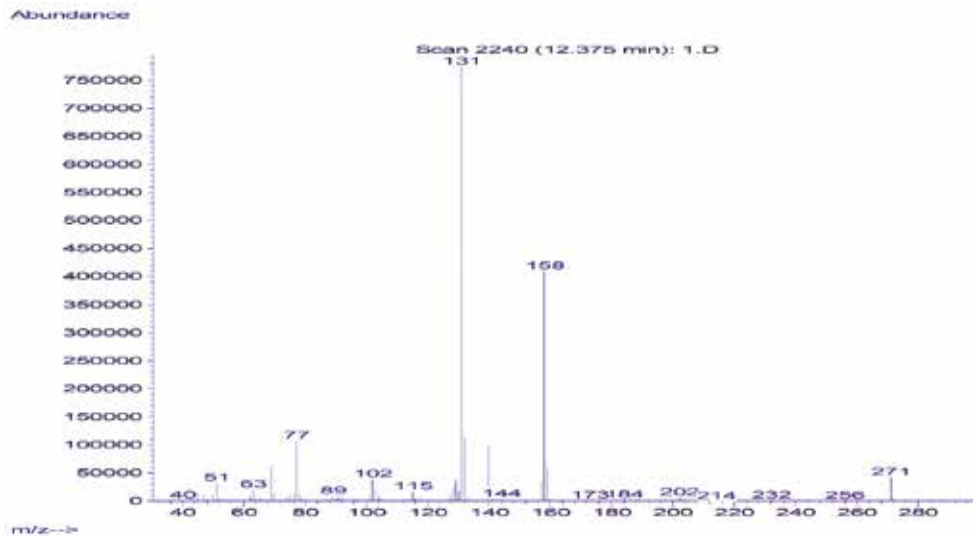
5-APB



5-APB TMS derivative

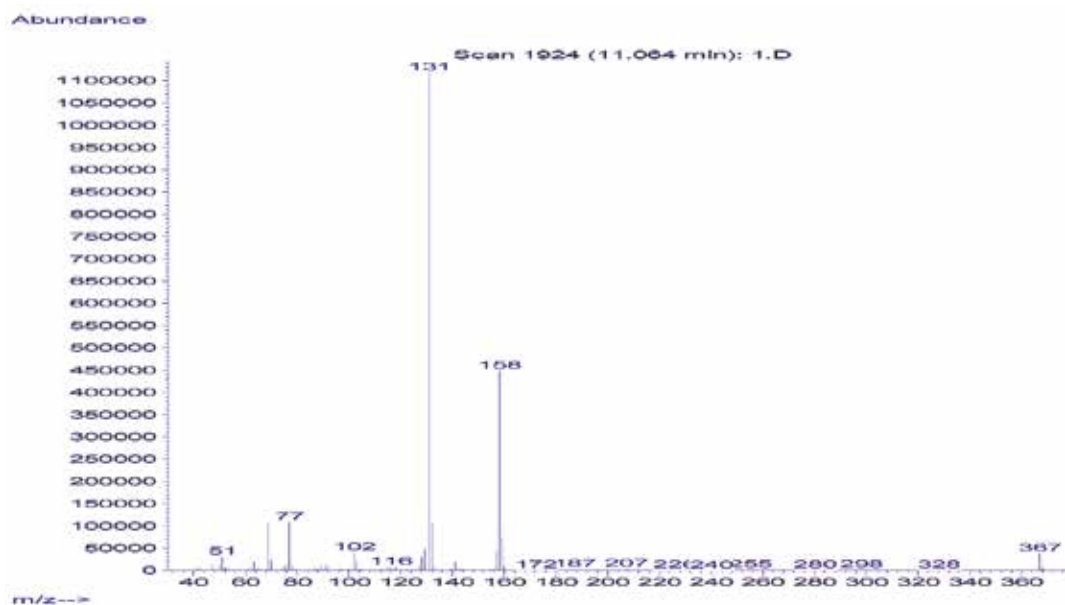


5-APB TFA derivative (M⁺ = 271)



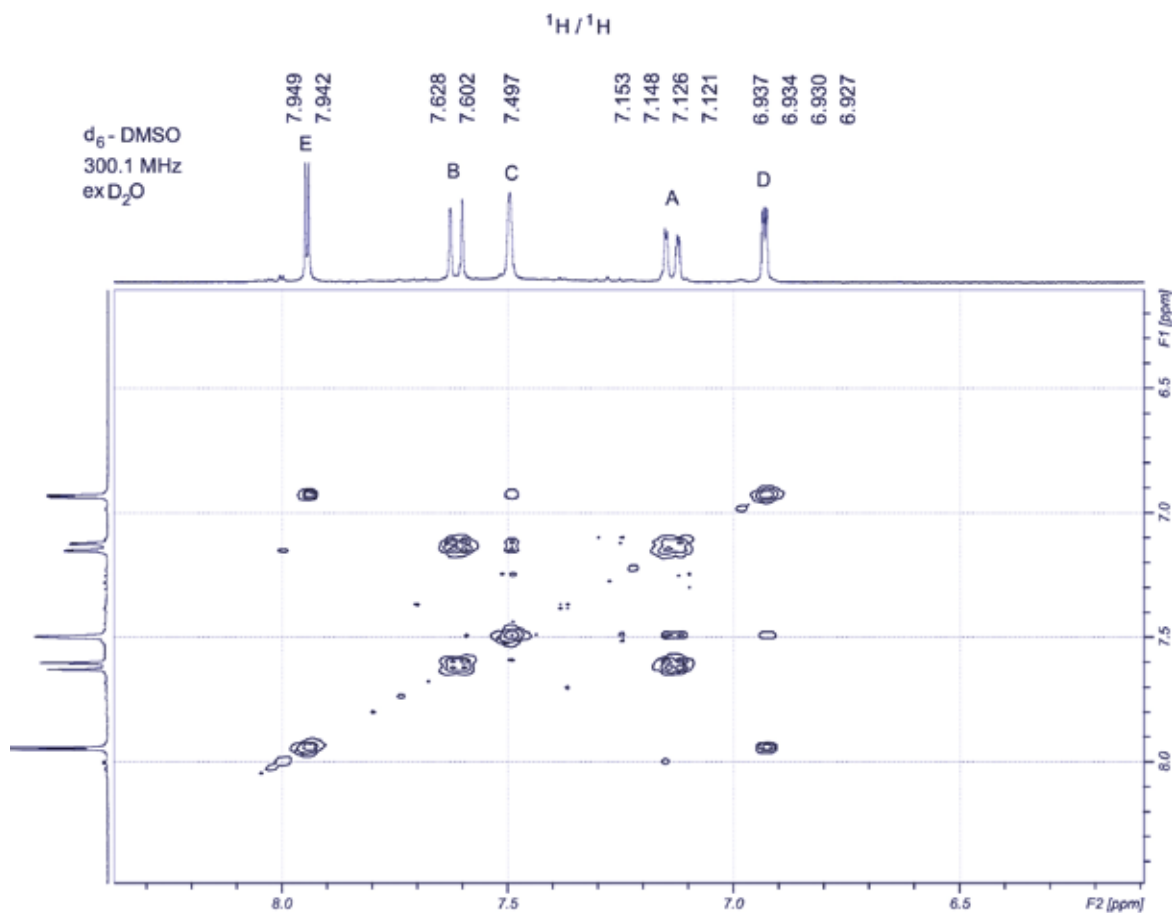
Fonte: Simon Hudson. HFL Sport Science Ltd, UK.

5-APB bis TFA derivative ($M^+ = 367$)

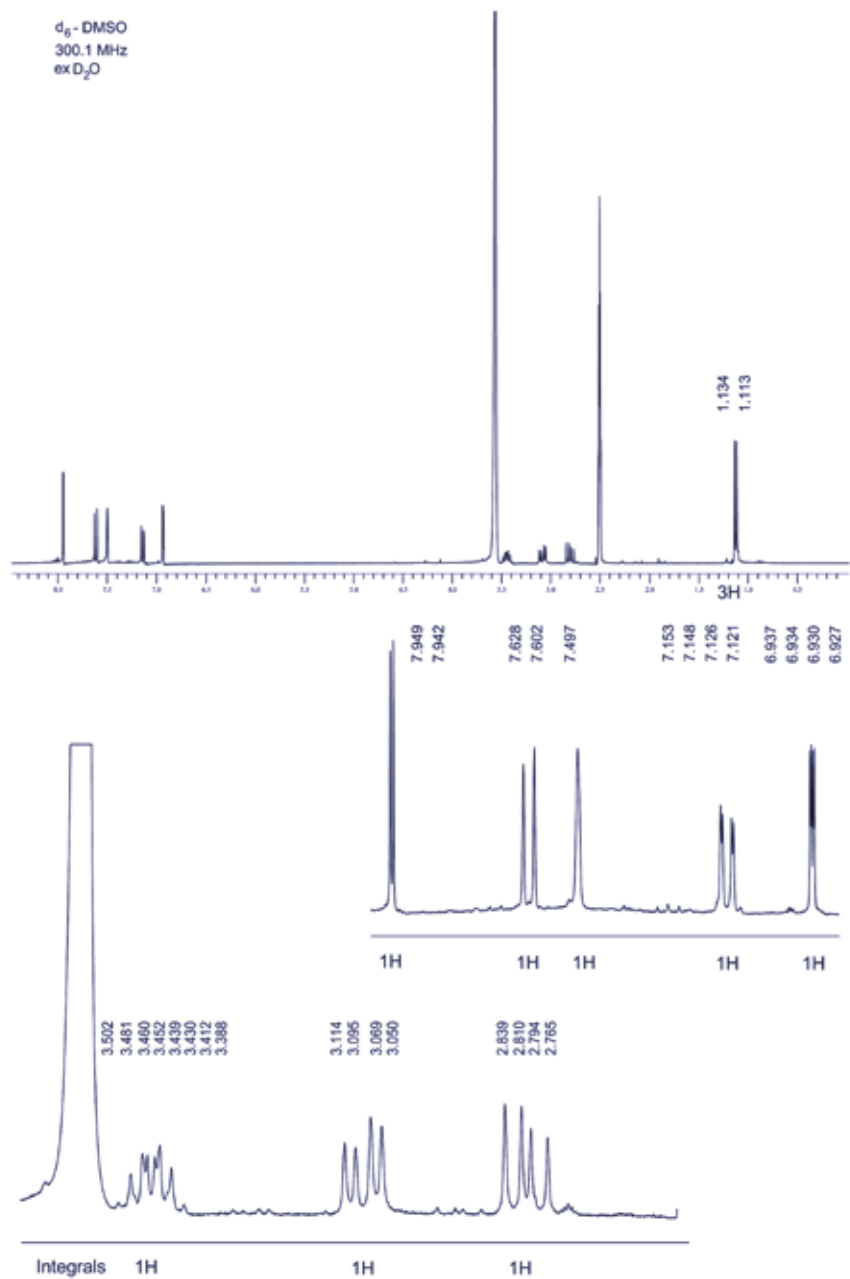
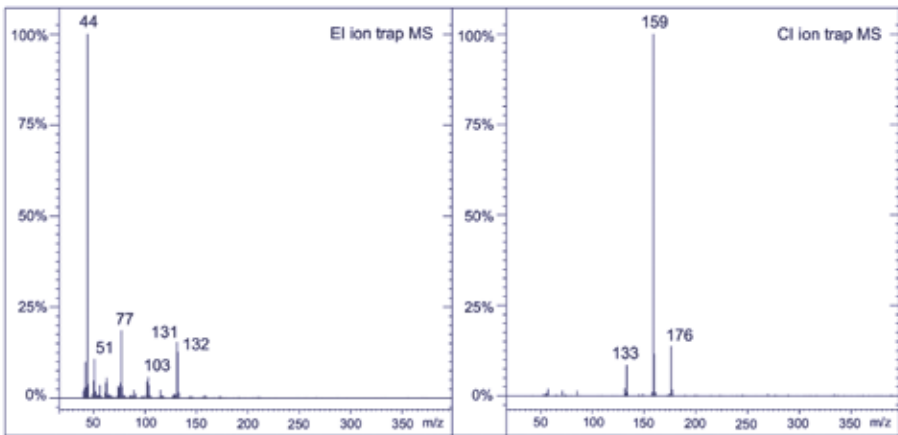


Fonte: Simon Hudson. HFL Sport Science Ltd, UK.

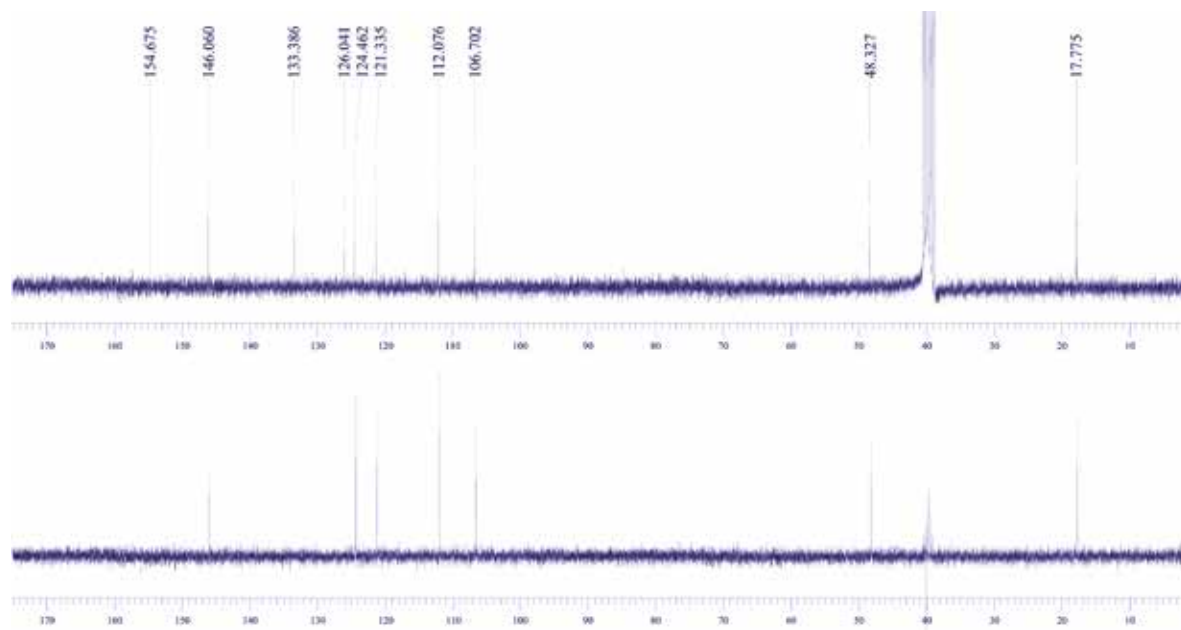
Di seguito vengono riportati i dati analitici, forniti dal John Moores University di Liverpool, sulla molecola 5-APB.



Fonte: EMCDDA, EDND database, 5-APB, attraverso John Moores University, Liverpool, UK.



Fonte: EMCDDA, EDND database, 5-APB, attraverso John Moores University, Liverpool, UK.



Fonte: EMCDDA, EDND database, 5-APB, attraverso John Moores University, Liverpool, UK.

La caratterizzazione analitica delle molecole 4,5,6 e 7-APB è descritta in un recente articolo di letteratura scientifica.

Stanczuk A, Morris N, Gardner EA, Kavanagh P. Identification of (2-aminopropyl)benzofuran (APB) phenyl ring positional isomers in internet purchased products. *Drug Test Anal.* 2013 Apr;5(4):270-6. doi: 10.1002/dta.1451. Epub 2013 Jan 24.

Disponibile in dvd

Spettri ¹H-NMR e ¹³C-NMR della 5-APB (Fonte: Kingston University London, UK).

Informazioni da Internet

Sui media internazionali (<http://www.dailymail.co.uk/news/article-2306124/Legal-high-Benzo-Fury-dangerous-illegal-drugs-ecstasy-study-claims.html>; <http://uk.reuters.com/article/2013/04/08/us-drugs-benzo-fury-idUKBRE93715V20130408?feedType=RSS>; ultimo accesso 22 agosto 2013) viene riportata una notizia datata 9 aprile 2013 relativa ad una presentazione alla British Neuroscience Association conference di Londra di Opacka-Juffry di studi su cervello di ratto, di una sostanza presente in una "legal high" nota come "Benzo Fury", acquistabile in Internet ad un costo per singola compressa di £ 10 che potrebbe essere pericolosa come l'ecstasy. Nell'intervista alla ricercatrice, emerge che l'ingrediente attivo 5-APB, produce effetti simili alle amfetamine (stimolante con potenziale di indurre dipendenza) e come gli allucinogeni, per l'azione sui recettori della serotonina. Inoltre gli effetti sui recettori della serotonina potrebbero essere correlati all'aumento della pressione sanguigna, provocando costrizione dei vasi sanguigni, rendendo la sostanza più pericolosa.

La molecola risulta acquistabile presso i siti Internet <http://vip-legals.com/buy-5-apb> e <http://www.sensearomatics.net/furyfive/> (ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 5-APB risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 25 giugno 2013 (13A05758) (G.U. n. 158 dell' 8 luglio 2013).

La molecola è stata posta sotto controllo temporaneo (12 mesi) nel Regno Unito a partire dal 10 giugno 2013. Inoltre, risulta posta sotto controllo in Belgio, Danimarca, Germania, Ungheria, Portogallo e Svezia. Non risulta controllata in Lituania. Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 5-APB, 2013.

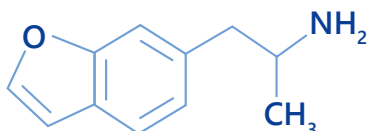
6-(2-Aminopropil)benzofurano (6-APB)

4-(2-Aminopropil)benzofurano (4-APB)

Nome

6-(2-aminopropil)benzofuran (6-APB)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₁H₁₃NO

Numero CAS

286834-85-3

Nome IUPAC

1-(1-benzofuran-6-yl)propan-2-amine

Altri nomi

6-(2-aminopropyl)benzofuran; 1-benzofuran-6-ylpropan-2-amine

Peso molecolare

175.227 g/mol

Aspetto

Polvere marroncina

Informazioni generali

Le molecole 6-APB e 4-APB sono aminoalchilbenzofurani che differiscono tra loro per la posizione della catena amino alchilica sul benzofurano. Sono molecole ad azione agonista sui recettori 5-HT_{2c}.

In analogia con altre molecole della serie APB, rappresentano il derivato insaturo (benzofurano) dei prodotti della serie APDB. Possono essere anche visti come derivati deossigenati dell'MDA, la metilendirossiamfetamina.

Strutturalmente sono degli analoghi delle fenetilamine, ma la particolare sostituzione benzofuranica ne conferisce proprietà distinte. Oltre al 4 e al 6-APB, esistono anche il 5 e il 7-APB e ciascuno di essi può esistere in due forme enantiomeriche a causa dell'atomo di carbonio alfa chirale.

EMCDDA, EDND database, 6-APB and 4-APB. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 6-APB cloridrato risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 207, 246, 276 e 285 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11079>;

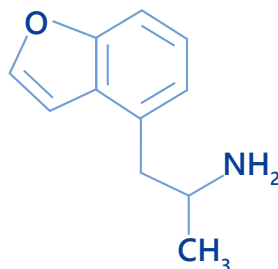
<https://www.caymanchem.com/pdfs/11079.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11079m.pdf>

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 4-APB cloridrato risulta solubile a circa 30 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 247 e 282 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene

Nome

4-(2-aminopropil)benzofuran (4-APB)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₁H₁₃NO

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

1-(1-benzofuran-4-yl)propan-2-amine

Altri nomi

4-(2-aminopropyl)benzofuran; 1-benzofuran-4-ylpropan-2-amine

Peso molecolare

175.227 g/mol

Aspetto

Polvere marroncina

riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14281.jsessionid=964E5C582746BE05A950F4DB8145FB31>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/14281.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/14281m.pdf>

Farmacologia e tossicologia

Le due molecole sono descritte in un brevetto del 2006 relativo ad una serie di molecole ad azione agonista sui recettori 5-HT_{2c} per il trattamento di disturbi correlati alla diminuzione della neurotrasmissione di serotonina nei mammiferi.

Briner K et al., *Aminoalkylbenzofurans as serotonin (5-HT_{2C}) agonists*, US Patent 7,045,545 B1 to Eli Lilly and Co., 16 May 2006.

Uno studio ha valutato la molecola 6-APB insieme ad altre nuove sostanze psicoattive, in una batteria di test in vitro su recettori umani (binding e funzionale) e sui trasportatori delle monoamine noradrenalina (NET), dopamina (DAT) e serotonina (SERT).

6-APB è risultato essere inibitore dei tre trasportatori per le monoamine (pK_i=6.52; K_i=117nM per il NET; pK_i=6.63; K_i=150nM per il DAT; pK_i=5.26; K_i=2698nM per il SERT) e avere affinità inferiore a 100 nM per i recettori 5HT_{2B} (K_i=3.7nM) e α(2C) (K_i=45 nM). Inoltre in test funzionali è risultato essere un potente agonista totale dei recettori 5HT_{2B}.

Iversen L, Gibbons S, Treble R, Setola V, Huang XP, Roth BL. *Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances*. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 30;700(1-3):147-51. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.006. Epub 2012 Dec 21.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo delle molecole 6-APB e 4-APB.

Effetti

Sul sito dell'Osservatorio europeo è segnalato un documento di informazione sulla molecola 6-APB nel quale vengono descritti alcuni effetti correlati alla sua assunzione, indicati come effetti fisici: rush, aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sanguigna, aumento della temperatura corporea, dolori al petto e palpitazioni, dilatazione delle pupille, sudorazione, costrizione della mascella, aumento della sete, insonnia, difficoltà ad urinare, problemi renali, danni epatici, nausea e vomito, mal di testa, soppressione dell'appetito, nistagmo; effetti mentali quali euforia, empatia, aumento delle percezioni, allerta, desiderio di parlare, eccitazione, allucinazioni, ansia, paranoia, panico, bassa concentrazione, confusione mentale.

Information Sheet: *Benzo Fury*, DrugWatch, June 2012, attraverso EMCDDA, EDND database, 6-APB, 2013.

Un articolo descrive un caso di intossicazione acuta relativo ad un soggetto (maschio, 21 anni), senza nessun precedente clinico, che all'accesso in ospedale presentava un quadro clinico caratterizzato da agitazione e paranoia, correlato al consumo della molecola 6-APB acquistata attraverso Internet, secondo quanto riferito dal paziente. Lo screening tossicologico urinario ha riscontrato la presenza di 6-APB, ad una concentrazione stimata pari a 2000 ng/ml.

Chan W. L., Wood D. M., Hudson S., Dargan P. I. *Acute Psychosis Associated with Recreational Use of Benzofuran 6-(2-Aminopropyl)Benzofuran (6-APB) and Cannabis*. *J. Med. Toxicol*. 2013. DOI 10.1007/s13181-013-0306-y

In Italia il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato nel 2012, un caso di intossicazione acuta correlate al consumo di un prodotto noto come "Benzofuria" e riportante la struttura chimica della molecola 6-APB. Le analisi tossicologiche su sangue ed urine sono risultate positive per 6-APB. Le analisi su un residuo del prodotto consumato dal paziente hanno rilevato la presenza delle molecole 4-metilecatinone (4-MEC) e 6-APB. Nel 2012 il Sistema di Allerta ha registrato inoltre due casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione di metossietamina nei quali l'analisi delle urine aveva rilevato anche la presenza di APB (isomeria non determinata per assenza di standard analitico).

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 230/12 del 18/07/2012; Prot. EWS 257/13 del 28/01/2013).

In letteratura sono descritti tre casi di intossicazione acuta correlate all'assunzione di metossietamina; in uno dei pazienti nel siero è stato identificato anche 6-APB/5-APB.

Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. *Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):853-6. doi: 10.1007/s00228-011-1199-9. Epub 2011 Dec 29.

Un recente articolo ha analizzato le informazioni disponibili attraverso la letteratura e il web, circa alcune sostanze psicoattive. Per la molecola 6-APB viene riportato che produce effetti collaterali simili all'MDA ma più prominenti e rappresentano un risultato della stimolazione simpatica, quali tachicardia, agitazione, pressione arteriosa elevata (con innalzamento della temperatura corporea, sudorazione profusa, grave emicrania tachicardia persistente).

Jebadurai J, Schifano F, Deluca P. *Recreational use of 1-(2-naphthyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone hydrochloride (NRG-1), 6-(2-aminopropyl) benzofuran (Benzofury/ 6-APB) and NRG-2 with review of available evidence-based literature*. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Jul;28(4):356-64. doi: 10.1002/hup.2302.

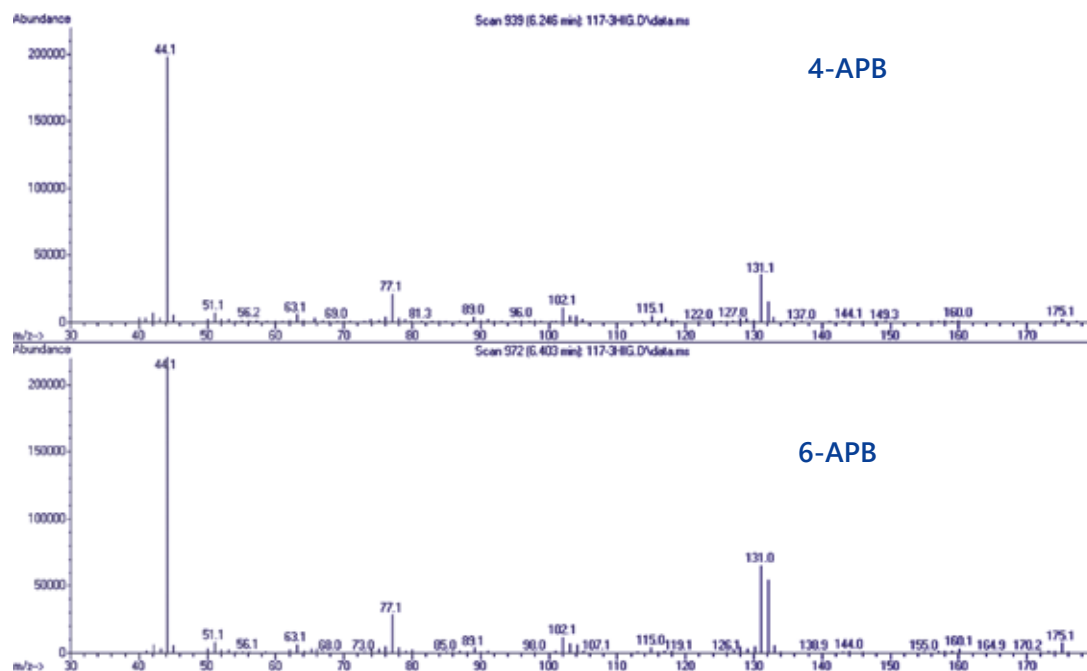
Un articolo descrive 4 casi di decesso correlate all'assunzione della molecola 5-IT (5-(2-aminopropil)indolo), in 3 dei quali gli esami tossicologici su campioni biologici post mortem hanno rilevato anche la presenza della molecola 6-APB.

Seetohul LN, Pounder DJ. *Four Fatalities Involving 5-IT*. *J Anal Toxicol*. 2013 Sep;37(7):447-51. doi: 10.1093/jat/bkt053. Epub 2013 Jul 16.

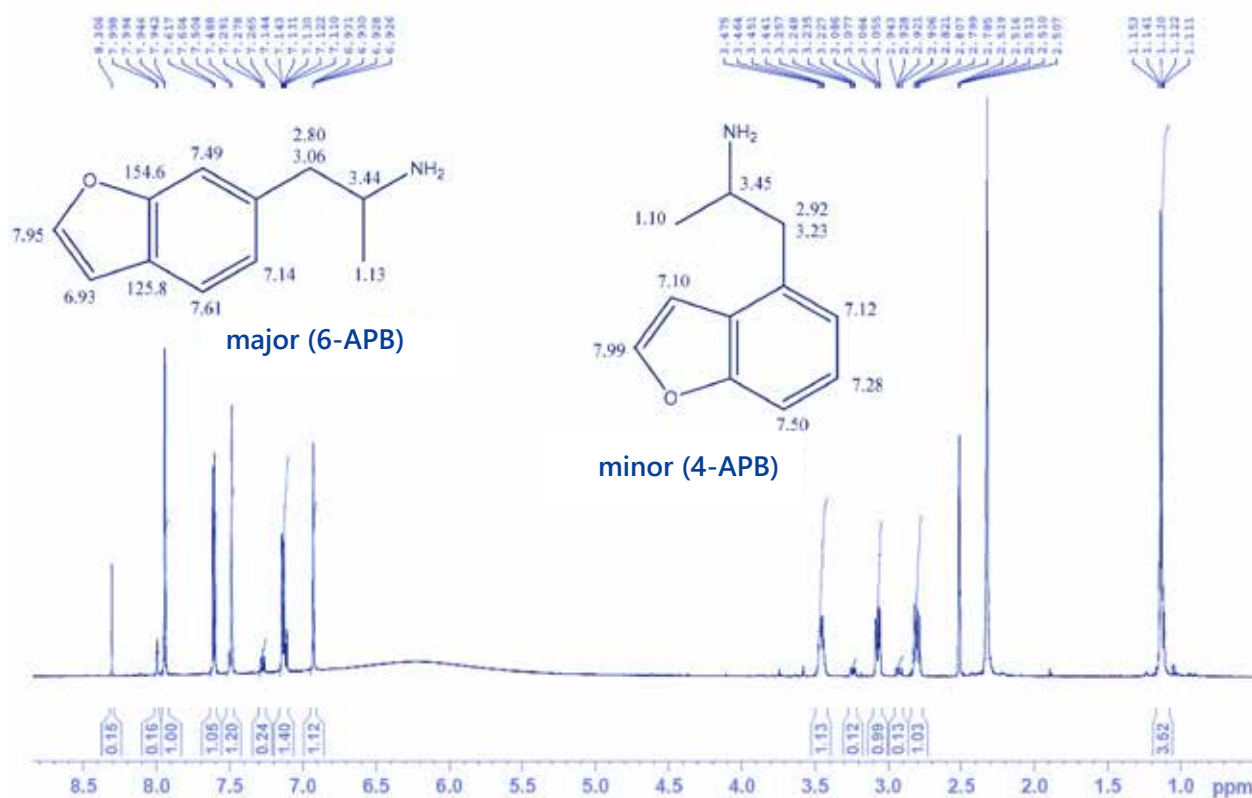
Caratterizzazione analitica

Le molecole 6-APB e 4-APB sono state identificate in un campione di polvere marrone chiara contenuta in una capsula bianca e blu, sequestrata in Ungheria. Il 6-APB costituiva la componente principale mentre il 4-APB era minoritario.

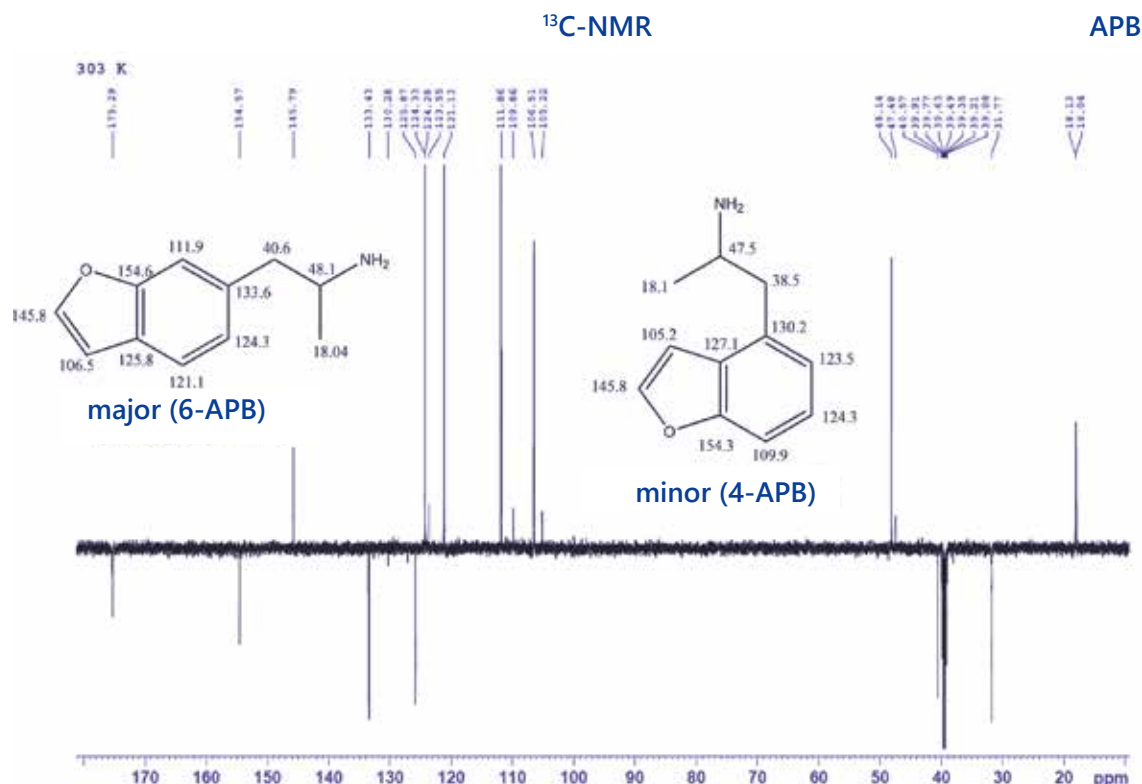
Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto con GC-MS delle due molecole:



Di seguito si riporta lo spettro 1HNMR della polvere contenente le due molecole:



Fonte: Punto Focale Ungherese.



Fonte: Punto Focale Ungherese.

Un articolo riporta l'identificazione della molecola 6-APB in prodotti denominati Mind Candy e Doves Ultra, venduti in negozi di articoli per fumatori negli Stati Uniti, in confezioni contenenti compresse arancione chiaro o rosso chiaro, senza alcun logo impresso. Shanks KG, Dahn T, Behonick G and Terrell A. Analysis of First and Second Generation Legal Highs for Synthetic Cannabinoids and Synthetic Stimulants by Ultra-Performance Liquid Chromatography and Time of Flight Mass Spectrometry *J Anal Toxicol* (2012) 36 (6): 360-371. doi: 10.1093/jat/bks047 First published online: May 14, 2012.

La caratterizzazione analitica delle molecole 4,5,6 e 7-APB è descritta in un recente articolo di letteratura scientifica.

Stanczuk A, Morris N, Gardner EA, Kavanagh P. Identification of (2-aminopropyl)benzofuran (APB) phenyl ring positional isomers in internet purchased products. *Drug Test Anal.* 2013 Apr;5(4):270-6. doi: 10.1002/dta.1451. Epub 2013 Jan 24.

Informazioni da Internet

Sul sito Erowid viene riportato che 6-APB è una molecola sintetica disponibile online a partire dal 2010 e denominata anche "benzo fury", nome che dovrebbe rappresentare un intero gruppo di derivati benzofuranici, ma che è stato utilizzato essenzialmente per commercializzare il 6-APB (http://www.erowid.org/chemicals/6_apb/; ultimo accesso, 23 agosto 2013).

Nel forum di consumatori Drugs-forum, viene riportato che 6-APB è una molecola sintetizzata a scopo di ricerca e venduta in prodotti commercializzati come materiale vegetale pressato "pellet" o talvolta sotto forma di gel. Ha acquistato popolarità con il nome di "Benzo fury", un nome che può essere fuorviante dato che il 6-APB non è correlato alle benzodiazepine sia dal punto di vista della struttura che da quello degli effetti. Viene inoltre riportato che nel Regno Unito sono stati analizzati prodotti denominati "Benzo fury" che non contenevano 6-APB, ma D2PM, 5-APB o semplicemente caffeina (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=6-APB>; Ultimo accesso, 16 luglio 2012).

Viene anche riportato che i prodotti contenenti 6-APB si presentano spesso in agglomerati di natura vegetale, a dosaggio non noto. Nella forma in polvere, il 6-APB può essere ingerito, accompagnato o disciolto in un liquido, inalato o somministrato per via rettale. La via di somministrazione preferita è quella orale. Con l'inalazione gli effetti insorgono prima, ma durano meno. La somministrazione rettale viene considerata un'opzione per evitare la nausea. Le informazioni relative ai dosaggi o alla tossicità di questa molecola sono scarse; e possono variare da individuo a individuo. Nel forum vengono riportate dosi di assunzione orale del 6-APB in polvere e viene specificato che la concentrazione nel pellet potrebbe essere molto variabile, secondo le informazioni riportate dagli assuntori di questa sostanza: dose soglia 30-50 mg; leggera 40-60 mg; normale 50-100 mg; forte 80-130 mg.

Viene riportato che dopo assunzione orale di 6-APB in polvere insorgono effetti dopo 30 -90 minuti e vengono descritti come simili a quelli prodotti dall'MDMA, ma un po' più forti, e possono raggiungere il picco massimo in 2-3 ore. La dilatazione della pupilla è estremamente pronunciata. Durante questo periodo si riportano nausea, vomito, allucinazioni uditive e visive, specialmente per dosi elevate. Il controllo muscolare e la coordinazione sono simili alla sensazione che si ha sotto gli effetti dell'alcol, mentre non sono chiare le capacità cognitive e percettive. Al raggiungimento dell'effetto massimo, i colori risultano più accesi, vi è una leggera euforia e nonostante la natura della molecola appartenga alla classe degli stimolanti, a volte si manifesta un profondo senso di calma e relax. Questa fase può durare in media 4 ore o più. La fase calante o di decadimento degli effetti è molto graduale, tanto che possono essere percepiti fino a più di 14 ore dalla somministrazione iniziale e perdurare per più di 24 ore. In alcuni casi si verificano difficoltà

nel prendere sonno. Gli effetti postumi includono mal di testa, diarrea e in alcuni casi (dal momento che il 6-APB è ritenuto un forte agente inibitore del rilascio della serotonina), una depressione della durata di pochi giorni. Gli effetti stimolanti riportati, comprendono l'aumento della stimolazione visiva e tattile, euforia, allucinazioni uditive e visive, bruxismo, nistagmo, mal di testa, nausea, vomito, diarrea, perdita di appetito, midriasi, panico, aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della temperatura corporea. Il 6-APB non sembra indurre il desiderio di risomministrazione/riassunzione; inoltre non si conosce la sua efficacia quando utilizzato in concomitanza con altre molecole come MDMA e bk-MDMA (Metilone): si può verificare una tolleranza crociata con altri tipi di molecole come il bk-MDMA e, a causa della capacità di entrambi di inibire il rilascio di serotonina, è possibile che quest'ultima possa richiedere diversi giorni prima di tornare a livelli normali (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=6-APB> ; ultimo accesso, 23 agosto 2013). La molecola 6-APB risulta acquistabile presso i siti <http://www.sensearomatics.net/6apbnb/> e <http://www.officialbenzofury.com/products/Benzo-Fury-Pellets.html> (ultimo accesso 23 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 6-APB risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.; mentre la molecola 4-APB non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 25 giugno 2013 (13A05758) (G.U. n. 158 dell' 8 luglio 2013).

La molecola 6-APB risulta essere porta sotto controllo in Danimarca, Germania, Ungheria, Portogallo e Svezia. La molecola 6-APB risulta posta sotto controllo temporaneo (12 mesi) nel Regno Unito a partire dal 10 giugno 2013. La molecola 4-APB risulta essere porta sotto controllo in Danimarca, Ungheria, Portogallo e Svezia. Entrambe le molecole risultano non controllate in Lituania. Non si hanno informazioni sullo stato legale delle molecole negli altri Paesi europei.

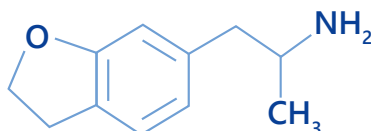
EMCDDA, EDND database, 6-APB and 4-APB. 2013.

6-(2-Aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB)

Nome

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

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₁H₁₅NO

Numero CAS

152623-93-3

Nome IUPAC

1-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl)propan-2-amine

Altri nomi

1-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-yl)-2-propanamine; 2-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-1-methyl-ethylamine; 2,3-dihydro- α -methyl-6-benzofuranethanamine 4-desoxy-MDA; EMA-3; 6-Nprop-dbf; 4-desossi-MDA; 6-BA

Peso molecolare

177.243 g/mol

Aspetto

Polvere di colore bianco-giallastro

Informazioni generali

Per la molecola APDB sono possibili quattro isomeri posizionali (il 4-, 5-, 6- e 7-APDB). La molecola è strutturalmente analoga all'MDA (un farmaco previsto nella Convenzione ONU del 1971 sulle sostanze psicotrope). 6-APDB è un derivato saturo (2,3-diidro) del corrispondente 6-APB (notificato dall'Osservatorio Europeo nel 2011) e agisce come inibitore della ricaptazione della dopamina serotonina e norepinefrina.

EMCDDA, EDND database, 6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB). 2013.

La molecola 6-APDB può essere anche rappresentata come derivato deossigenato di MDA, più precisamente, un derivato in cui un ossigeno dell'anello 3,4-metilendioxi è sostituito da un atomo di carbonio (CH₂).

Farmacologia e tossicologia

La molecola 6-APDB inibisce la ricaptazione delle monoammine dopamina, serotonina e norepinefrina, secondo quanto riportato da un test in vitro su sinaptosomi di ratto. Le IC₅₀ riportate risultano essere pari a 322 \pm 27 nM per il [3H]5-HT; 1997 \pm 225 nM per il [3H]DA; 980 \pm 78 nM per il [3H]NE. MDA mostra valori di IC₅₀ pari a 369 \pm 62 nM per il [3H]5-HT; 1356 \pm 225 nM per il [3H]DA; 629 \pm 50 nM per il [3H]NE.

Monte AP, Marona-Lewicka D, Cozzi NV, Nichols DE (1993) Synthesis and pharmacological examination of benzofuran, indan, and tetralin analogs of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine. *J. Med. Chem.* 36 (23), 3700–3706.

Le proprietà farmacologiche della molecola 6-APDB vengono discusse in una tesi di dottorato del 1994. Viene riportato che 6-APDB sarebbe più selettivo per i recettori delle catecolamine mentre l'isomero 5-APDB lo sarebbe per i trasportatori della serotonina, proprietà che sarebbero da attribuire, secondo l'autore, all'orientamento dell'anello diidrofuranico.

<http://bitnest.ca/external.php?id=%2518%253A3%25172%251BE%252FEON-%257Bv%250D%2501%20attraverso%20il%20sito%20http://isomerdesign.com/PiHKAL/explore.php?domain=pk&id=2352>; ultimo accesso 23 agosto 2013.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 6-APDB.

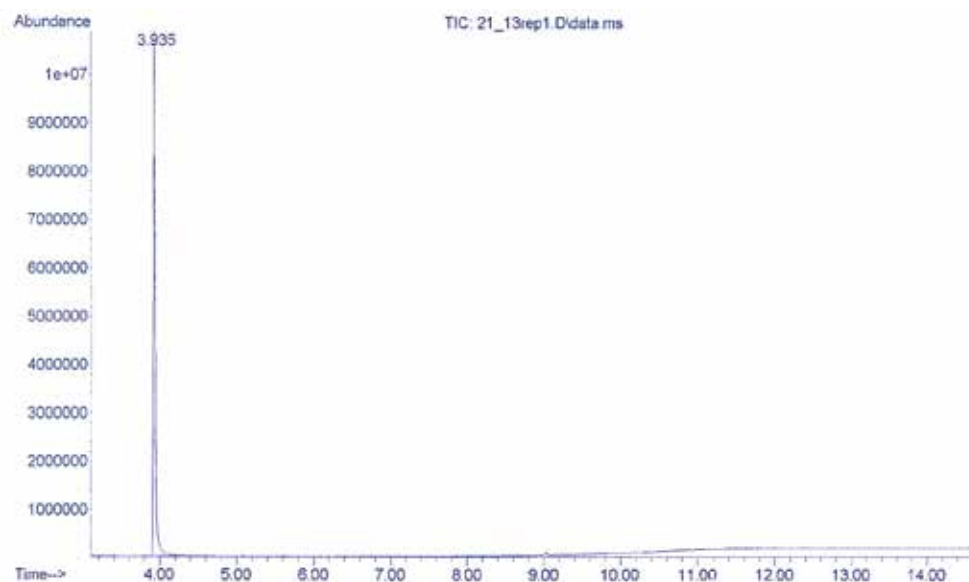
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 6-APDB.

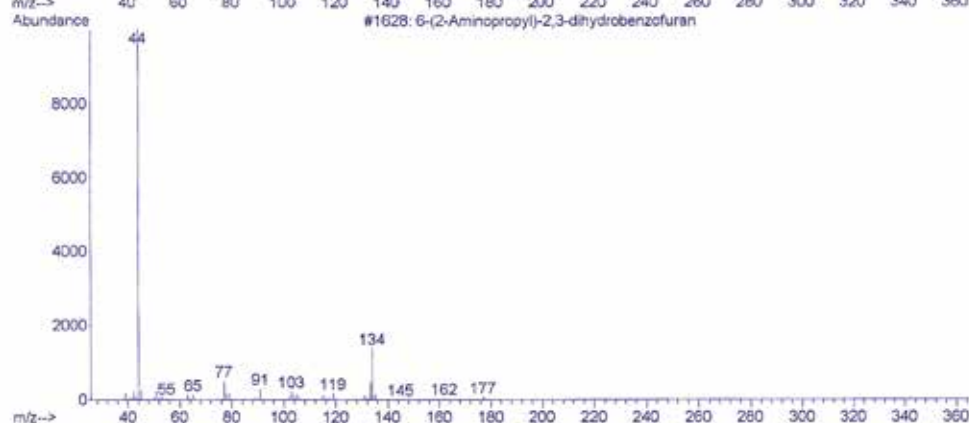
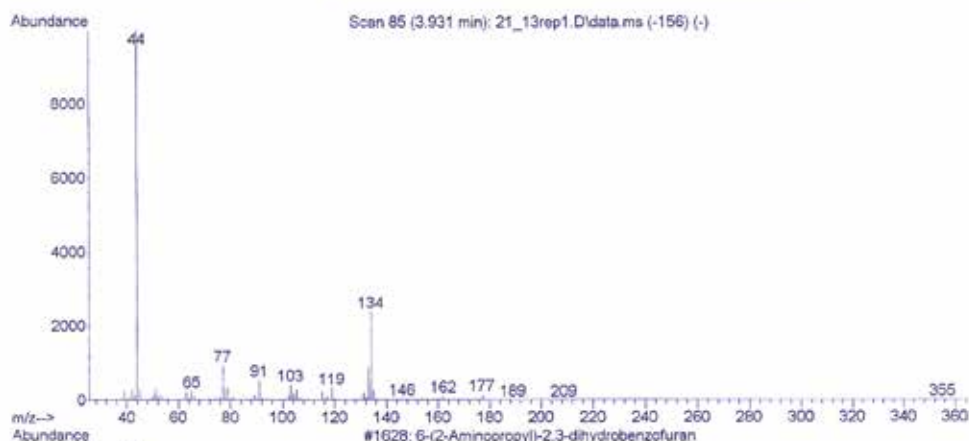
Caratterizzazione analitica

La molecola 6-APDB è stata riscontrata in compresse sequestrate dalle autorità italiane nel 2013.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 6-APDB ottenuti mediante analisi GC-MS. Lo spettro è stato confrontato con quello presente nella libreria SWGDRUG:



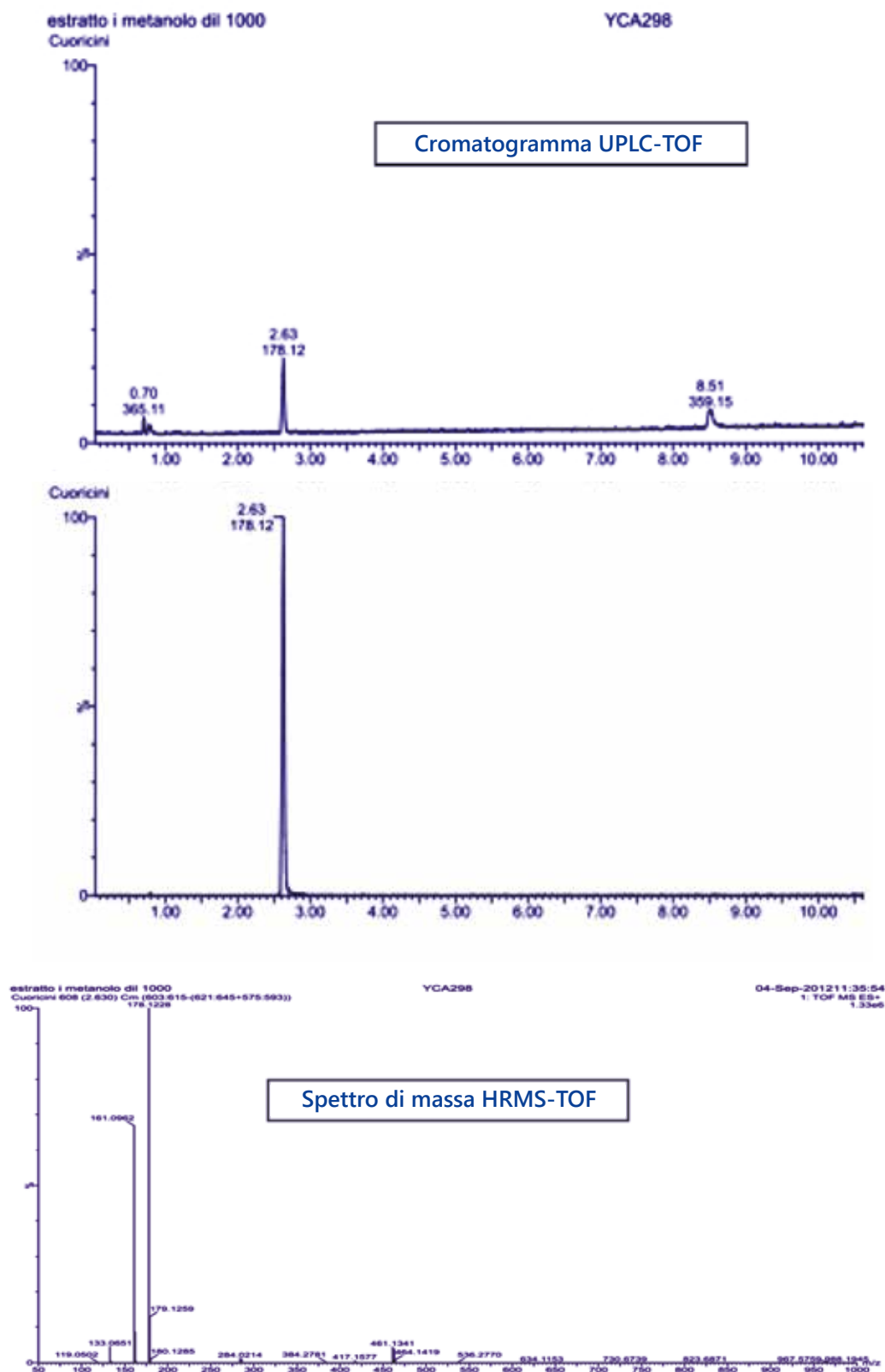
Library Searched : C:\Database\SWGDRUG.L
 Quality : 87
 ID : 6-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran



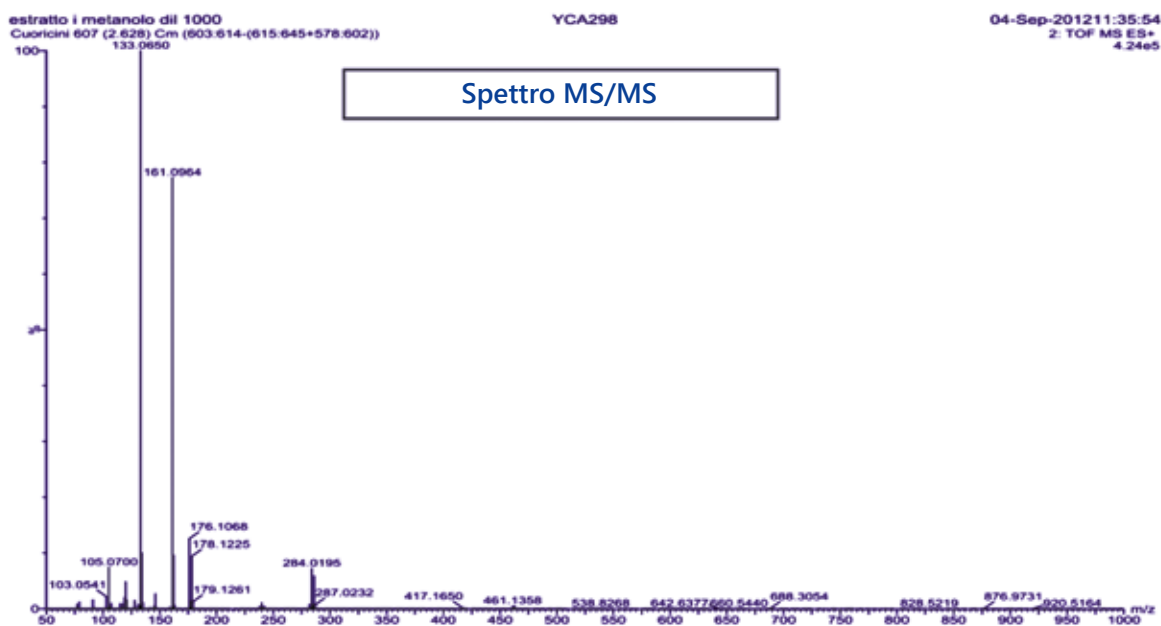
Fonte: Dipartimento della Pubblica Sicurezza - Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - Gabinetto Regionale per la Liguria - Genova.

La molecola 6-APDB è stata identificata in capsule etichettate "White Pearls" sequestrate dal NAS di Milano presso smart shop e in compresse di colore rosa a forma di cuore. Le analisi sono state condotte dal Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e dall'Agenzia delle Dogane – Laboratori e Servizi Chimici, Liguria.

Di seguito si riporta il cromatogramma UPLC-TOF, lo spettro HRMS-TOF e lo spettro MS/MS della molecola 6-APDB identificata nelle compresse rosa a forma di cuore:



Fonte: Direzione Regionale per la Liguria – Laboratori e Servizi Chimici e Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

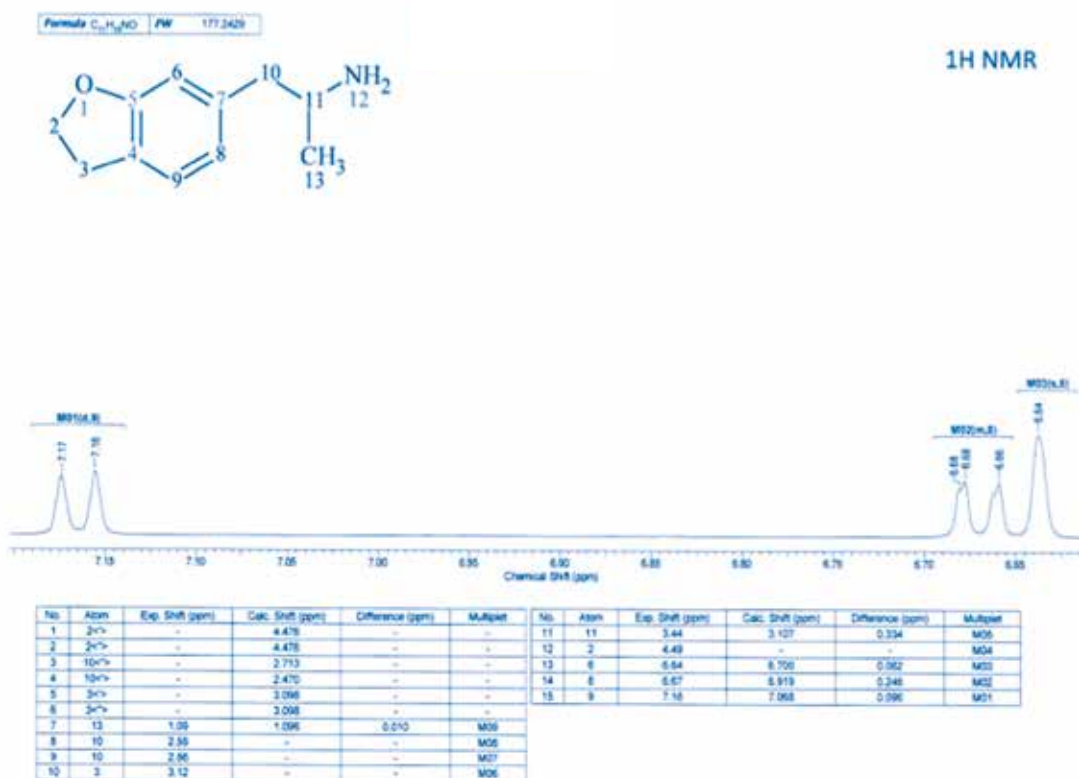
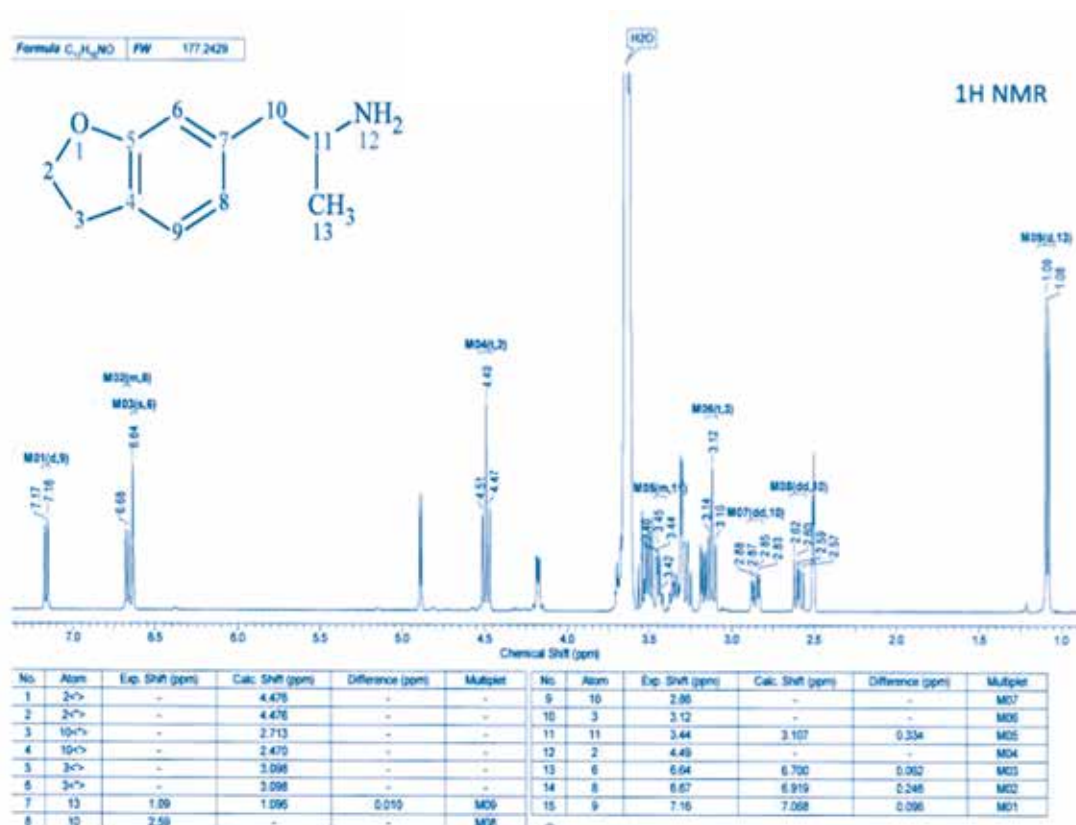


Di seguito si riporta l'analisi delle frammentazioni di massa della molecola 6-APDB identificata nelle compresse rosa a forma di cuore:

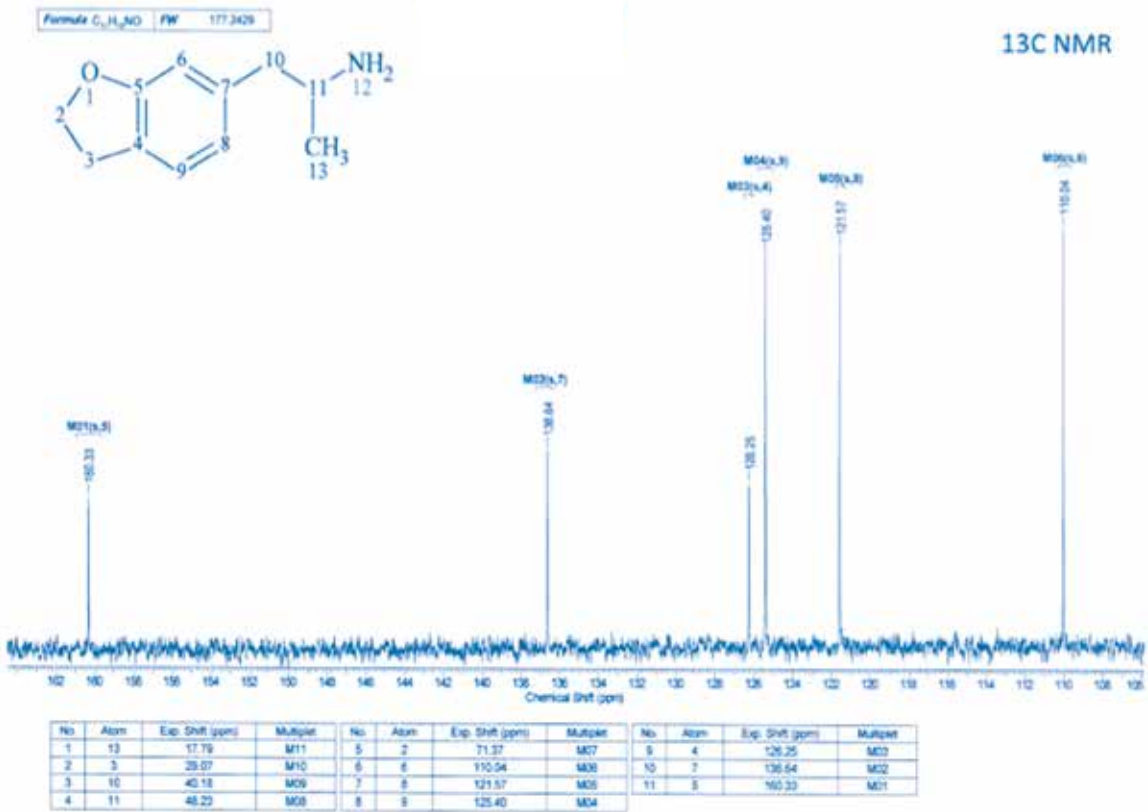
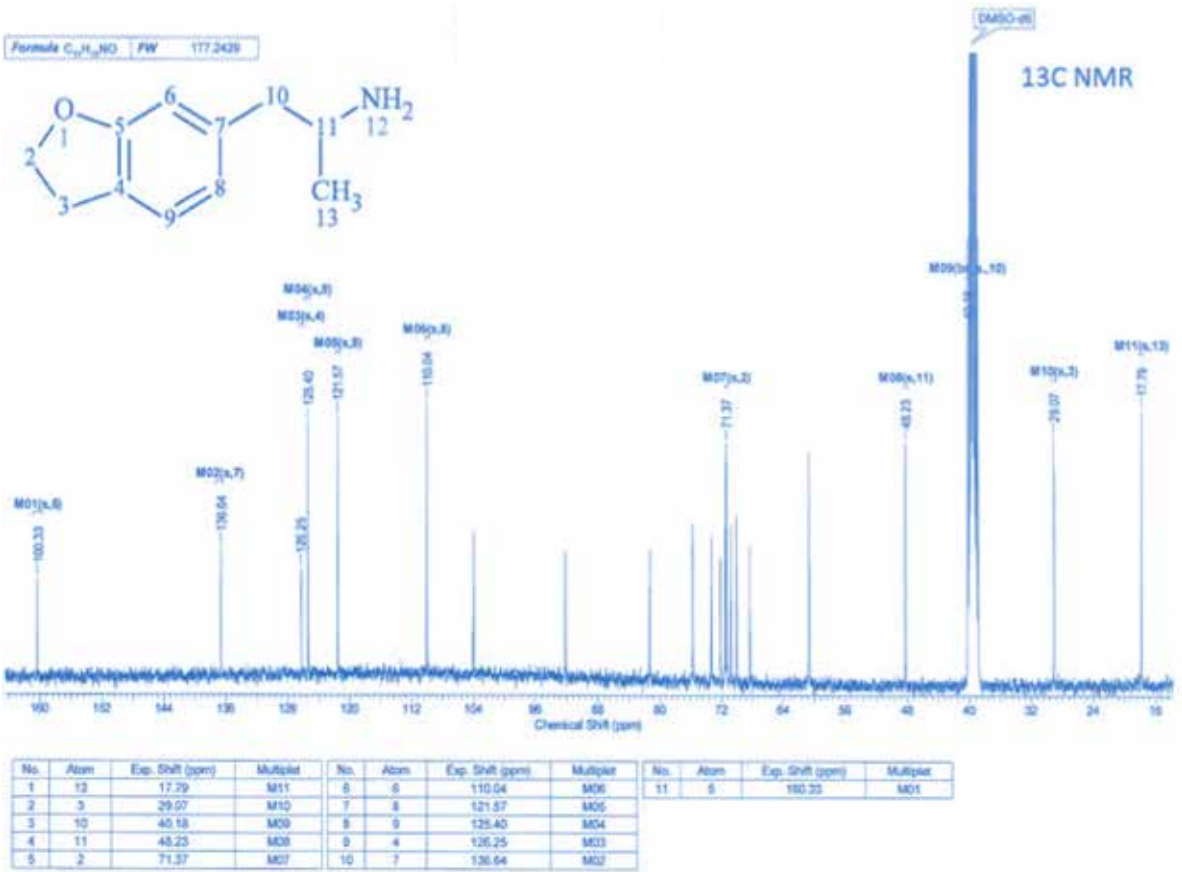
	ID (job)	1
	Mass (Da)	177.1154
	Formula	C ₁₁ H ₁₅ NO
	DBE	5
178.1225 → (+1H)	161.1290 → (+OH)	133.0650 → (+OH)
178.1232 (-0.7.mDa) C ₁₁ H ₁₆ NO (-none)	161.1204 (+8.6.mDa) (S:4.5, B:2) C ₁₁ H ₁₅ N (-HO)	133.0653 (-0.3.mDa) (S:2.0, B:1) C ₉ H ₉ O (-C ₂ H ₇ N)
105.0700 → (+2H)	91.0540 → (+2H)	77.0378 → (+2H)
105.0704 (-0.4.mDa) (S:5.0, B:3) C ₈ H ₉ (-C ₃ H ₇ NO)	91.0548 (-0.8.mDa) (S:5.0, B:3) C ₇ H ₇ (-C ₄ H ₉ NO)	77.0391 (-1.3.mDa) (S:5.0, B:3) C ₆ H ₅ (-C ₅ H ₁₁ NO)

Fonte: Direzione Regionale per la Liguria – Laboratori e Servizi Chimici e Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito si riporta lo spettro ^1H -NMR e lo spettro ^{13}C -NMR della molecola 6-APDB identificata nelle compresse rosa a forma di cuore e realizzata in collaborazione con l'azienda farmaceutica Chiesi:

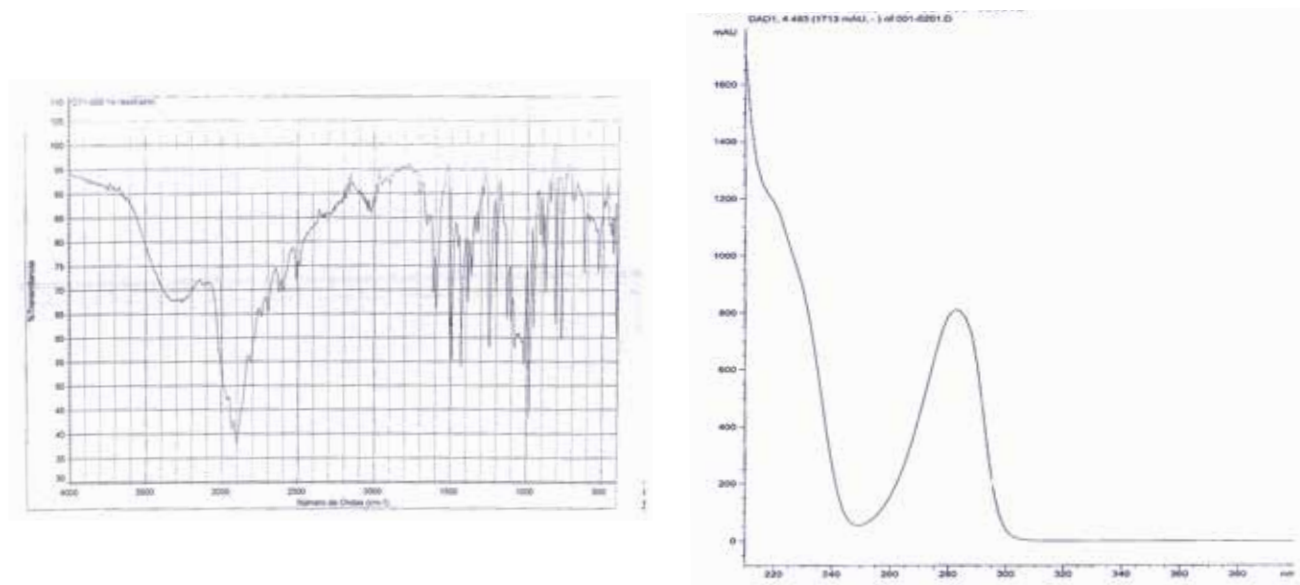


Fonte: Direzione Regionale per la Liguria – Laboratori e Servizi Chimici e Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

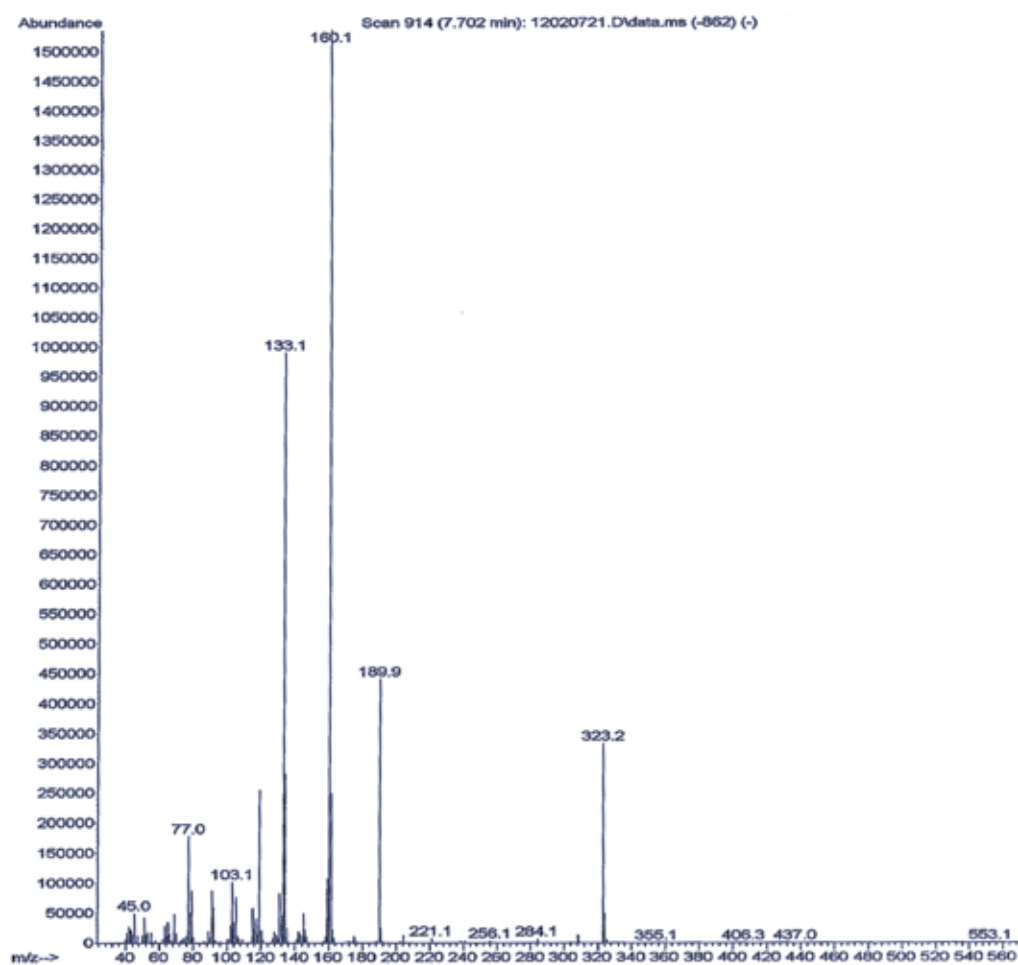


Fonte: Direzione Regionale per la Liguria – Laboratori e Servizi Chimici e Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito si riportano lo spettro IR e lo spettro UV della molecola 6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB):



Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola 6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB) derivatizzato con PFPA:



Fonte: Ministry of Interior, Spain. Da EMCDDA, EDND database, 6-APDB. 2013.

La molecola 6-APDB è inclusa in un brevetto dal titolo "Composition comprising enzyme-cleavable amphetamine produgs and inhibitors thereof", in cui vengono incluse numerose amfetamine.

International application published under the Patent Cooperation Treaty (PCT), WO 2011/133348 A1, 27 October 2011.

Disponibile in dvd

Cromatogramma UPLC - TOF, spettro di massa e analisi delle frammentazioni di massa della molecola 6-APDB identificata in capsule etichettate "White Pearls" (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma). Cromatogramma GC-MS e spettro di massa della molecola 6-APDB identificata in compresse rosa a forma di cuore (Fonte: Direzione Regionale per la Liguria – Laboratori e Servizi Chimici e Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma).

Spettro di massa della molecola 6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB) (Fonte: Ministry of Interior, Spain. Da EMCDDA, EDND database, 6-APDB. 2013).

Spettro infrarosso (FTIR), spettro di massa a ionizzazione elettronica (EI) ed i dati ¹H and ¹³C NMR della molecola 6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB) sale HCl (Fonte: Casale J. F. and Hays P. A., The Characterization of 5- and 6-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran, Microgram Journal, Volume 8, Number 2 - 2011).

Informazioni da Internet

In un forum online di consumatori di sostanze stupefacenti, la molecola 6-(2-amminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB, 4-Desoxy-MDA) viene definita come stimolante entactogeno, una droga psichedelica appartenente alla classe delle fenetilammine e delle amfetamine. Viene descritta come analogo dell'MDA, dove l'ossigeno eterociclico in posizione 4 dell'anello 3,4-metilenediossi è stato sostituito con un gruppo metilene. 5-APDB (3-desossi-MDA) è un analogo della 6-APDB dove l'ossigeno in posizione 3 è stato sostituito invece con un metilene. Inoltre viene riportato che le molecole 6-APDB e 5-APDB sono state sintetizzate per la prima volta nei primi anni novanta da David E. Nichols, nell'ambito della ricerca di analoghi non neurotossici dell'MDMA e che in studi in vitro la molecola 6-APDB ha dimostrato di inibire la ricaptazione della serotonina, dopamina, noradrenalina con valori simili a quelli dell'MDA, ma leggermente inferiori rispetto a quelli delle catecolamine, forse più simili a quelli dell'MDMA. In contrasto 5-APDB è altamente selettivo per la serotonina. Viene inoltre ipotizzato che benché alle dosi utilizzate nei modelli in vivo (ratto) la molecola non sembra avere effetti sovrapponibili all'amfetamina, in base al profilo in vitro si potrebbe ritenere che 6-APDB a dosi elevate possa mimare l'amfetamina, ([http://www.bluelight.ru/vb/threads/500631-1-\(2-3-dihydro-1-benzofuran-6-yl\)propan-2-amine](http://www.bluelight.ru/vb/threads/500631-1-(2-3-dihydro-1-benzofuran-6-yl)propan-2-amine); ultimo accesso, 23 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito Internet http://www.blackmarket-chemicals.com/product.php?id_product=91 (ultimo accesso 23 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 6-APDB è stata recentemente inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 25 giugno 2013 (13A05758) (G.U. n. 158 dell' 8 luglio 2013).

La molecola 6-APDB risulta essere posta sotto controllo in Austria e in Ungheria, mentre non risulta posta sotto controllo in Lituania. Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi europei.

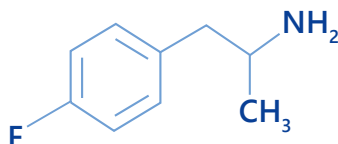
EMCDDA, EDND database, 6-APDB. 2013.

4-Fluoroamfetamina (4-FA)

Nome

4-fluoroamfetamina; (4-fluoroamphetamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_9H_{12}FN$

Numero CAS

459-02-9 (base libera) / 459-01-8 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine

Altri nomi

4-fluoro- α -methyl-benzeneethanamine; p-fluoro- α -methyl-phenethylamine; 4-fluoro alpha-methylphenethylamine; p-fluoro-alpha-methylphenethylamine; 1-(4-fluorophenyl)-2-propylamine; 1-(4-fluorophenyl)prop-2-ylamine; 2-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamine; 4-fluoro- α -methylphenethylamine; p-fluoroamphetamine; (RS)-1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine; 4-fluorophenyl-methylethanamine; PAL 303; PFA; 4-FMP; Flux, Flouroamphet; 4flo.

Peso molecolare

153.197 g/mol (base libera)

Aspetto

Polvere micro cristallina di colore beige-rosa

Informazioni generali

La 4-fluoroamfetamina è un analogo della amfetamina dalla quale differisce per la presenza di un atomo di fluoro in posizione 4 all'anello aromatico. Agisce come stimolante del sistema nervoso centrale.

A quanto si riporta, la 4-FA viene assunta per via orale in dosi che variano tra gli 80 e i 120 mg oppure per via nasale in dosi che variano tra i 50 e i 75 mg.

Gli effetti riportati dai consumatori sono confrontabili con quelli prodotti dall'assunzione dell'amfetamina ma più leggeri (euforia, aumento dell'energia, miglioramento dell'umore, tendenza a parlare molto, bruxismo, insonnia e soppressione dell'appetito), con una componente più allucinogena.

Secondo i consumatori gli effetti stimolanti persistono per 12-24 ore.

Nel Regno Unito sono stati registrati due decessi in cui era stata riscontrata post-mortem la 4-FA (considerata però non rilevante come causa del decesso)

Il racemato della 4-FA può venir facilmente sintetizzato attraverso la reazione di amminazione di Leuckart partendo dal precursore 4-fluorobenzilmetilchetone (4-fluorobMK).

Un report tecnico dell'EMCDDA del 2010 sottolinea che per la 4-FA non sono noti usi di ricerca, industriali o cosmetici; che la molecola non è prodotto farmaceutico né intermedio per la sintesi di prodotti farmaceutici, né loro metabolita.

a) EMCDDA, EDND database, 4-FMP (4-Fluoroamphetamine). 2013.

b) EMCDDA. Technical profile of 4-fluoroamphetamine. 2010.

In una Newsletter del luglio 2009, Europol informa che in linea con gli obblighi dell'EWS e consultandosi con l'EMCDDA aveva richiesto alle forze dell'ordine degli stati membri dell'UE informazioni disponibili sulla presenza della 4-FA sui rispettivi territori. A giugno 2009, tra i 19 Stati che avevano risposto all'Europol, 4 confermavano sequestri di polveri o compresse contenenti 4-FA sul loro territorio (Finlandia, Germania, Olanda e Regno Unito).

Europol Drugs Newsletter. July 2009 ALERT 2009-001 (SYNERGY) 4-Fluoroamphetamine.

Farmacologia e Tossicologia

L'articolo riporta uno studio in vitro su sinaptosomi di ratto per determinare gli effetti sulla ricaptazione e il rilascio delle monoamine dopamina, serotonina e norepinefrina. La 4-fluoroamfetamina in questo studio mostra forte inibizione della ricaptazione di dopamina, serotonina e norepinefrina, e un aumento del rilascio delle tre monoamine.

Nagai F, Nonaka R, Satoh Hisashi Kamimura K. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. Eur J Pharmacol. 2007 Mar 22;559(2-3):132-7. Epub 2006 Dec 12.

La tossicità della 4-FA dopo somministrazione orale in topo femmina è risultata leggermente superiore a quella dell'amfetamina (LD50= 25 mg/kg).

C. M. Suter, and Arthur W. Weston. Some Fluorinated Amines of the Pressor Type. J. Am. Chem. Soc., 1941, 63 (2), 602-605. DOI: 10.1021/ja01847a069

La LD50 nel topo per somministrazione i.p. risulta pari a 46 mg/kg.

International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Proceedings, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, 1969," Costa, E., and S. Garattini, eds., New York, Raven Press, 1970Vol. Pg. 21, 1970.

La 4-FA agisce come stimolante a lunga durata d'azione sul sistema nervoso centrale, ed è un debole inibitore delle monoaminossidasi (inibisce la ricaptazione della dopamina nei sinaptosomi di ratto). La 4-FA (7.0 mg/kg, i.p.), 1 ora dopo somministrazione produce un forte aumento (84.9% dalla linea di base) della dopamina extracellulare nello striato del ratto, misurata attraverso microdialisi in vivo. Lo studio, che mette a confronto le proprietà farmacologiche in vitro e in vivo della 4-FA con l'amfetamina, suggerisce similitudini tra le due molecole.

Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, Nichols DE. Psychostimulant-like effects of p-fluoroamphetamine in the rat. Eur J Pharmacol. 1995 Dec 12;287(2):105-13.

Le potenze in vitro per la 4-FA misurate come rilascio dei neurotrasmettitori monoaminergici sono risultate:

- per [³H]DA EC₅₀=51,5±1,7 nM;
- per [³H]NE EC₅₀=28,0 ±1,8 nM;
- per [³H]5-HT EC₅₀=939 ± 76 nM.

La d-amfetamina presenta valori rispettivamente pari a:

- per [³H]DA EC₅₀=8,0±0,43 nM;
- per [³H]NE EC₅₀=7,2 ±0,44 nM;
- per [³H]5-HT EC₅₀=1756 ± 94 nM.

Wee S, Anderson KG, Baumann MH, Rothman RB, Blough BE, Woolverton WL. Relationship between the serotonergic activity and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs. J Pharmacol Exp Ther. 2005 May;313(2):848-54.

Effetti

Gli effetti correlati ad una assunzione della molecola 4-fluoroamfetamina includono: euforia, aumento di energia (stimolazione), dell'umore, bruxismo, e soppressione dell'appetito. Inoltre è stato visto come l'inibizione della ricaptazione della dopamina è più forte rispetto a quella prodotta da PCA (para-cloroamfetamina) o PIA (para-iodoamfetamina). Effetti collaterali acuti sono rappresentati da nausea, mal di testa, aumento della frequenza cardiaca e insonnia.

Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, Nichols DE. Psychostimulant-like effects of p-fluoroamphetamine in the rat. Eur J Pharmacol. 1995 Dec 12;287(2):105-13.

A differenza dei suoi analoghi PCA (para-cloroamfetamina), e PBA (para-bromoamfetamina), la 4-FA non causa una duratura deplezione di serotonina cerebrale. Questo potrebbe essere correlato alla presenza del fluoro e alla sua incapacità ad essere metabolizzato rispetto ad altre alo-amfetamine.

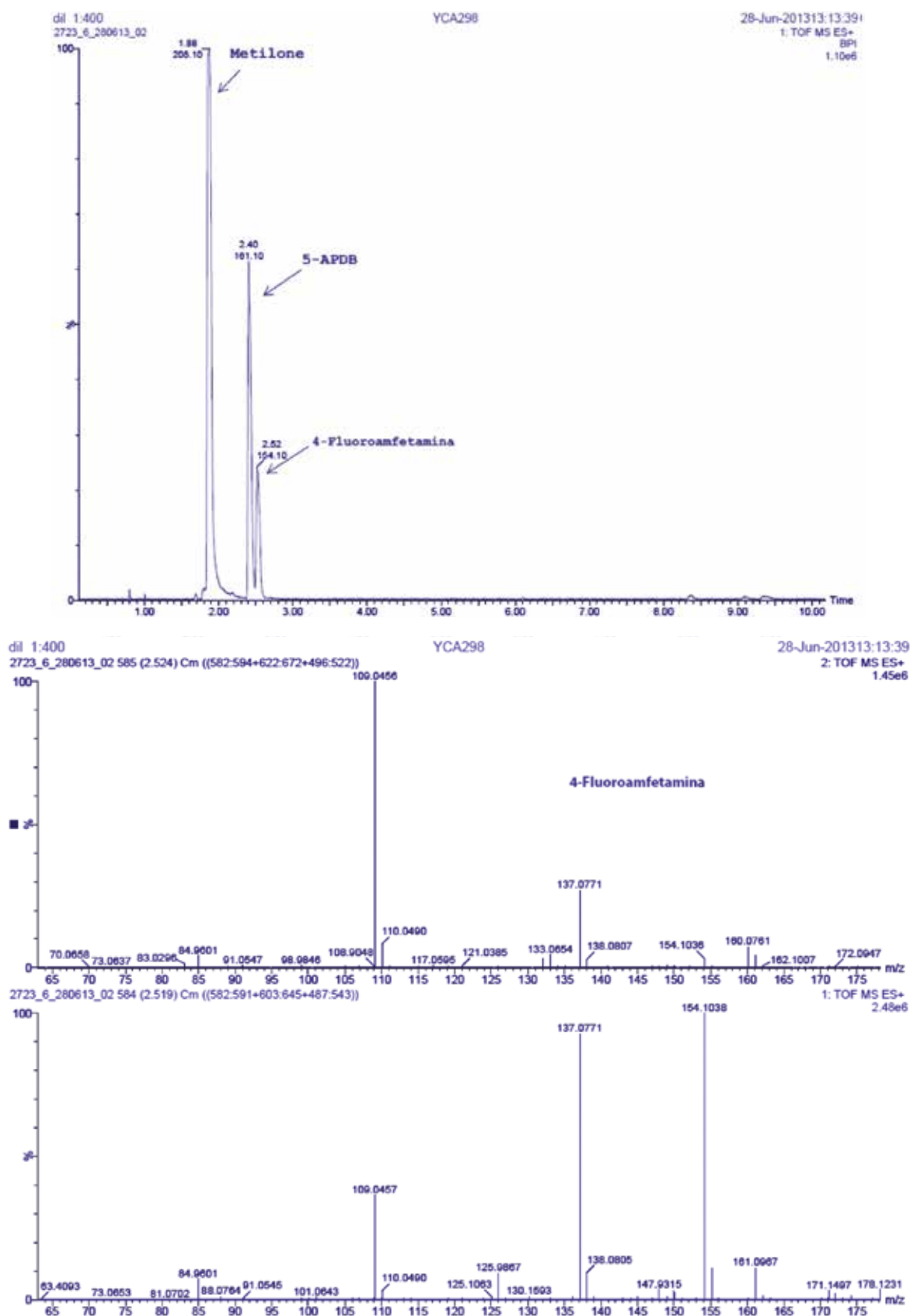
Fuller R. W., Baker J. C., Perry K. W., Molloy B. B. Comparison of 4-chloro-, 4-bromo- and 4-fluoroamphetamine in rats: Drug levels in brain and effects on brain serotonin metabolism. Neuropharmacology. 1975. 14: 739-746.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 4-FA.

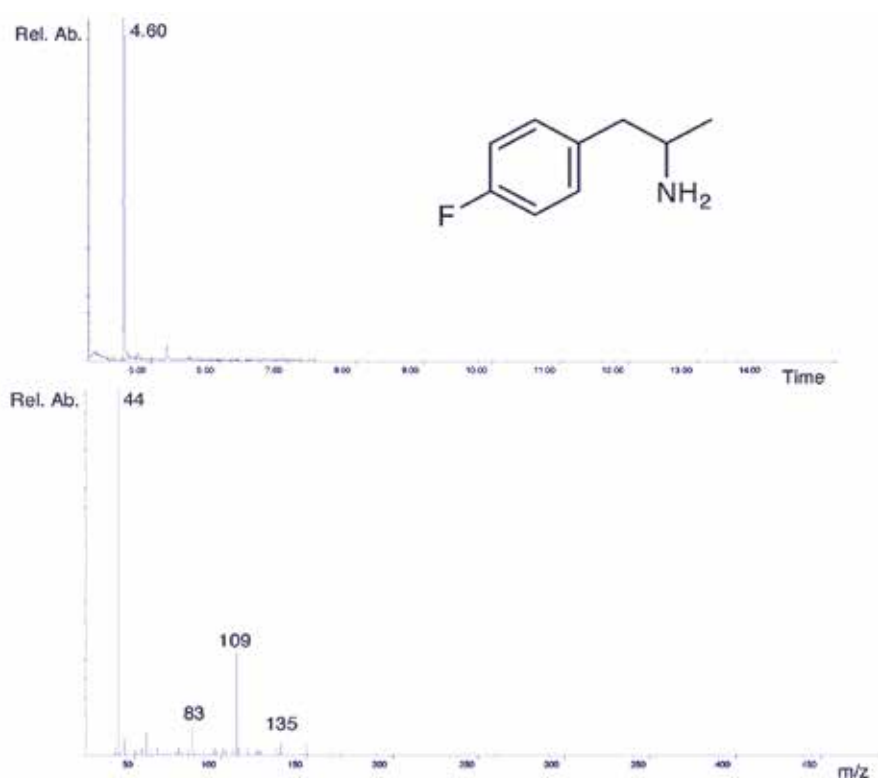
Caratterizzazione analitica

La molecola 4-fluoroamfetamina è stata riscontrata in reperti sequestrati dalle forze dell'ordine italiane nel 2013. Di seguito viene riportato il cromatogramma, contestualmente al metilone, e alla 5-APDB, e lo spettro di massa della molecola 4-fluoroamfetamina:

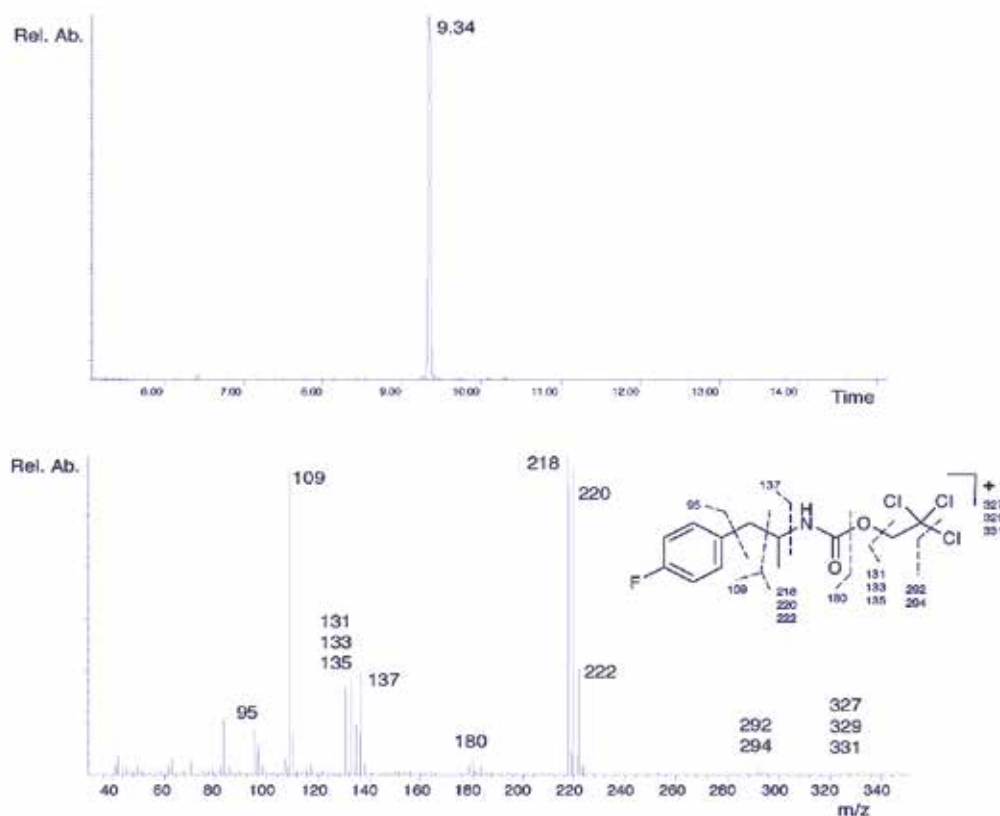


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della 4-FA ottenuti in GC-MS:

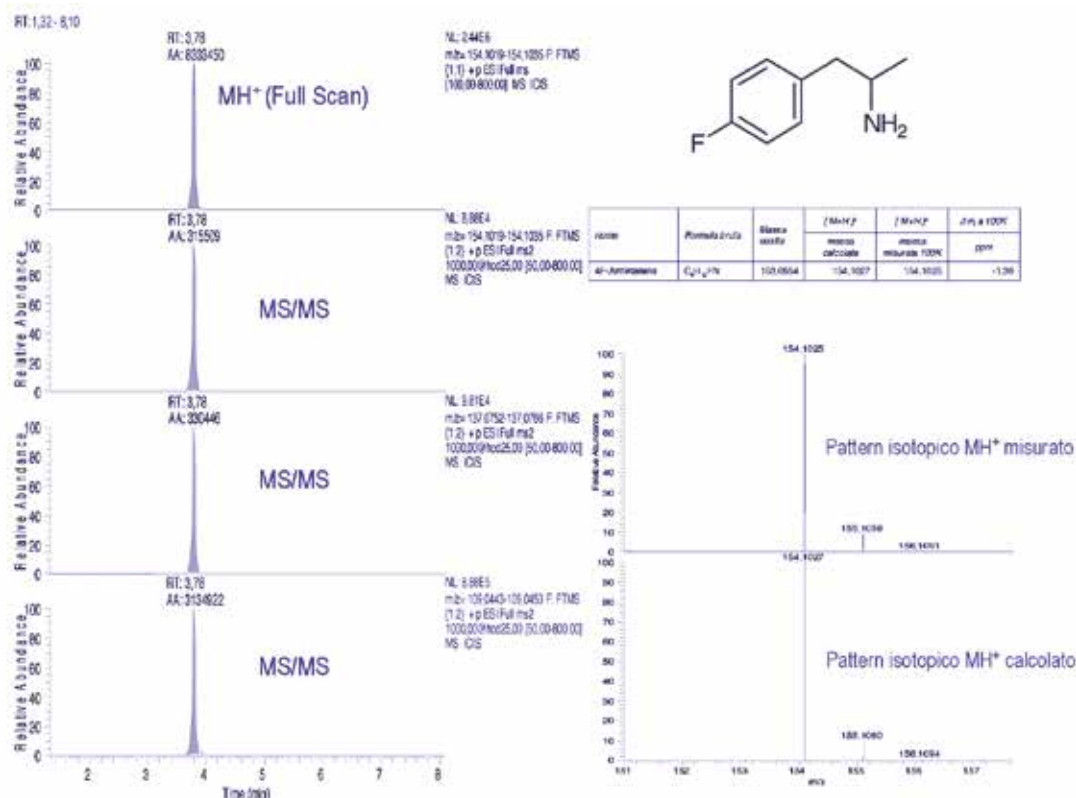


Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della 4-FA ottenuti in GC-MS dopo derivatizzazione con tricloroetilcloroformiato:



Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana.

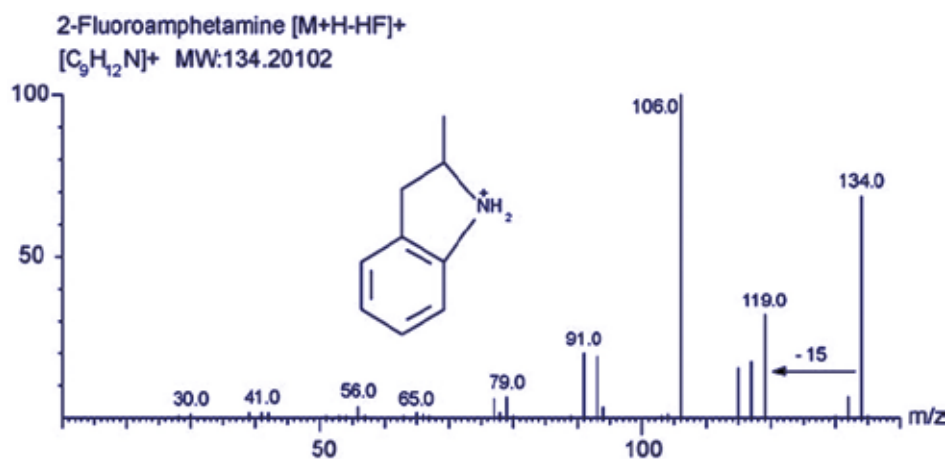
Di seguito si riportano gli spettri ottenuti per mezzo di U-HPLC/HR-MS (cromatografia liquida ad ultra prestazioni - spettrometria di massa Orbitrap ad elevata risoluzione/accuratezza) della 4-FA ("full scan" a risoluzione 100.000 e "all ions MS/MS"):



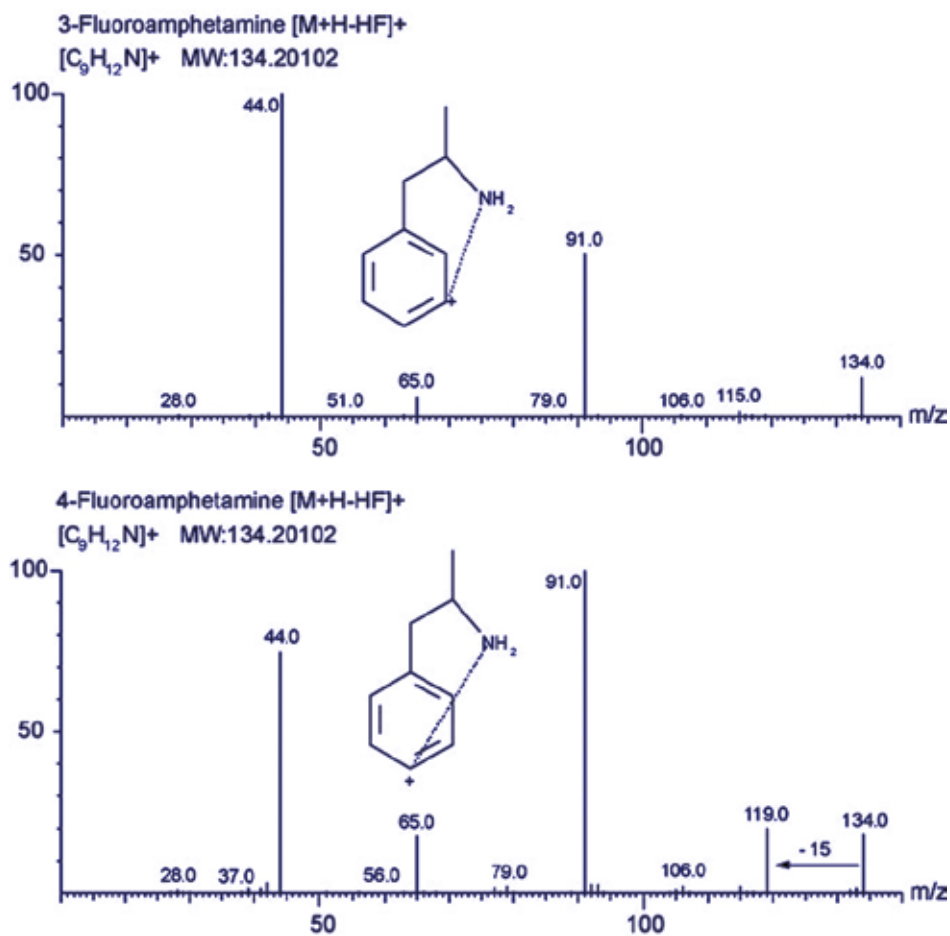
Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana.

Uno studio del 2010 riporta la messa a punto di una metodologia analitica in grado di riconoscere i diversi isomeri delle fluorofenetilamine e in particolare delle fluoroamfetamine, composti comparsi nel mercato illegale in Germania, per la prima volta, nel 2003. La fluoro amfetamina può presentarsi come isomero orto, meta o para, strutture chimiche distinte che però mostrano spettri di massa e indici di ritenzione molto simili tra loro, rendendo difficile la loro differenziazione attraverso una classica spettrometria di massa a ionizzazione elettronica (EI). Lo studio riporta l'uso della tecnica in spettrometria di massa a ionizzazione chimica con la spettrometria dello ione prodotto che si forma dalla perdita di fluoruro di idrogeno, da parte della molecola protonata ([M+H-HF]⁺). Le frammentazioni prodotte sono distinguibili tra un isomero e l'altro, permettendo l'identificazione dei regioisomeri orto, meta e para del composto in esame.

Di seguito si riporta lo spettro CI(metano)-CID (20eV, gas di collisione: Argon) degli ioni [M+H-HF]⁺ rispettivamente della o-, m-, p-fluoroamfetamina:

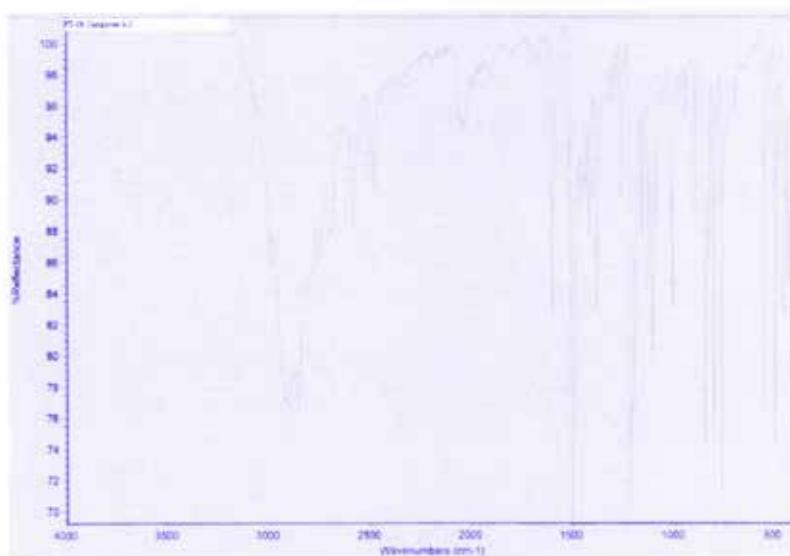


Fonte: Westphal F, Rösner P, Junge Th. Differentiation of regioisomeric ring-substituted fluorophenethylamines with product ion spectrometry. *Forensic Science International*. Volume 194, Issue 1, Pages 53-59 (30 January 2010).



Fonte: Westphal F, Rösner P, Junge Th. Differentiation of regioisomeric ring-substituted fluorophenethylamines with product ion spectrometry. *Forensic Science International*. Volume 194, Issue 1, Pages 53-59 (30 January 2010).

Di seguito si riporta lo spettro FT-IR della molecola 4-fluoroamfetamina:



Fonte: Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori - Agenzia delle Dogane.

L'articolo riporta l'identificazione della 4-FA nel sangue e nelle urine di due soggetti sottoposti ad indagini per guida in stato di sospetta alterazione da sostanze stupefacenti. Sono stati usati metodi immunologici (CEDIA DAU) e cromatografici (GC-MS). I soggetti mostravano sintomi simpaticomimetici e di alterazione da psicostimolanti.

Röhrich J, Becker J, Kaufmann T, Zörntlein S, Urban R. Detection of the synthetic drug 4-fluoroamphetamine (4-FA) in serum and urine. *Forensic Sci Int.* 2011 May 2. [Epub ahead of print].

L'articolo riporta l'analisi in GC-MS, IR e ¹H- e ¹³C- NMR per la caratterizzazione dei tre diversi isomeri della fluoroamfetamina (orto, meta e para).

Junge T et al. Isomeric fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs). *Forensic Sci Int, Volume 148, Issue 2-3, 2005 Mar 10.*

Lo studio analizza gli spettri di massa in EI di numerosi prodotti del tipo N,N-di-(β-arylisopropil)formamidi, i quali sono correlati alla sintesi di Leuckart, utilizzata nella preparazione di numerose amfetamine, tra cui la 4-fluoroamfetamina.

Czarnocki Z. The synthesis, mass spectrometric properties and identification of some N,N-di-(β-arylisopropyl)formamides related to the synthesis of ring-modified amphetamines. *Forensic Sci Int, Volume 206, Issue 1-3, 2011 Mar 20.*

L'articolo riporta l'identificazione, separazione e quantificazione dei tre isomeri della fluoroamfetamina in estratti di sangue intero di casi di tossicologia forense in Danimarca.

Johansen S.S. and Hansen T.M., Isomers of fluoroamphetamines detected in forensic cases in Denmark, *Int J Legal Med* (2012) DOI 10.1007/s00414-012-0671-0.

Descritta l'identificazione di 4-FA in campioni di capello.

Rust KY, Baumgartner MR, Dally AM, Kraemer T. Prevalence of new psychoactive substances: A retrospective study in hair. *Drug Test Anal.* 2012 Jun;4(6):402-8. doi: 10.1002/dta.1338. Epub 2012 Apr 22.

Disponibile in dvd

Cromatogramma e spettro di massa ottenuto in GC-MS della molecola 4-fluoroamfetamina (Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma).

Caratterizzazione GC-MS per la molecola 4-fluoroamfetamina identificata in compresse bianche sequestrate nell'area di Ferrara (Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana).

Cromatogramma e spettro di massa (campioni non derivatizzati) ottenuti in GC-MS della molecola 4-fluoroamfetamina (Fonte: Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori - Agenzia delle Dogane).

Informazioni da Internet

In un forum di consumatori di sostanze stupefacenti viene riportato che la 4-FA è uno stimolante definito a lunga durata, conosciuto anche come "PFA" (para-fluoroamphetamine) <http://www.psychonaut.com/sintetici/37263-4-fa.html> (ultimo accesso, 7 agosto 2013). Nella forma in polvere, la 4-FA può essere ingerita, accompagnata o disciolta in un liquido, inalata o assunta per via rettale. La via di assunzione preferita risulterebbe essere quella orale anche se il gusto particolare può inibire questo tipo di assunzione. Con l'inalazione gli effetti insorgono prima, ma provoca molto dolore alle vie respiratorie. La via rettale viene considerata da alcuni consumatori una valida opzione per avere un inizio rapido degli effetti e per evitare disagi da assunzione intranasale. Le informazioni relative alle dosi o alla tossicità di questa molecola sono scarse e viene riportato che possono variare da individuo a individuo. Secondo le informazioni riportate dagli assuntori di questa sostanza, vengono indicate come dosi leggere, 15-30 mg (orale, pastiglia); normale 80-150 mg (orale, pastiglia), 150 mg (orale, disciolta); forte, 200-500 mg (orale, pastiglia).

Gli effetti insorgono 30 minuti dopo l'assunzione orale. La loro insorgenza è stata descritta come simile a quella del "Meph" (mephedrone), ma un po' più forte, con picco massimo in 2-3 ore, tempo durante il quale si riportano tensioni muscolari facciali, euforia, entusiasmo e fervore per le attività fisiche e mentali. La fase calante o di decadimento degli effetti è molto graduale, tanto che possono essere percepiti fino a più di 12 ore dalla somministrazione iniziale. In alcuni casi si verificano difficoltà nel prendere sonno. (<http://www.psychonaut.com/sintetici/36848-un-po-di-rc-che-ho-provato.html>; <http://www.bluelight.ru/vb/threads/493388-%284-Fluoroamphetamine-150-mg%29-New-experience-So-fresh-so-clean> (ultimo accesso, 7 agosto 2013).

Sul sito Erowid viene riportata la testimonianza di un utente in merito agli effetti correlati ad assunzione orale di 240 mg totali di 4-FA (dosi ripetute di 60 mg ciascuna, per tutto l'arco della serata). Gli effetti riportati sono stati euforia, empatia e aumento dell'energia, definiti come effetti simili a quelli dell'MDMA, ma leggermente più leggeri (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=92053>, ultimo accesso 31 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://www.sensearomatics.net/4fa/> e <http://www.arccolab.net/4facrystals/> (ultimo accesso 7 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 4-FA risulta inclusa nella Tabella I del del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 24 ottobre 2012, (12A11823) (GU n. 264 del 12 novembre 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo nei seguenti Paesi in Europa: Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Ungheria, Lituania, Norvegia, Polonia, Slovacchia, Svezia e Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, 4-FMP (4-Fluoroamphetamine). 2012.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

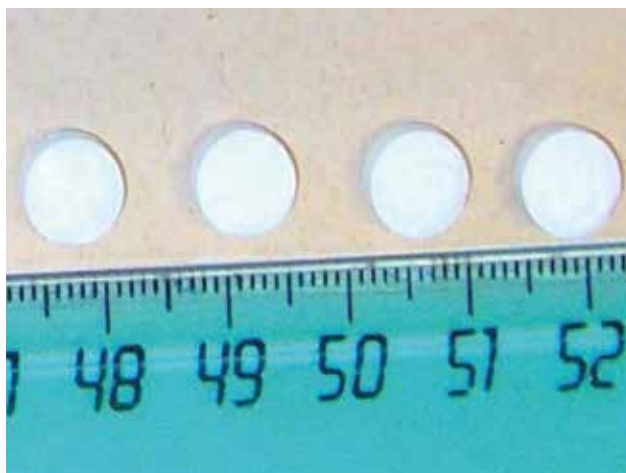


Figura 1: Compresse analizzate dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti dei Carabinieri - Investigazioni Scientifiche di Bologna risultate contenere 4-fluoroamfetamina (Fonte: Legione Carabinieri "Emilia Romagna" Comando Provinciale di Bologna - Reparto Operativo - Nucleo Investigativo) (Prot. EWS 188/11 dello 07/11/2011).

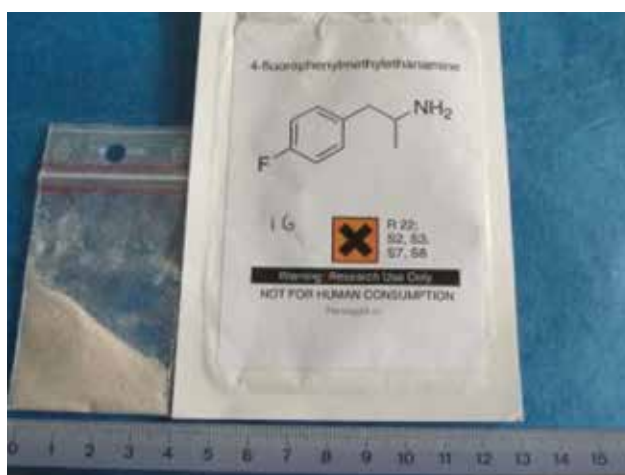


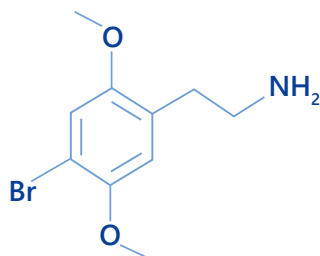
Figura 2: Immagine della bustina contenente "4-fluoroamfetamina" (Fonte: Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori - Agenzia delle Dogane) (Prot. EWS 219/12 del 27/04/2012).

2C-B

Nome

2C-B

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{14}BrNO_2$

Numero CAS

66142-81-2

Nome IUPAC

2-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine

Altri nomi

2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine; 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-1-aminoethane; 4-bromo-2,5-dimethoxy-phenethylamine; 2,5-Dimethoxy-4-bromophenethylamine; 4-Bromo-2,5-dimethoxybenzeneethanamine; BDMPEA; SureCN23478; Nexus; α -des-Me DOB; α -desmethyl DOB; MFT

Nomi gergali: Venus; Bromo; Eros; Bees

Peso molecolare

260.127 g/mol

Aspetto

Capsule; compresse

Informazioni generali

La molecola 2C-B è una fenetilamina sostituita in posizione 2 e 5 dell'anello aromatico con due gruppi metossi, e con un atomo di bromo in posizione 4. Le sue caratteristiche strutturali sono associate ad attività allucinogena e stimolante. Nel sito dell'Osservatorio Europeo viene riportato che, essendo la molecola controllata a livello internazionale (Schedule II, 1971 UN Convention on Psychotropic Substances), l'Osservatorio stesso non raccoglie sistematicamente informazioni sulla molecola.

EMCDDA, EDND database, 2C-B. 2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 2 C-B cloridrato risulta solubile a circa 3 mg/mL in etanolo e a circa 2.5 mg/mL in DMSO e 5 in DMF. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 205, 296 nm. Inoltre si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11734>; <https://www.caymanchem.com/pdfs/11734.pdf>

Presso il sito dell'Osservatorio europeo viene riportata un'allerta lanciata in Svizzera nel novembre 2008 e aggiornata nel giugno 2009, circa la diffusione segnalata dalle autorità locali di compresse simili all'ecstasy, vendute come XTC ma risultate contenere la molecola 2C-B.

EMCDDA, EDND database, 2C-B. 2013

Farmacologia e Tossicologia

Il 2C-B è un agente psicoattivo. Nello studio viene riportato che la 2C-B presenta un'elevata affinità per il recettore 5-HT₂ con un valore di K_i pari a 1 nM mentre l'analogo DOB (1-(4-bromo-2,5-dimetossifenetil)-2-aminopropano) ha $K_i=079$ nM. Il 2C-B presenta, inoltre, un'affinità per il sottotipo recettoriale 5-HT₁ ed in particolare per 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, con valori di affinità rispettivamente pari a $K_i = 320\pm40$ nM, 25 ± 5 nM, 36 ± 3 nM (per il DOB le K_i sono pari rispettivamente a 3770 ± 120 nM, 830 ± 40 nM, 70 ± 15 nM). In un

esperimento in vivo (ratto) di discriminazione della droga, il 2C-B ha prodotto una stimolazione simile ma non identica, al DOM e al R (-) DOB.

Glennon RA, Titeler M, Lyon RA. A preliminary investigation of the psychoactive agent 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine: a potential drug of abuse. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988 Jul;30(3):597-601.

Alcuni derivati di tipo fenetilamminico ad attività allucinogena, inclusa la molecola 2C-B, sono stati valutati in termini di capacità di attivare le vie di segnalazione della fosfolipasi C (PLC) e della fosfolipasi A2 (PLA2) mediate dai recettori 5-HT2A e 5-HT2C, usando un sistema cellulare che consente di misurare le risposte PLA2 (rilascio dell'acido arachidonico, AA) e PLC (accumulo dell'inositol fosfato, IP) simultaneamente sulle stesse cellule. I risultati in vitro, indicano per la molecola 2C-B, un valore di pEC50=6.80 e 6.52 per il recettore 5-HT2C, rispettivamente in termini di efficacia nel rilascio dell'acido arachidonico (AA) mediato dal PLA2 e nell'accumulo dell'inositol fosfato (IP) mediato dal PLC. Nello stesso test, per l'analogo 2C-H viene riportata una pEC50=5.93 nel test di accumulo IP. Moya PR, Berg KA, Gutiérrez-Hernandez MA, Sáez-Briones P, Reyes-Parada M, Cassels BK, Clarke WP. Functional selectivity of hallucinogenic phenethylamine and phenylisopropylamine derivatives at human 5-hydroxytryptamine (5-HT)2A and 5-HT2C receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Jun;321(3):1054-61. Epub 2007 Mar 2.

Il 2C-B è una droga psicoattiva correlata strutturalmente alla 4-bromo-2,5-dimetossiamfetamina (DOB) della quale richiama le proprietà allucinogene. Presenta alta affinità per i recettori serotoninergici 5-HT2, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C. Gli esperimenti su ratti suggeriscono che tale molecola agisce da agonista sui recettori 5-HT2 pur essendo meno selettiva rispetto al DOB. Inoltre gli effetti comportamentali del 2C-B sui ratti sono simili, ma non identici al DOB. La minore intensità è probabilmente legata al fatto che il 2C-B dovrebbe permeare meno facilmente la barriera ematoencefalica rispetto al DOB che rappresenta l'analogo α -metilato; inoltre metabolicamente dovrebbe risentire più facilmente della deaminazione ossidativa in vivo.

Palmeri A, Pacifici R, Palmi I, Pellegrini M, Lopez A, Zuccaro P. Nuove droghe d'abuso tabellate con D.M. Sanità del 10 novembre 1999: 2C-B, 4-MTA, GHB e GBL. *Boll. Farmacodip. e Alcoolis.*, 2001, XXIV (2)

Effetti

La 2C-B sarebbe potente a dosi più basse rispetto all'MDMA e a 5-10 mg produrrebbe effetto stimolante, a 10-20 mg, effetto allucinogeno.

de Boer D, Gijzels MJ, Bosman IJ, Maes RA. More data about the new psychoactive drug 2C-B. *J Anal Toxicol.* 1999 May-Jun;23(3):227-8.

Descritto un caso di encefalopatia progressiva e tetraparesi a carico di un paziente (donna, 43 anni) dopo assunzione di 2C-B in forma liquida. La patologia non è migliorata nell'arco di diversi mesi. Indagini strumentali cerebrali hanno dimostrato profonde anomalie vascolari e dei vasi di piccoli, medi, grandi, con conseguente infarto. La biopsia del cervello e gli studi del liquido cerebrospinale hanno escluso un processo infiammatorio.

Ambrose JB, Bennett HD, Lee HS, Josephson SA. Cerebral vasculopathy after 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine ingestion. *Neurologist.* 2010 May;16(3):199-202. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181a3cb53.

Un'indagine su consumatori di sostanze psicoattive in Spagna ha indicato che la 2C-B viene assunta per via orale a dosi pari a circa 20 mg, con effetti soggettivi che includono alterazione della percezione analoga a quella sperimentata con altre sostanze psichedeliche, ed effetti su piacere e socievolezza analoghi all'MDMA.

Caudevilla-Gálligo F, Riba J, Ventura M, González D, Farré M, Barbanoj MJ, Bouso JC. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects. *J Psychopharmacol.* 2012 Jul;26(7):1026-35. doi: 10.1177/0269881111431752. Epub 2012 Jan 9.

Metabolismo

Descritta la caratterizzazione analitica mediante GC-MS dopo derivatizzazione ed estrazione liquido-liquido, di una serie di metaboliti della molecola 2C-B, in campioni di urina e feci di ratto. I campioni utilizzati sono stati analizzati dopo 0-24 e 24-48 ore dalla somministrazione di 2C-B (10 mg/Kg per os). Sono stati identificati 6 metaboliti di 2C-B con escrezione quasi completa dopo 24 ore. Dopo 48 ore dalla somministrazione di 2C-B, il metabolita maggiormente presente nelle urine era il 5-O-desmetil-N-acetil-2C-B (13.2% della dose somministrata). Gli altri metaboliti identificati sono stati: 2-O-desmetil-N-acetil-2C-B (5.8%), il 2-O-desmetil-2C-B (3.5%), un derivato carbossilato (1.9%), il 5-O-desmetil-2C-B (1.2%) e un derivato con funzione alcolica (0.8%). Solo lo 0.2% di 2C-B è stato rinvenuto integro nelle urine. Nei campioni fecali, invece, le frazioni identificate sono state il 5-O-desmetil-N-acetil-2C-B (1.7%) e il 2-O-desmetil-N-acetil-2C-B (0.7%). Inoltre, dai risultati ottenuti sono stati ipotizzati 2 possibili vie metaboliche: la prima con formazione di derivati alcolici e di acidi carbossilici; la seconda con formazione di derivati O-desmetilici e O-desmetil-N-acetilici. La percentuale totale di metaboliti identificata nelle urine e nelle feci era pari al 30%. Il restante 70%, viene ipotizzato essere costituito da prodotti estremamente polari (idrofilici).

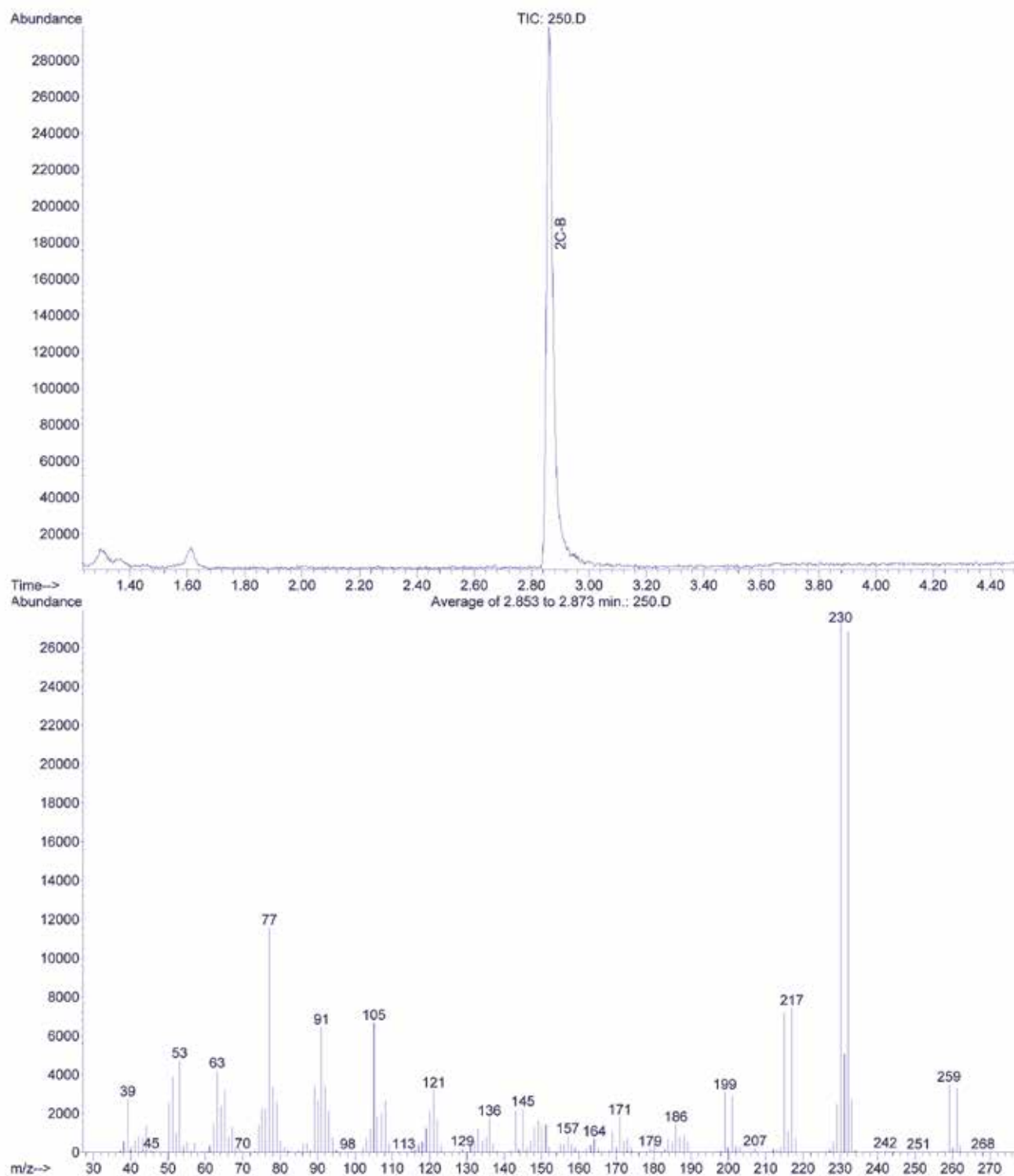
Kanamori T, Tsujikawa K, Ohmae Y, Iwata Y, Inoue H, Inouye Y, Kishi T. Excretory Profile of 4-Bromo-2,5-dimethoxy-phenethylamine (2C-B) in Rat. *Journal of Health Science.* 2003. 49(2), pp 166-169.

Uno studio sul metabolismo e la tossicità della molecola 2C-B è stato effettuato su epatociti provenienti da sei diverse specie: uomo, cane, scimmia, coniglio, ratto, topo. Le analisi sono state effettuate tramite GC-MS dopo incubazione di 2C-B con gli epatociti. I risultati hanno mostrato che il 2C-B viene metabolizzato per deaminazione ossidativa con formazione dei derivati 2-(4-bromo-2,5-dimetossifenil)-etanolo (BDMPE) e acido 4-bromo-2,5-dimetossifenilacetico (BDMPAA) oltre alla possibile formazione di acido 4-bromo-2,5-dimetossibenzoico (BDMBA) e per demetilazione della 2C-B e successiva ossidazione. Gli studi di tossicità hanno mostrato delle differenze inter-individuali, solamente negli epatociti umani, mostrando che alcune sottopopolazioni cellulari possono mostrare un rischio di tossicità maggiore legata al 2C-B.

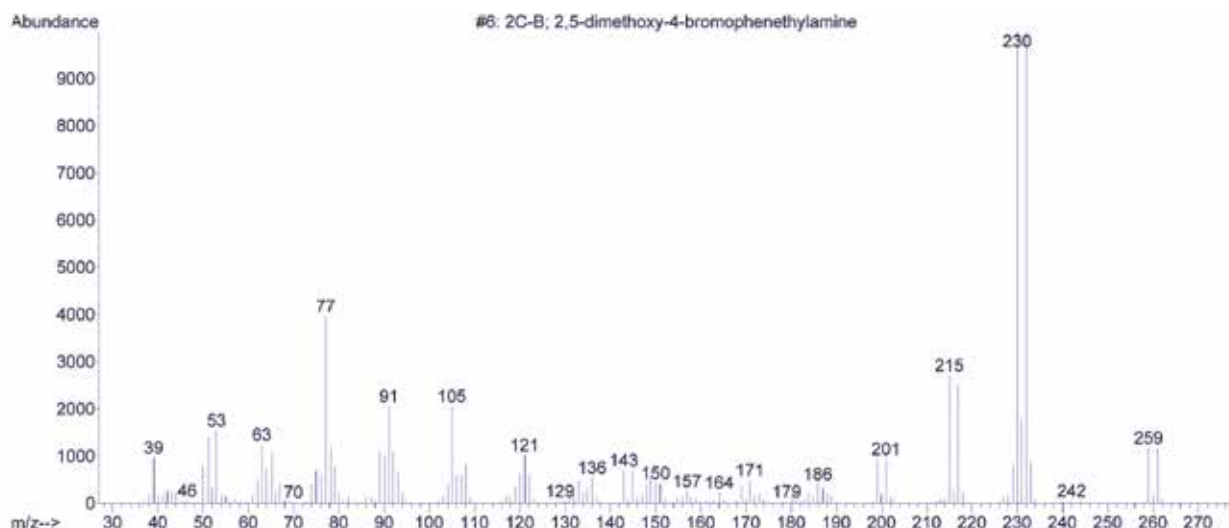
Carmo H, Hengstler JG, de Boer D, Ringel M, Remião F, Carvalho F, Fernandes E, dos Reis LA, Oesch F, de Lourdes Bastos M. Metabolic pathways of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human. *Toxicology.* 2005 Jan 5;206(1):75-89.

Caratterizzazione analitica

La molecola 2C-B è stata riscontrata in una compressa sequestrata dalle forze dell'ordine italiane. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 2C-B:



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri Reggio Calabria.



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri Reggio Calabria.

Lo studio descrive una procedura LC-MS per l'identificazione di diverse fenetilammine allucinogene inclusa la molecola 2C-B, in campioni di urina di consumatori abituali di questa tipologia di sostanze. La procedura consiste in una estrazione di campioni di urina, prima e dopo lisi enzimatica, in fase solida a pH 6. Le concentrazioni di analita sono risultate maggiori nei campioni dopo idrolisi enzimatica, indicando che parte di queste fenetilammine potrebbero trovarsi in forma coniugata (come solfato o glucuronato) nelle urine.

Pichini S, Pujadas M, Marchei E, Pellegrini M, Fiz J, Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, de la Torre R. Liquid chromatography-atmospheric pressure ionization electrospray mass spectrometry determination of "hallucinogenic designer drugs" in urine of consumers. *J Pharm Biomed Anal.* 2008 Jun 9;47(2):335-42. doi: 10.1016/j.jpba.2007.12.039. Epub 2008 Jan 4.

L'articolo descrive i possibili metodi analitici utili per la caratterizzazione del 2C-B. Secondo gli autori, la spettrometria IR e UV fornisce spettri poco significativi in quanto del tutto simili a quelli degli analoghi DOM (2,5-dimetossi-4-metilamfetamina) e DOB (4-bromo-2,5-dimetossiamfetamina). La cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC), con l'impiego di colonne a fase inversa quali le C-8 o le C-18, consente il riconoscimento qualitativo e la determinazione quantitativa con l'ulteriore vantaggio di differenziare il 2C-B dai suoi isomeri posizionali sull'anello aromatico. La cromatografia con rivelatore di massa (GC-MS) permette il riconoscimento della sostanza tal quale nonché dei derivati metilati e acetilati con il limite di non discriminare tutte le forme isomeriche dovute alle differenti possibili posizioni del bromo sull'anello aromatico rispetto ai due gruppi metossilici.

Palmeri A, Pacifici R, Palmi I, Pellegrini M, Lopez A, Zuccaro P. Nuove droghe d'abuso tabellate con D.M. Sanità del 10 novembre 1999: 2C-B, 4-MTA, GHB e GBL. *Boll. Farmacodip. e Alcoolis.*, 2001, XXIV (2).

Disponibile in dvd

Cromatogramma (nel quale si evidenzia la presenza di altre componenti nella compressa, oltre alla molecola 2C-B) e lo spettro di massa della molecola 2C-B (Fonte: Sezione Investigazioni Scientifiche, Reparto Operativo - Nucleo Investigativo, Comando Provinciale Carabinieri di Verona).

Informazioni da Internet

Da una ricerca su Internet circa la molecola 2C-B sono emerse alcune notizie dei media relative a casi di intossicazione potenzialmente correlati all'assunzione della molecola in Inghilterra e alla diffusione della stessa in Irlanda. Nello specifico, una notizia datata 11 Gennaio 2013, riguardava il ricovero in ospedale di sei studenti nell'area di Newcastle, per i quali le forze dell'ordine ipotizzano assunzione della molecola 2C-B <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2260936/Six-students-rushed-hospital-taking-ecstasy-type-drug-bought-internet.html>; ultimo accesso 28 agosto 2013); una seconda recente notizia dei media inglesi evidenzia l'uso e la facilità di acquisto via internet della molecola 2C-B (<http://www.thesun.co.uk/sol/homepage/news/4764888/Exorcist-danger-drug-2CB-just-a-click-away-on-internet.html>; ultimo accesso 28 agosto 2013); infine una notizia datata 24 Maggio 2011, dell'Irish Examiner (<http://www.irishexaminer.com/ireland/crime/users-warned-over-new-ecstasy-style-drug-155564.html>; ultimo accesso 28 agosto 2013), riportava invece un allarme lanciato dagli operatori sanitari locali circa la diffusione sul territorio della droga sintetica 2C-B, venduta come ecstasy.

Su un sito vengono riportate informazioni su dosi ed effetti correlati all'assunzione della molecola 2C-B: 5-25 mg (ingestione), con effetto dopo 30-60 minuti; 2-15 mg (inalazione), con effetto dopo 5-10 minuti (<http://drugscouts.de/en/lexikon/2c-b>; ultimo accesso 28 agosto 2013). In un altro sito si riporta la 2C-B può causare confusione mentale, stress cardiovascolare e disidratazione; inoltre viene riportato che l'assunzione della 2C-B potrebbe peggiorare malattie quali disturbi psichiatrici, problemi cardiaci e diabete <http://www.newjerseydruglawyer.com/glossary-of-drugs/2cb-nexus-venus-bees-toonies.html>; ultimo accesso 28 agosto 2013).

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://sell.ec51.com/products/1229071.html>; ultimo accesso 28 agosto 2013).

Stato legale

La molecola 2C-B risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo nell'Unione Europea (Convenzione delle sostanze Psicotrope del 1971), in Austria, Ungheria, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Portogallo, Romania, Turchia. Non risulta essere posta sotto controllo in Bulgaria.

EMCDDA, EDND database, 2C-B. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della compressa sequestrata analizzata dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Verona e risultata contenere le molecole 2C-B, 2C-H e tracce di MDMA (Fonte: Legione Carabinieri "Veneto" – Comando Provinciale di Verona – Reparto Operativo – Nucleo Investigativo) (Prot. EWS 258/13 del 12/03/2013).



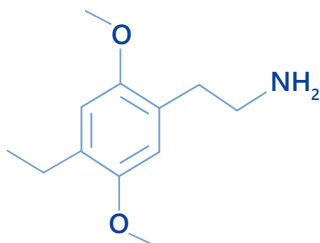
Figura 2: Immagine della compressa analizzata dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Reggio Calabria e risultata contenere le molecole 2C-B (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Reggio Calabria).

2C-E

Nome

2C-E

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{12}H_{19}NO_2$

Numero CAS

71539-34-9

Nome IUPAC

2,5-dimethoxy-4-ethylphenethylamine

Altri nomi

2-(2,5-dimethoxy-4-ethylphenyl)ethylamine (IUPAC); 4-ethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine; 1-(2,5-dimethoxy-4-ethylphenyl)-2-aminoethane; 4-ethyl-2,5-dimethoxy-benzeneethanamine; 4-ethyl-2,5-DMPEA; Ethyl-DMPEA; "Europa"

Peso molecolare

209.285 g/mol

Aspetto

Polvere o cristalli (2C-E cloridrato); polvere bianca

Informazioni generali

La molecola 2C-E è una fenetilamina sintetica, che presenta caratteristiche simili, ma non identici, alla 2C-B sintetizzata da Shulgin. *EMCDDA, EDND database, 2C-E. 2013*

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 2C-E cloridrato risulta solubile a circa 30 mg/ml in etanolo e a circa 20 mg/ml in DMSO e DMF. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 203, 225 e 291nm. Inoltre, si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10395>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10395.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10395m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

In uno studio di sostanze psicoattive, tra cui la 2C-E per valutare il riassorbimento e il rilascio delle monoammine (dopamina, serotonina e norepinefrina) usando dei sinaptosomi di cervello di ratto, la molecola 2C-E è risultata essere, come le altre molecole appartenenti alla famiglia delle 2C, un inibitore della ricaptazione delle monoammine con un valore di IC50 pari a $7.2 \pm 1.6 \times 10^{-5}$ M per la 5-HT e $8.9 \pm 2.7 \times 10^{-5}$ M per la norepinefrina.

Nagai F., Nonaka R., Satoh K., Kamimura H. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. European Journal of Pharmacology. 2007, 559, pp 132–137.

Uno studio di binding in vitro su membrane di cervello di ratto ha mostrato come la 2C-E presenti valori più bassi di potenza sulle monoammine rispetto alle altre molecole della famiglia 2C testate, come la 2C-C e la 2C-I. La potenza inferiore della 2C-E (30%) a livello del recettore della serotonina, potrebbe essere correlata alla dimensione del gruppo etilico, stericamente più ingombrante dei sostituenti ioduro e cloruro degli analoghi strutturali.

Nonaka R., Nagai F., Ogata A., Satoh K. In Vitro Screening of Psychoactive Drugs by [35S]GTPγS Binding in Rat Brain Membranes. Biol. Pharm. Bull. 2007, 30, pp 2328—2333.

Effetti

Nel marzo 2011 è stato registrato, in Minnesota (Stati Uniti), il decesso di un ragazzo di 19 anni e l'ospedalizzazione di altre 10 persone (tra i 16 e i 21 anni) per intossicazione correlata all'uso della sostanza allucinogena, la 2C-E.

2C-E Causes Death in Minnesota. Drug Alert Watch. U . S . Department of Justice. Marzo 2011. <http://www.justice.gov/archive/ndic/pubs44/44285/sw0010p.pdf>

Due articoli descrivono il caso di un soggetto (uomo, 26 anni), ricoverato e deceduto 2 settimane dopo, in seguito all'assunzione di 2C-E (secondo quanto riferito da un amico). Il paziente aveva una storia pregressa di abuso di sostanze e problemi psichiatrici. Lo screening iniziale delle urine aveva dato esiti positivi per le benzodiazepine e i metaboliti della cannabis. Nel primo articolo viene descritta una leucoencefalopatia tossica correlata all'assunzione di 2C-E, patologia identificata mediante Risonanza Magnetica per Immagini, evidenziando una tossicità diffusa a livello della materia cerebrale bianca. Il secondo articolo riporta il metodo per l'identificazione della 2C-E nelle urine del paziente, mediante cromatografia e spettrometria di massa.

a) Sacks J., Ray M. J., Williams S., Opatowsky M. J. Fatal toxic leucoencephalopathy secondary to overdose of a new psychoactive designer drug 2C-E ("Europa"). *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012. 25, pp 374-376;

b) Van Vrancken M. J., Benavides R., Wians Jr. F. H. Identification of designer drug 2C-E (4-ethyl-2, 5-dimethoxyphenethylamine) in urine following a drug overdose. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2013. 26, pp 58-61.

In Italia il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato ad oggi un caso di intossicazione acuta correlato all'assunzione della molecola 2C-E, analiticamente confermata su campione di urine del paziente. Gli effetti registrati all'ingresso in pronto soccorso erano uno stato catatonico, a tratti non contattabile, delirio, estrema agitazione, midriasi, rallentamento psicomotorio e stato confusionale.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 259/13 del 08/04/2013).

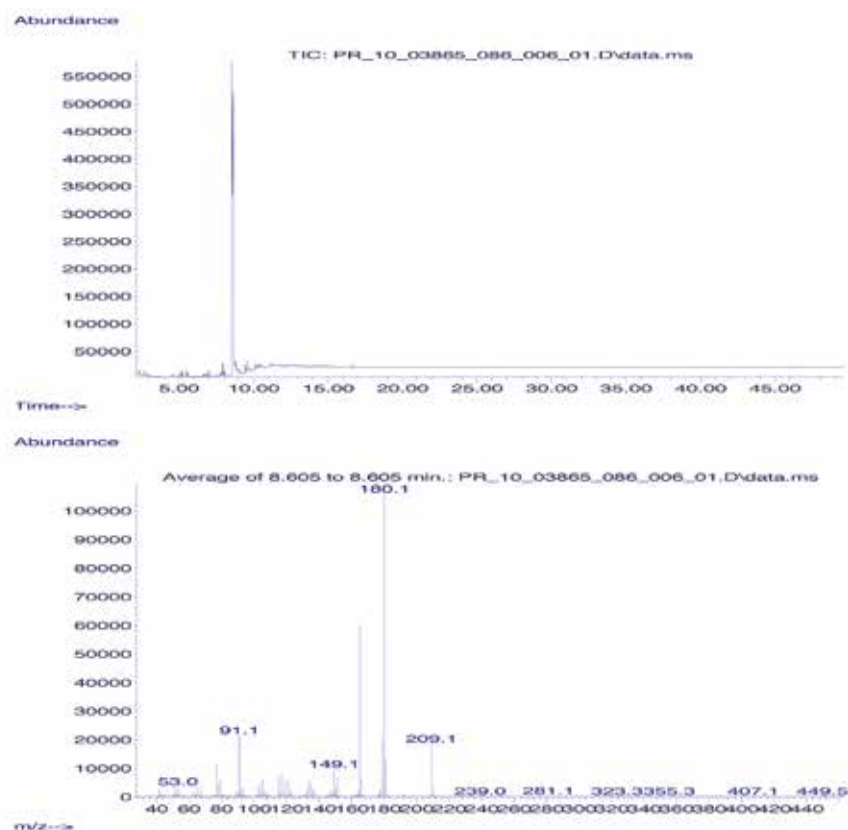
Metabolismo

Studiato il metabolismo su ratto di sostanze psicoattive appartenenti alla famiglia delle 2C, tra cui la molecola 2C-E. Per i vari analoghi strutturali, i principali metaboliti di fase I sarebbero prodotti di deaminazione e O-demetilazione, reazioni catalizzate principalmente dai sistemi enzimatici MAO e CYP. Le MAO-A e MAO-B sono risultate principali responsabili dei processi di deaminazione. Essendo gli enzimi MAO coinvolti nel principale step metabolico delle molecole della serie 2C, tali molecole potrebbero andare incontro ad aumento dei livelli plasmatici se assunte in concomitanza con farmaci o droghe ad azione inibitoria sulle MAO (come alcuni antidepressivi ad esempio), aumentando la possibilità di insorgenza di effetti collaterali tossici.

Theobald D. S., Maurer H. H. Identification of monoamine oxidase and cytochrome P450 isoenzymes involved in the deamination of phenethylamine-derived designer drugs (2C-series). *Biochemical pharmacology*. 2007, 73, pp 287-297.

Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuti in GC-MS della molecola 2C-E riscontrata in una polvere bianca sequestrata dalle forze dell'ordine italiane nel 2010:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.

Lo studio descrive una procedura LC-MS per l'identificazione di diverse fenetilammine allucinogene inclusa la molecola 2C-E, in campioni di urina di consumatori abituali di questa tipologia di sostanze. La procedura consiste in una estrazione di campioni di urina, prima e dopo lisi enzimatica, in fase solida a pH 6. Le concentrazioni di analita sono risultate maggiori nei campioni dopo idrolisi enzimatica, indicando che parte di queste fenetilammine potrebbero trovarsi in forma coniugata (come solfato o glucuronato) nelle urine.

Pichini S, Pujadas M, Marchei E, Pellegrini M, Fiz J, Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, de la Torre R. Liquid chromatography-atmospheric pressure ionization electrospray mass spectrometry determination of "hallucinogenic designer drugs" in urine of consumers. J Pharm Biomed Anal. 2008 Jun 9;47(2):335-42. doi: 10.1016/j.jpba.2007.12.039. Epub 2008 Jan 4.

Disponibile in dvd

Cromatogramma e spettro di massa della molecola 2C-E (Fonte: Punto Focale Lettone).

Informazioni da Internet

Sul sito Erowid (http://www.erowid.org/chemicals/2ce/2ce_dose.shtml; ultimo accesso 05/04/2013) vengono riportate informazioni su dosi (per via orale) ed effetti correlati legati all'assunzione della molecola 2C-E: 2-5 mg effetto minimo; 5-10 mg, leggero; 15-30 mg, forte; 25-40 mg, molto forte. Gli effetti vengono riportati comparire dopo 20-90 minuti dall'assunzione per una durata di 6-10 ore. Nel caso di assunzione per insufflazione (dosi da 1 a 10 mg), gli effetti compaiono dopo 1-10 minuti e perdurano per 3-6 ore.

Una notizia dei media internazionali datata 18 Marzo 2011 e riportata anche sul sito dell'Osservatorio Europeo, riguardava il ricovero di 10 soggetti con sintomi da overdose e il decesso di un ragazzo di 19 anni in seguito alla partecipazione ad un party a Blaine (USA). Le autorità affermavano che queste persone avevano assunto 2C-E acquistata via Internet (<http://www.startribune.com/local/north/118182584.html>; ultimo accesso 04/04/2013). Presso il sito erowid.org, vengono riportate informazioni sulla sintesi chimica della 2C-E dal testo Pihkal, sulle dosi e la durata degli effetti correlati all'assunzione della molecola (http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal024.shtml; ultimo accesso 04/04/2013). Presso il sito <http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=2C-E> (ultimo accesso 04/04/2013) viene descritta in dettaglio la molecola 2C-E, tra cui gli effetti correlati ad essa, suddivisi in effetti positivi (senso di benessere, stimolazione mentale e fisica, maggiore consapevolezza e apprezzamento della musica, maggiore consapevolezza dei sensi, maggiore sensazione tattile) e negativi (tensione muscolare e della mascella, aumento della sudorazione, disturbi gastrointestinali, nausea, vomito, vertigini, confusione) oltre a dilatazione delle pupille, confusione, leggero aumento della temperatura corporea e lieve tachicardia.

Stato legale

La molecola 2C-E non risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola 2C-E risulta essere posta sotto controllo in Austria, Danimarca, Finlandia, Ungheria, Irlanda, Lituania, Polonia, Svezia, Regno Unito. Risulta controllata anche in Australia.

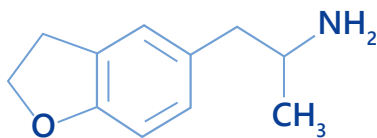
EMCDDA, EDND database, 2C-E. 2013.

5-(2-Aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (5-APDB)

Nome

5-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano; (5-(2-aminopropil)-2,3-dihydrobenzofurane)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₁H₁₅NO

Numero CAS

152623-94-4

Nome IUPAC

1-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propan-2-amine

Altri nomi

1-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-propanamine; 5-(2-aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran, 5-APDB

Peso molecolare

177.243 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Informazioni generali

Per la molecola APDB sono possibili quattro isomeri posizionali (il 4-, 5-, 6- e 7-APDB). La molecola è strutturalmente analoga all'MDA (presente nella Convenzione ONU del 1971 sulle sostanze psicotrope), e ne rappresenta l'analogo deossigenato. La 5-APDB è un derivato saturo (2,3-diidro) del corrispondente 5-APB (notificato dall'Osservatorio Europeo nel 2010) e agisce come inibitore della ricaptazione della dopamina serotonina e norepinefrina.

EMCDDA, EDND database, 5-APDB. 2012.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 5-APDB cloridrato risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 231 e 287 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11456.jsessionid=5F77DD4839D751D101BE75334408750B>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11456.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11456m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

La molecola 5-APDB inibisce la ricaptazione delle monoammine dopamina, serotonina e norepinefrina, secondo quanto riportato da un test in vitro su sinaptosomi di ratto. Le IC₅₀ riportate risultano essere pari a 130±13 nM per il [3H]5-HT; 7089±956 nM per il [3H]DA; 3238±150 nM per il [3H]NE. La MDA nello stesso studio viene riportata avere valori di IC₅₀ pari a 369±62 nM per il [3H]5-HT; 1356±225 nM per il [3H]DA; 629±50 nM per il [3H]NE.

Monte AP, Marona-Lewicka D, Cozzi NV, Nichols DE (1993) Synthesis and pharmacological examination of benzofuran, indan, and tetralin analogs of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine. *J. Med. Chem.* 36 (23), 3700–3706.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 5-APDB.

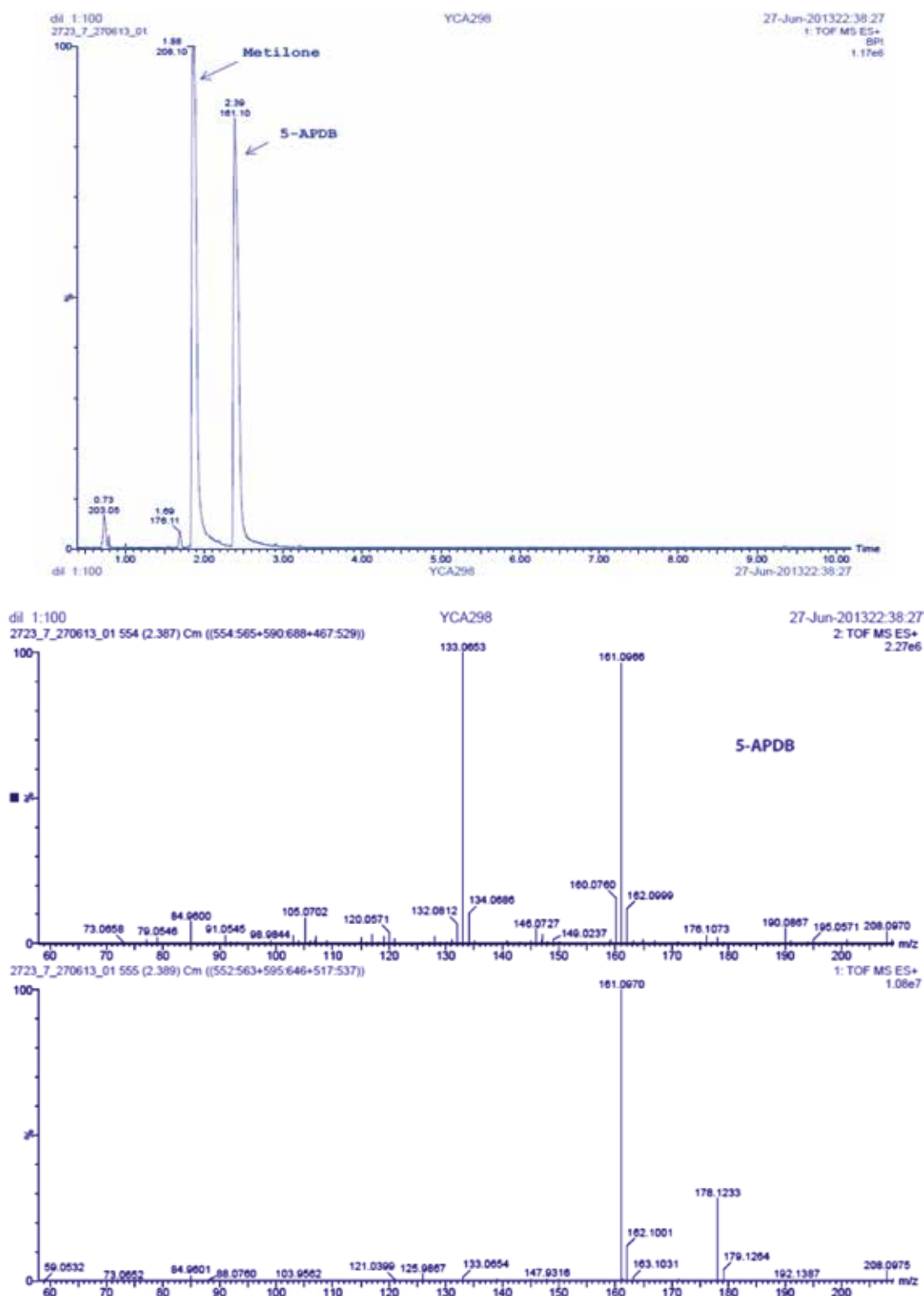
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 5-APDB.

Caratterizzazione analitica

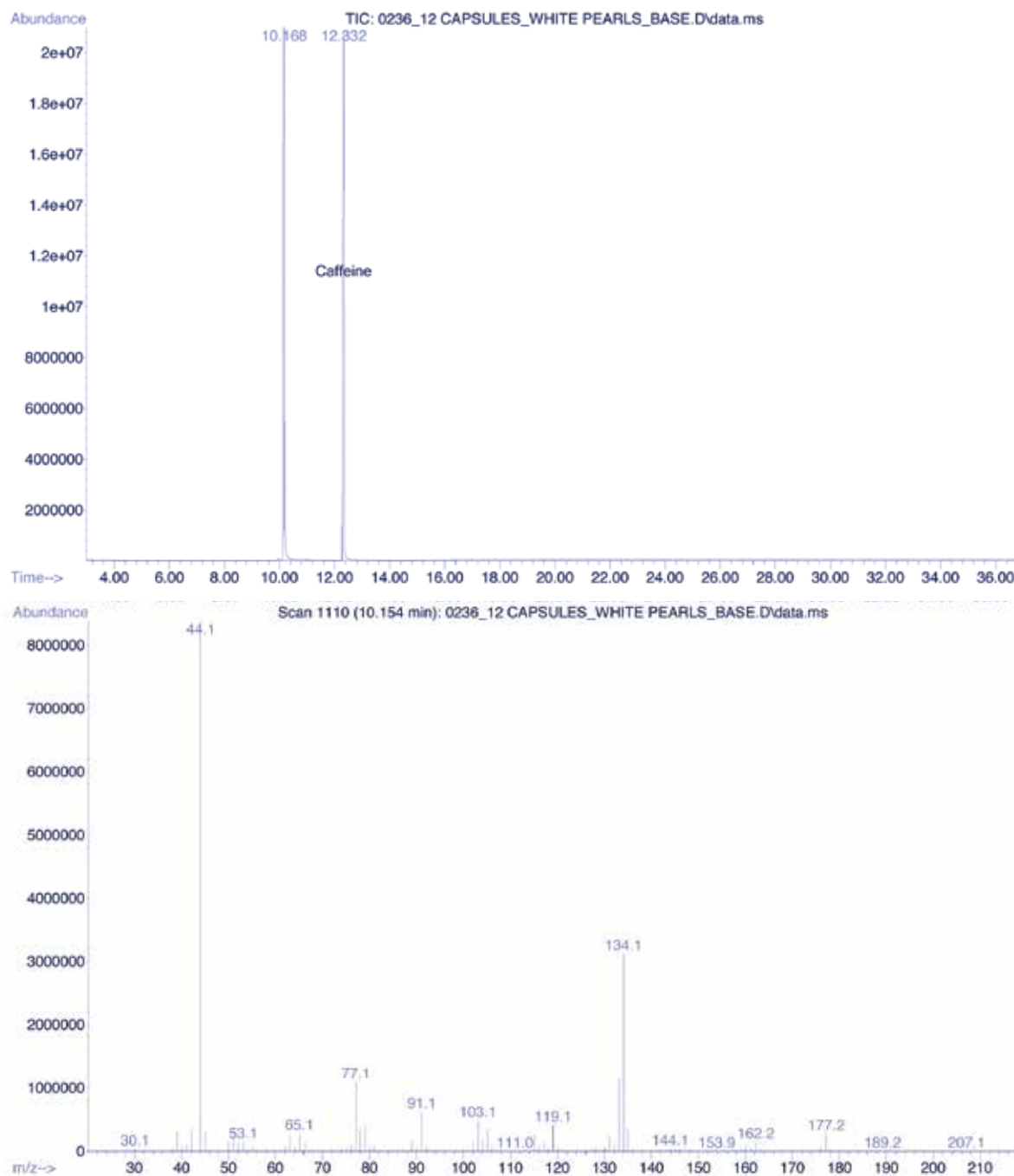
La molecola 5-APDB è stata riscontrata in reperti sequestrati dalle forze dell'ordine italiane nel 2013.

Di seguito viene riportato il cromatogramma di un reperto nel quale è stato identificato anche il metilone e lo spettro di massa della molecola 5-APDB, ottenuti mediante LC-MS:



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche, Carabinieri di Parma e L.A.S.S. CC Laives (BZ).

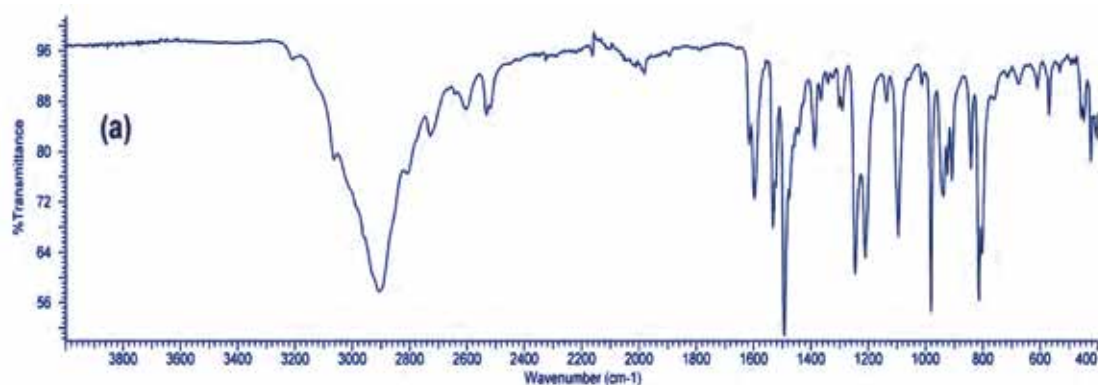
Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuti in GC-MS della molecola APDB (non è definita la sostituzione in quanto con questa tecnica non è stato possibile determinare l'isomero posizionale):



Bulgarian Customs Laboratory attraverso EMCDDA, EDND database, 5-APDB. 2012.

Un articolo della DEA americana riporta la sintesi e la caratterizzazione dei due isomeri 5- e 6-(2-aminopropil)-2,3-dihydrobenzofurano, attraverso spettrometria di massa, spettroscopia infrarossa, e spettroscopia di risonanza magnetica nucleare. Gli autori discutono i dati analitici al fine di discriminare un isomero dall'altro. Di seguito vengono riportati gli spettri pubblicati per la molecola 5-APDB (nota, nel testo dell'articolo la molecola 5-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano viene denominata 5-APB invece che 5-APDB, da intendersi in questo caso, sinonimi).

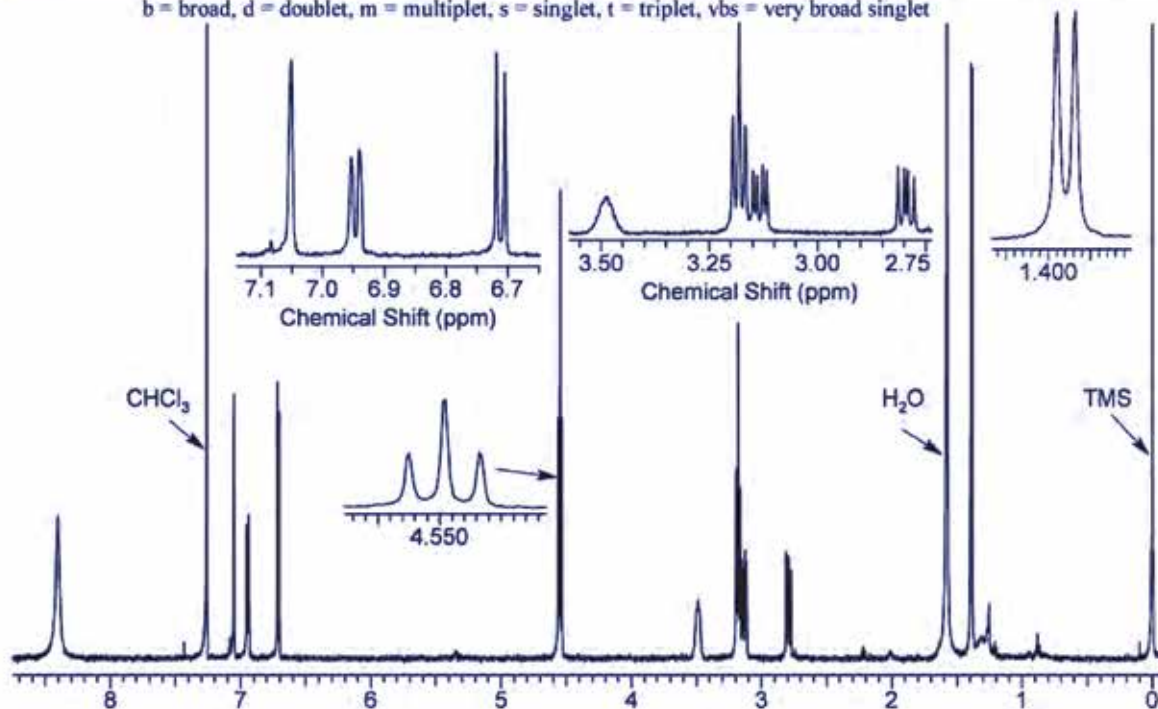
Di seguito viene riportato lo spettro IR (FTIR) della molecola 5-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (sale HCl):



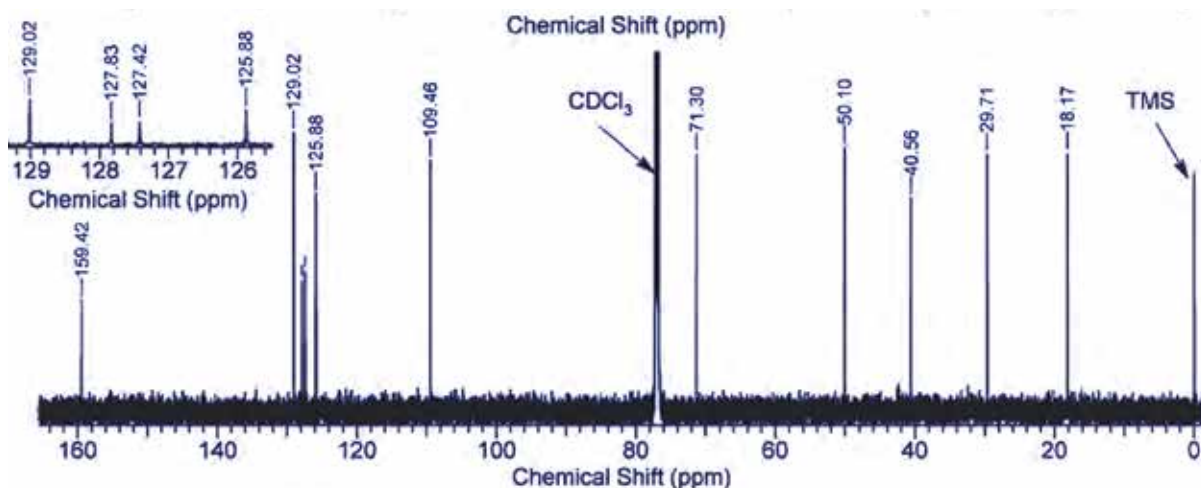
Di seguito viene riportato lo spettro ¹H e ¹³C NMR della molecola 5-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (sale HCl):

	Carbon	Proton	Structure
2	71.3	4.55 (t, 8.5 Hz)	
3	29.7	3.19 (t, 8.5 Hz)	
3a	127.8	-	
4	125.9	7.06 (bs)	
5	127.4	-	
6	129.0	6.95 (bd, 8.2 Hz)	
7	109.5	6.72 (d, 8.2 Hz)	
7a	159.4	-	
1'	40.6	2.79 (dd, 13.7, 8.5 Hz), 3.13 (dd, 13.7, 5.9 Hz)	
2'	50.1	3.49 (m)	
3'	18.2	1.39 (t, 6.5 Hz)	
NH3+	-	8.40 (vbs, 3H)	

b = broad, d = doublet, m = multiplet, s = singlet, t = triplet, vbs = very broad singlet



Fonte: Casale J. F. and Hays P. A. The Characterization of 5- and 6-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran. Microgram Journal, Volume 8, Number 2 (2011).



Fonte: Casale J. F. and Hays P. A., *The Characterization of 5- and 6-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran*, *Microgram Journal*, Volume 8, Number 2 (2011).

Disponibile in dvd

Cromatogramma di un reperto nel quale è stato identificato anche il metilone, e spettro di massa della molecola 5-APDB, ottenuti mediante GC-MS (Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche, Carabinieri di Parma e L.A.S.S. CC Laives (BZ)).

Informazioni da Internet

Al 30 luglio 2013 la molecola 5- APDB risultava acquistabile presso il sito "rc-sverige" (<http://rc-sverige.com/?product=5-apdb>) nel quale venivano fornite anche alcune informazioni sugli effetti prodotti dalla molecola su modelli animali e indicati come simili a quelli correlati all'MBDB e MMAI. Venivano anche riportati dati di letteratura dell'attività in vitro della molecola, tuttavia ad oggi (23 agosto 2013), il link non risulta più attivo (account sospeso). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.megachems.com/40-5-apdb> e <http://rc-sverige.com/?product=5-apdb> (ultimo accesso 30 luglio 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 5-APDB risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 25 giugno 2013 (13A05758) (G.U. n. 158 dell' 8 luglio 2013).

La molecola 5-APDB risulta essere posta sotto controllo in Austria ed Ungheria e non posta sotto controllo in Lituania. Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 5-APDB. 2012.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



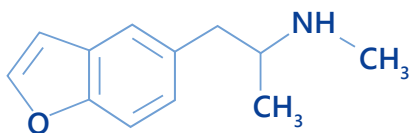
Figura 1: Immagine delle fiale contenenti il liquido di colore giallo analizzate dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri Laives (Fonte: Legione Carabinieri Trentino Alto Adige - Comando Provinciale di Bolzano).

5-MAPB

Nome

5-MAPB

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{12}H_{15}NO$

Numero CAS

1354631-77-8

Nome IUPAC

1-(benzofuran-5-yl)-N-methylpropan-2-amine

Altri nomi

Non disponibili

Peso molecolare

189.250 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

La molecola 5-MAPB rappresenta l'analogo N-metilato della 5-APB, una molecola ad azione stimolante del Sistema Nervoso Centrale, già segnalata dall'Osservatorio Europeo (Comunicazione OEDT5, Prot. EWS 138/11 del 14/01/2011). Il 5-MAPB condivide caratteristiche strutturali con l'MDMA.

EMCDDA, EDND database, 5-MAPB, 2013.

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e sulla tossicologia della molecola 5-MAPB, tuttavia il suo precursore non metilato 5-APB, è descritto in letteratura come inibitore dei trasportatori della dopamina (DAT), norepinefrina (NET) e serotonina (SERT) con valori di K_i pari rispettivamente a 265, 180 e 811 nM. Inoltre la 5-APB è un potente agonista per il recettore 5-HT_{2B} (K_i = 14 nM).

Iversen L; Gibbons S; Treble R; Setola V; Huang XP; Roth B L. Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances. *Eur J Pharmacol.* 2013; 700: 147-151. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.006. Epub 2012 Dec 21.

Effetti

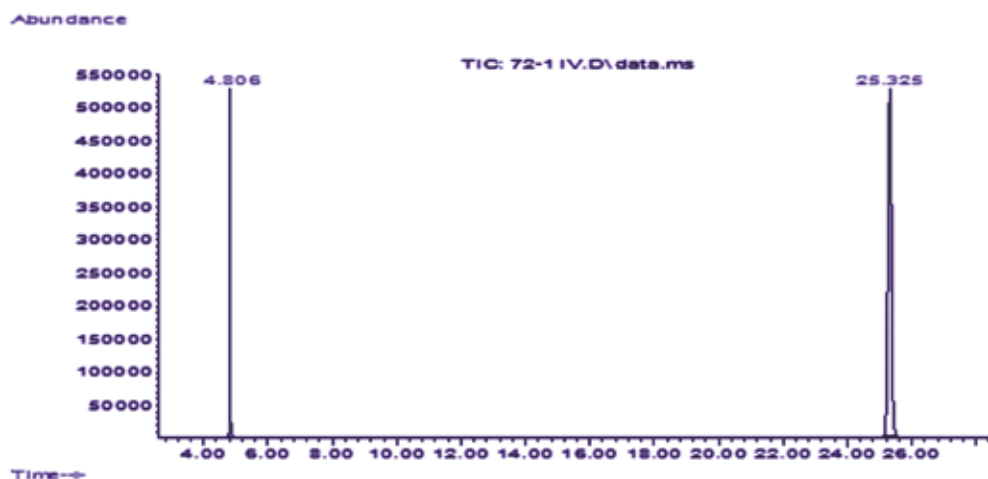
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 5-MAPB.

Metabolismo

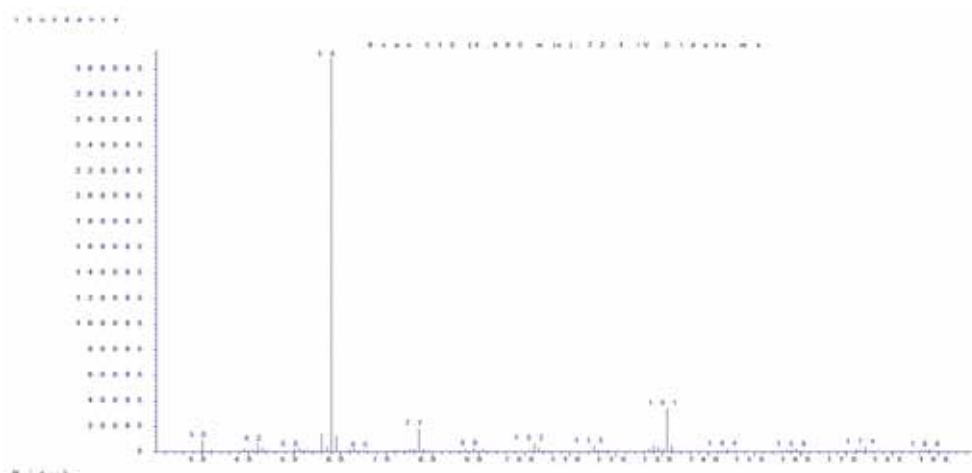
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 5-MAPB.

Caratterizzazione analitica

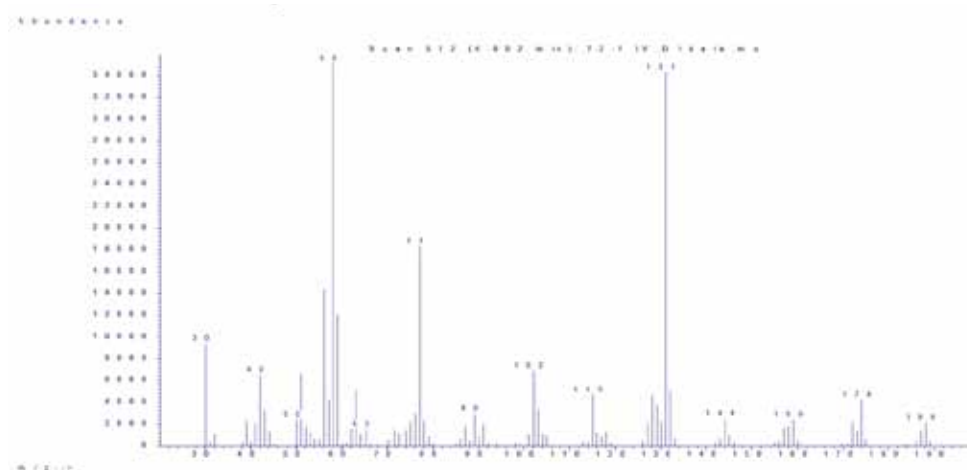
La molecola 5-MAPB è stata riscontrata in compresse sequestrate dalle forze dell'ordine italiane nel 2013 che avevano dato positività al test con il reagente di Marquis (colorazione nera). Di seguito viene riportato il cromatogramma ionico totale del reperto e lo spettro di massa della molecola 5-MAPB, ottenuti mediante GC-MS. Lo spettro di massa è stato confrontato con due spettri di massa relativi alla molecola 5-MAPB (uno spettro di massa del National Laboratory of Forensic Science, Svezia, ed uno della LGC Forensic, Inghilterra):



Spettro di massa del picco a Rt 4,802 minuti:



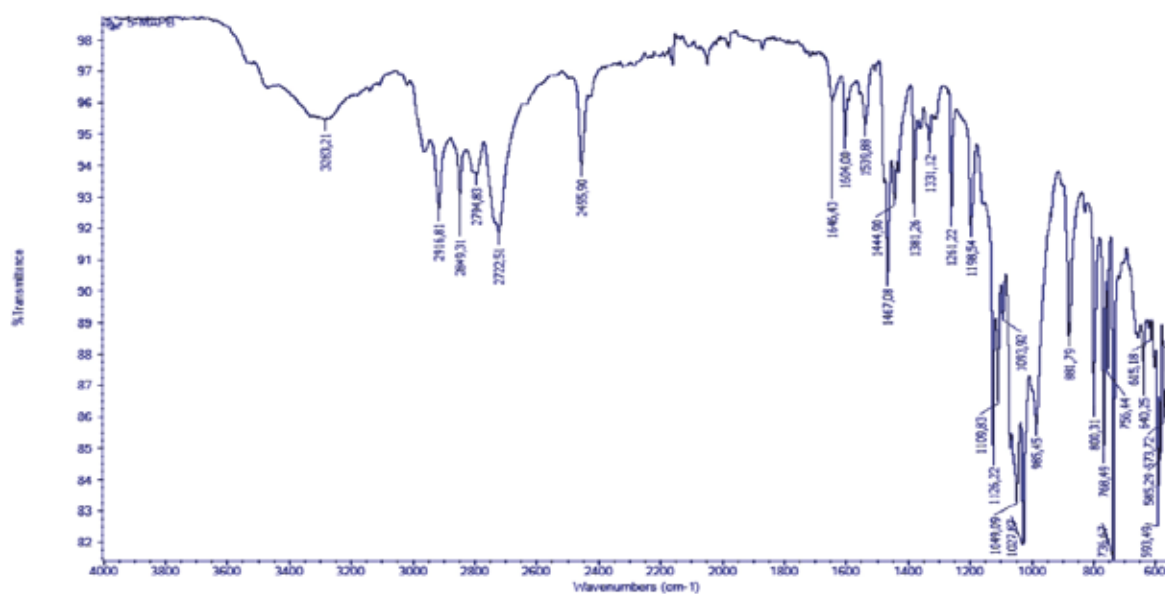
Particolare dello spettro di massa del picco a Rt 4,802 minuti:



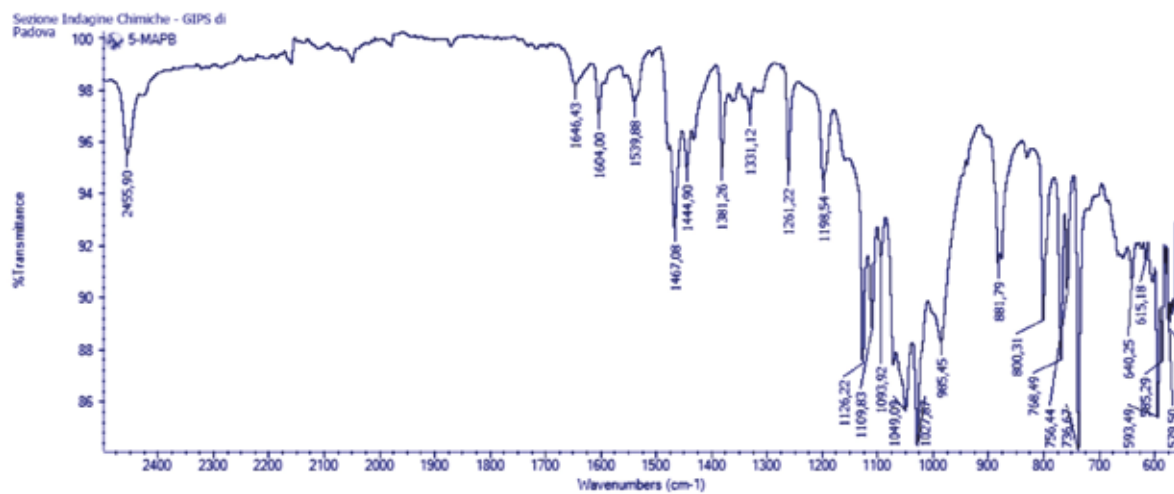
Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - Gabinetto Interregionale per il Triveneto di Padova.

Di seguito vengono riportati gli spettri IR del reperto contenente la molecola 5-MAPB. L'analisi FT-IR è stata effettuata mediante Spettrofotometro Nicolet IS5 in modalità ATR.

Spettro FT-IR del reperto:



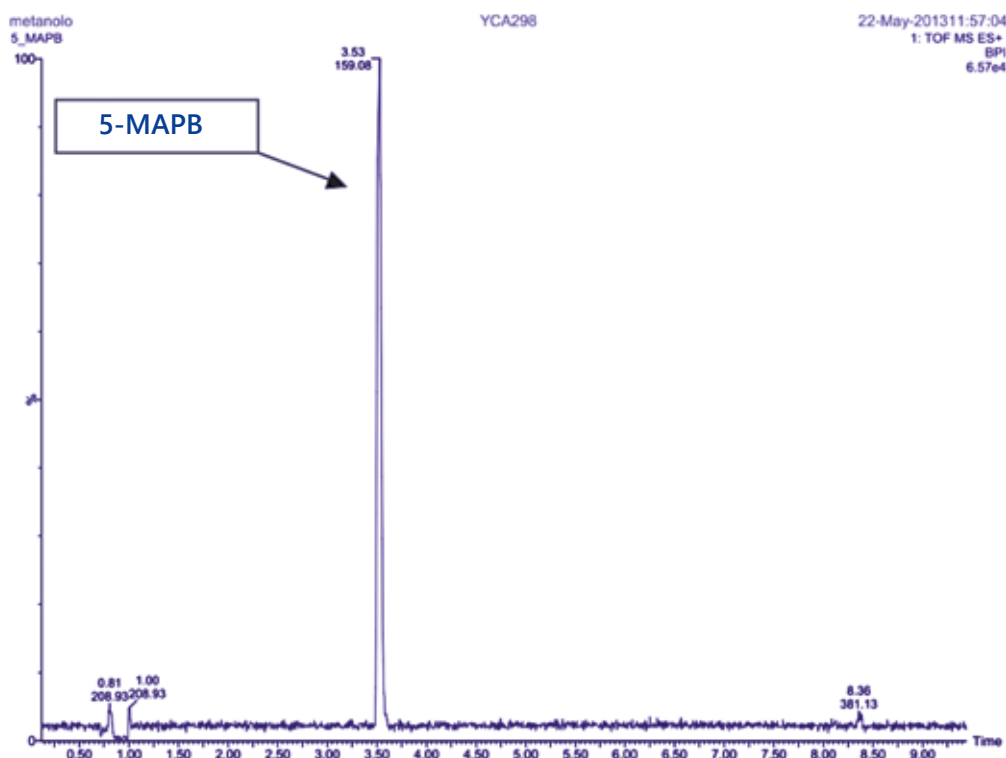
Particolare dello spettro FT-IR del reperto:



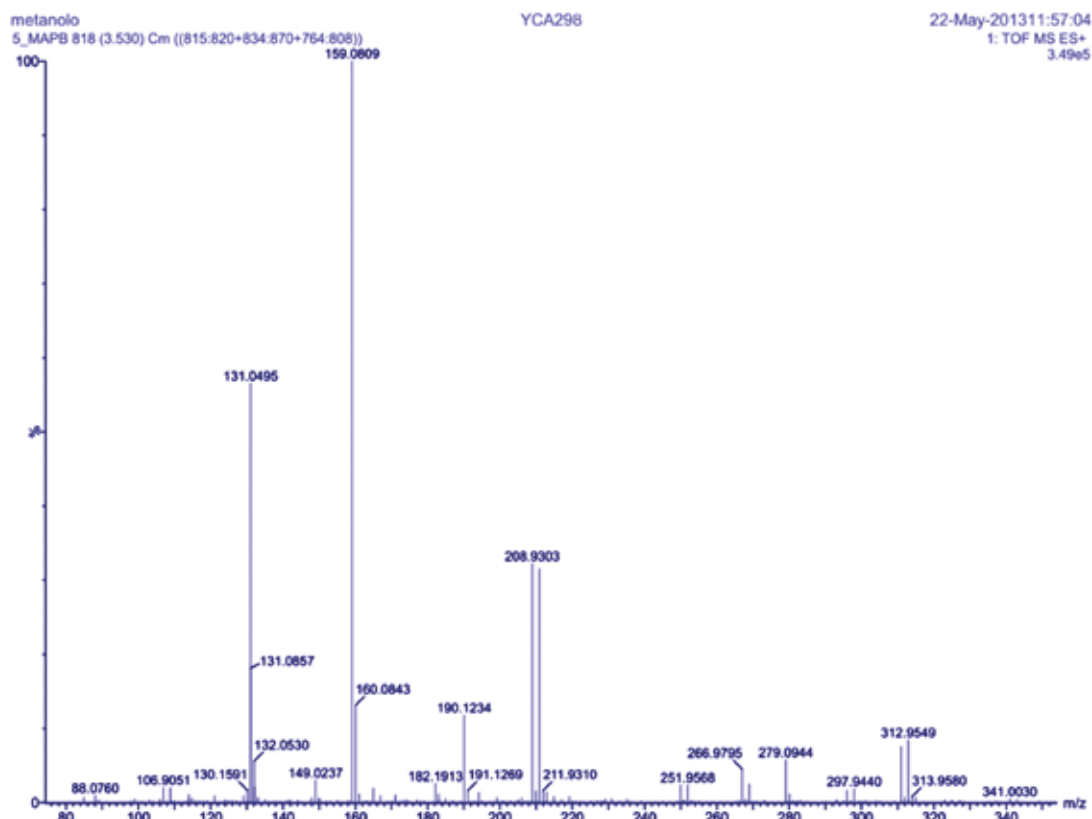
Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - Gabinetto Interregionale per il Triveneto di Padova.

La molecola 5-MAPB è stata riscontrata in Italia nel 2013 anche in una compressa acquistata attraverso Internet e analizzata dalle forze dell'ordine. Di seguito si riporta l'analisi LC-MS della compressa.

Cromatogramma UPLC della molecola 5-MAPB:

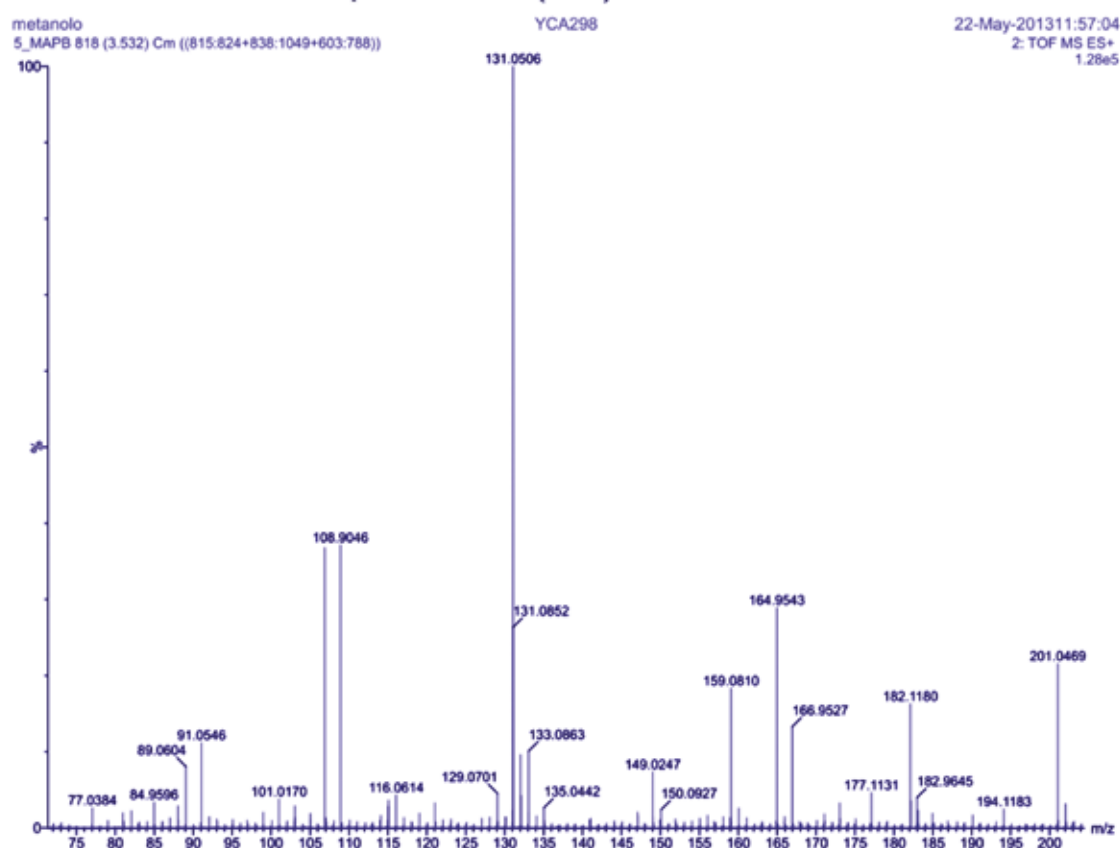


Spettro di massa (TOF) della molecola 5-MAPB:

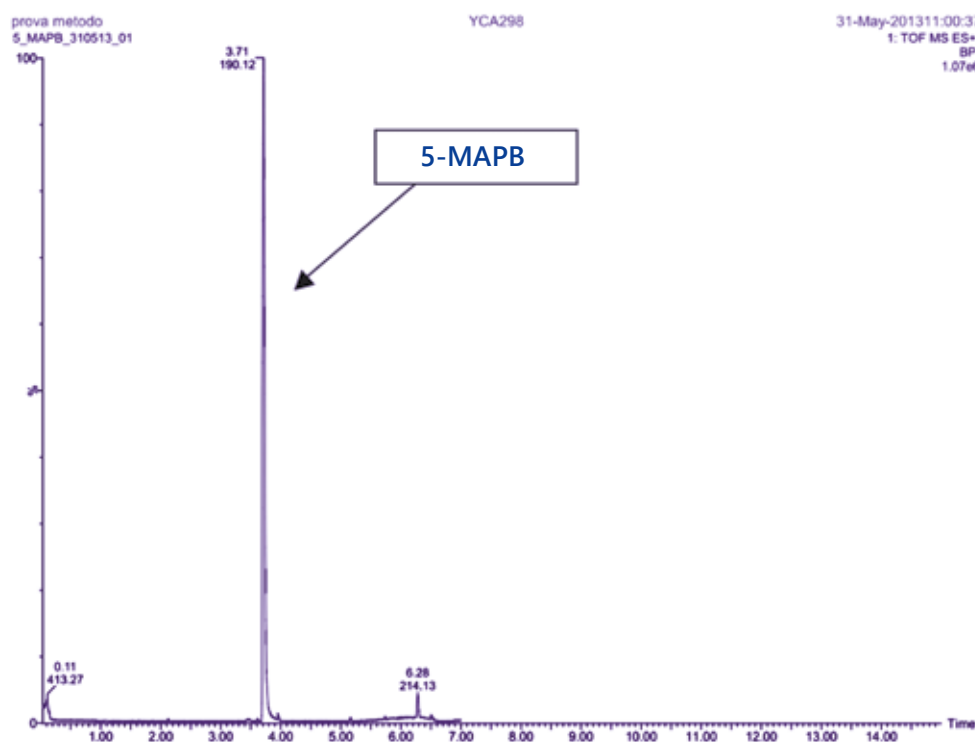


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Spettro MS-MS (TOF) della molecola 5-MAPB:

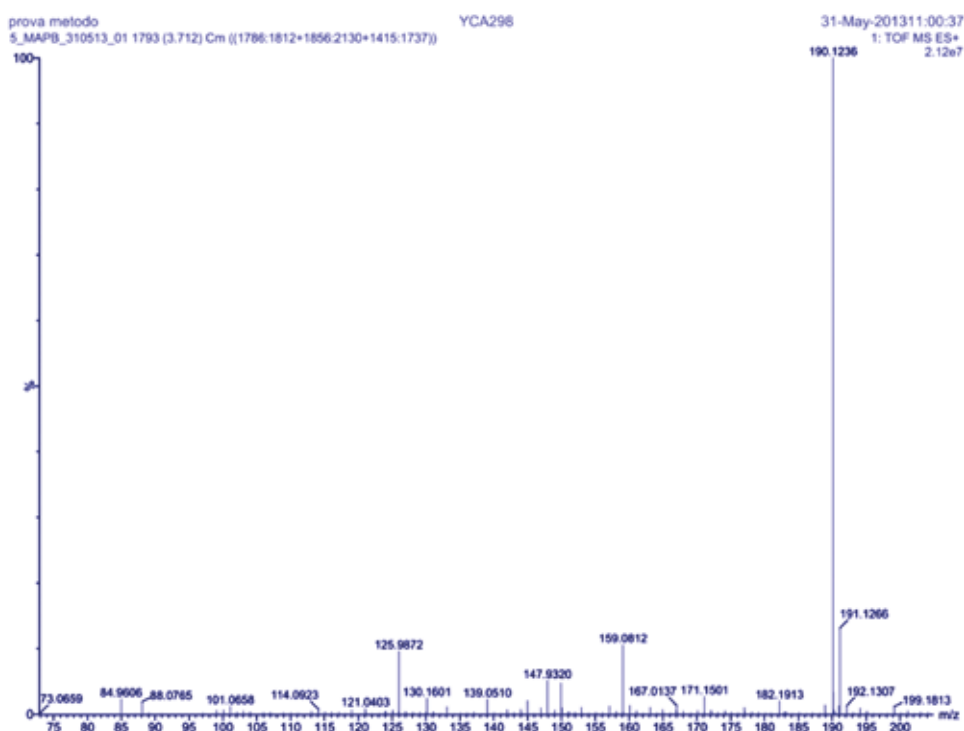


Cromatogramma UPLC (secondo metodo con cella di collisione spenta) della molecola 5-MAPB:



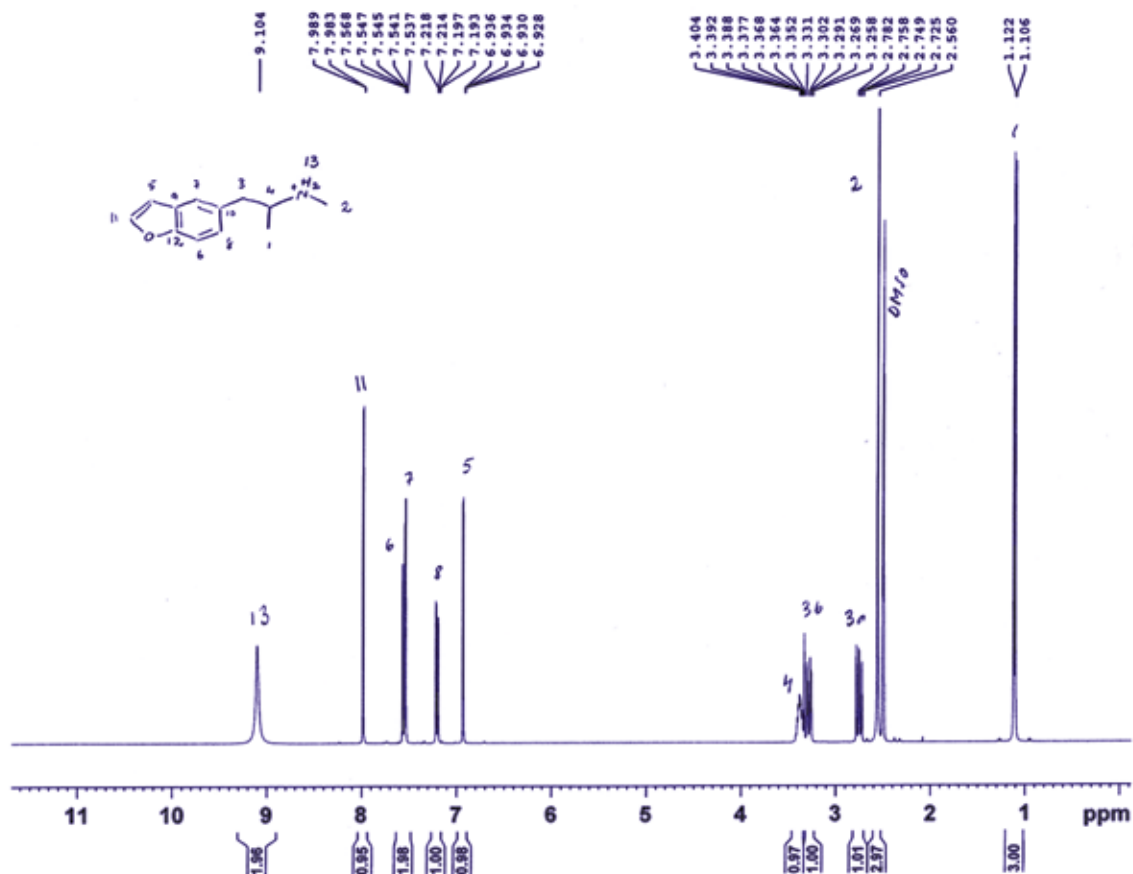
Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Spettro di Massa (TOF) (con cella di collisione spenta) della molecola 5-MAPB:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito si riporta lo spettro 1H-NMR della molecola 5-MAPB:



Fonte: National Laboratory of Forensic Science, Svezia, attraverso il Punto Focale Svedese.

Disponibile in dvd

Spettro di massa ottenuto in GC-MS della molecola 5-MAPB (Fonte: National Laboratory of Forensic Science, Svezia, attraverso il Punto Focale Svedese).

Spettro di massa (ottenuto in EI-MS) e spettri NMR (¹H-NMR, Cosy e HMBC) (Fonte: LGC forensic, Inghilterra, attraverso il Punto Focale Inglese - UK).

Informazioni da Internet

Presso il sito di consumatori bluelight.ru vengono descritti gli effetti correlabili all'assunzione di 100 mg di 5-MAPB, quali pupille dilatate, euforia, empatia, tachicardia, effetti che perdurano per circa 7 ore, seguiti da uno stato di stanchezza mentale dovuta, secondo l'utente che descrive il caso, alla forte attività serotoninergica della molecola (<http://www.bluelight.ru/vb/threads/656704-5-MAPB-100mg-InExperienced-Nearly-there>; ultimo accesso 23 agosto 2013). Su un altro sito di consumatori, vengono descritti gli effetti dopo assunzione orale di 120 mg di 5-MAPB, quali dilatazione delle pupille, tachicardia, empatia, stimolazione mascellare incontrollata. La durata complessiva degli effetti riportata era di 8 ore (<http://the-tripreport.com/site/tripreport/5-mapb-trip-report/>; ultimo accesso 23 agosto 2013). Presso il sito drug-forum.com (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=200833>; ultimo accesso 23 agosto 2013) vengono riportate informazioni sulla molecola 5-MAPB circa le dosi di assunzione per via orale (100-140 mg) e per insufflazione (25-50 mg) e gli effetti prodotti, quali euforia, aumento dell'empatia, aumento della sensazione tattile, costrizione della mascella, vasocostrizione. La durata degli effetti indicata è di 5-6 ore. La molecola risulta disponibile all'acquisto su alcuni siti Internet al costo di 16£ per 250 mg di prodotto (<http://www.plantfoodpalace.com/5-mapb.html>; <http://www.officialresearchchemicals.co.uk/PBSCatalog.asp?itmID=11675471>; ultimo accesso 23 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 5-MAPB non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i

Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola nei Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 5-MAPB, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagini del reperto acquisito dalla Squadra Mobile della Questura di Padova presso le Poste Italiane e risultato contenere la molecola 5-MAPB (Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - Gabinetto Interregionale per il Triveneto di Padova).



Figura 2: Immagine fronte/retro di due compresse (Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - Gabinetto Interregionale per il Triveneto di Padova).

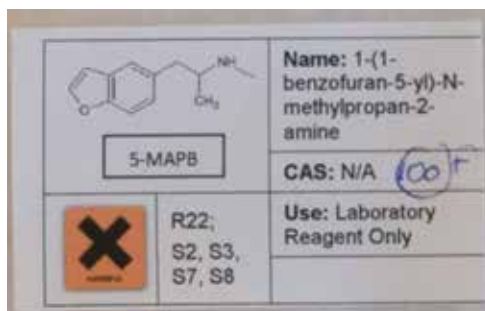


Figura 3: Particolare dell'etichetta sull'involucro contenente le compresse (Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - Gabinetto Interregionale per il Triveneto di Padova).

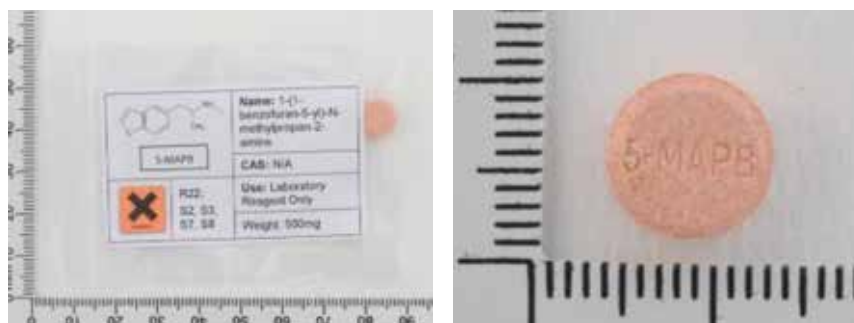


Figura 4: Immagini della compressa acquistata via Internet dal sito della ditta "Chemical Service" analizzata dal Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma (Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma).

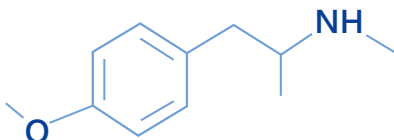
Parametossimetamfetamina (PMMA)

Parametossiamfetamina (PMA)

Nome

Para-metossimetamfetamina (PMMA)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{11}H_{17}NO$

Numero CAS

22331-70-0 / 3398-68-3 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

1-(4-methoxyphenyl)-N-methylpropan-2-amine

Altri nomi

4-methoxy-N-methyl-amphetamine, 2-methylamino-1-(p-methoxyphenyl)-propane, 4-methoxymethylamphetamine, para-methoxymethylamphetamine; N-methyl-1-4-(methoxyphenyl)-2-aminopropane; p-methoxymethamphetamine; 4-methoxymethamphetamine; 4-MMA

Street names: 'killer' and 'red Mitsubishi'

Peso molecolare

179.259 g/mol

Aspetto

Riscontrata in compresse

Informazioni generali

La PMMA e la PMA sono fenetilammine analoghe tra loro. Nello specifico, la PMMA rappresenta l'analogo metilato sull'azoto della PMA. Inoltre la PMMA e la PMA rappresentano gli analoghi con un gruppo metossi in posizione 4 dell'anello aromatico, rispettivamente della metamfetamina e dell'amfetamina.

La PMMA e la PMA sono state rilevate frequentemente in associazione e in compresse vendute come ecstasy secondo quanto riportato dal Punto Focale Austriaco all'OEDT nel marzo 2012. Nei campioni biologici in caso di assunzione di PMMA si riscontra anche la presenza di PMA, molecola nella quale la PMMA viene in parte metabolizzata.

Vengono assunte generalmente per via orale in contesti ricreazionali analoghi a quelli in cui è diffuso l'ecstasy. Per la PMA verso la metà degli anni '70 è stata riportata l'assunzione per inalazione e via endovenosa.

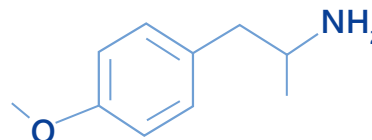
EMCDDA, EDND database, PMMA. 2013; EMCDDA, EDND database, PMA. 2013.

Le autorità degli Stati Membri della UE sono venute a conoscenza dell'associazione PMMA/PMA nel giugno del 2000 quando la polizia danese aveva arrestato un soggetto trovato in possesso di circa 700 compresse con il logo "Mitsubishi" vendute come ecstasy. Successivamente (luglio 2000) Europol ha segnalato all'EMCDDA due decessi in Danimarca correlati all'assunzione di compresse simil-ecstasy con il logo "Mitsubishi": analisi delle compresse sequestrate hanno rilevato la presenza di PMA e PMMA. L'esame tossicologico dei soggetti deceduti riportava intossicazione da PMA e PMMA come presunta causa di morte in un caso e da PMA, PMMA e MDMA nell'altro. Successivamente, l'EMCDDA è stata informata dal Punto Focale danese circa il decesso di un terzo soggetto nel settembre 2000 la cui causa di morte era presumibilmente dovuta ad intossicazione acuta da PMA e PMMA.

Nome

Para-metossiamfetamina (PMA)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{15}NO$

Numero CAS

64-13-1

Nome IUPAC

1-(4-methoxyphenyl)propan-2-amine

Altri nomi

1-(p-Methoxyphenyl)-2-aminopropane, p-methoxy-alpha-methylphenylethylamine, p-methoxyamphetamine, 1-p-methoxyphenyl-2-aminopropane, 1-p-Methoxyphenyl-2-propylamine, 2-Amino-1-(4'-methoxyphenyl)propane, DL-p-methoxy-alpha-methylphenethylamine, alpha-methyl-beta-(p-methoxyphenyl)ethylamine, p-methoxy-alpha-methylphenethylamine, p-methoxyamphetamine; 4-MA

Street names: 'killer'; 'red Mitsubishi'.

Peso molecolare

165.233 g/mol

Aspetto

Riscontrata in compresse

L'EMCDDA, in associazione con Europol, ha dunque prodotto un report sul Risk Assessment della PMMA. Inoltre, il 28 febbraio 2002 il Consiglio dell'Unione Europea ha adottato una decisione unanime secondo la quale la molecola sintetica PMMA doveva essere posta sotto controllo negli Stati Membri dell'Unione Europea.

EMCDDA. *Report on the risk assessment of PMMA in the framework of the joint action on new synthetic drugs. Lisbon, March 2003.*

Le compresse in circolazione in Europa contengono PMMA spesso in combinazione con PMA e/o MDMA, altre amfetamine, metamfetamine e altre sostanze. Sulla base delle informazioni disponibili, nelle compresse la quantità di PMMA varia tra i 20 e i 97 mg. EMCDDA. *Report on the risk assessment of PMMA in the framework of the joint action on new synthetic drugs. Lisbon, March 2003.*

In seguito ai decessi registrati in Norvegia, l'Europol ha lanciato un allarme circa la ricomparsa di PMA e PMMA in Europa. Nel report è stata sottolineata l'importanza di monitorare non solo la presenza sul territorio di queste due molecole, ma anche del loro precursore chimico, l'1-(4-methoxyphenyl)-2-propanone del quale vengono riportati anche i sinonimi (4-methoxyphenylacetone; para methoxyphenylacetone; anisyl methyl ketone; 4-methoxybenzyl methyl ketone; 4-methoxy-BMK) e il numero CAS 122-84-9. Il precursore, fatto reagire con le corrispondenti ammine, produce la PMA e la PMMA.

EUROPOL. *Knowledge product. Alert Report 2010-001. Reappearance of PMA/PMMA in Europe. The Hague, 19/11/2010.*

Farmacologia e Tossicologia

La PMMA favorisce il rilascio della serotonina e inibisce le MAO-A (monoamminossidasi A) aumentando i livelli di monoammine nel cervello.

EMCDDA, *EDND database, PMMA. 2013.*

Studi di discriminazione degli stimoli associati all'uso di sostanze, effettuati su ratti e topi, suggeriscono che la PMMA è una molecola ad effetto analogo all'MDMA.

Glennon RA, Young R, Dukat M, Cheng Y. "Initial characterization of PMMA as a discriminative stimulus". *Pharmacol Biochem Behav.* 1997 May-Jun;57(1-2):151-8; Glennon, R.A., et al., N-Methyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-aminopropane (PMMA) and N-Methyl-1-(3,4-methylenedioxyphe-nyl)-2-aminopropane (MDMA) produce non-identical discriminative stimuli in rats, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 86 (2007) 477-484.

In studi su modello animale, le proprietà farmacologiche della PMA sono attribuibili al rilascio di serotonina (5-HT) nei tessuti cerebrali. Inoltre l'elevata potenza della PMA nell'aumentare il rilascio di 5-HT e inibire la ricaptazione della 5-HT suggerisce che proprio la 5-HT possa essere coinvolta nella produzione degli effetti allucinogeni della PMA.

a) Menon MK, Tseng LF, Loh HH (May 1976). *Pharmacological evidence for the central serotonergic effects of monomethoxyamphetamines. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 197 (2): 272-9;

b) Tseng LF, Menon MK, Loh HH (May 1976). *Comparative actions of monomethoxyamphetamines on the release and uptake of biogenic amines in brain tissue. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 197 (2): 263-71.

PMA viene riportata essere oltre 20 volte più potente della (+)-amfetamina come inibitore dell'ossidazione della serotonina ad opera delle MAO in cervello di topo in vitro, con una K_i pari a 0,22 μM . E' altamente selettiva per le MAO-A e possiede solo una debole attività verso le MAO-B.

Green AL, El Hait MA. *p-Methoxyamphetamine, a potent reversible inhibitor of type-A monoamine oxidase in vitro and in vivo. J Pharm Pharmacol.* 1980 Apr;32(4):262-6.

Studi farmacologici e biochimici indicano che la PMA presenta caratteristiche tipicamente amfetamino-simili ma non MDMA-simili, mentre l'analoga PMMA produce alcuni degli effetti dell'MDMA non prodotti dalla PMA (Dal Cason, 2001). L'ipotesi è che i produttori di sostanze illecite attraverso la combinazione PMA/PMMA riuscirebbero a produrre una combinazione di effetti simili a quanto prodotto dall'ecstasy e smerciare tali prodotti al posto dell'ecstasy (che, ricordiamo, ha effetto stimolante ma anche allucinogeno). Queste caratteristiche sembrerebbero in accordo con quanto riportato dai consumatori circa la sensazione di aver consumato basse dosi di "ecstasy". Questo effetto, combinato con una lenta comparsa degli effetti della miscela PMMA/PMA, può incoraggiare i consumatori ad assumere dosi multiple incorrendo in un rischio maggiore di sovradosaggio.

a) EMCDDA, *EDND database, PMA. 2012;*

b) EMCDDA, *EDND database, PMMA. 2012;*

c) Dal Cason TA. *Forensic Science International* 119 (2001) 168-194.

Uno studio in microdialisi su ratti suggerisce che PMA e MDMA sono in grado di aumentare in maniera simile i livelli extracellulari di serotonina (5-HT) in animali con attività funzionale MAO-A. Tuttavia, la co-somministrazione di queste molecole con un inibitore delle MAO-A causa un significativo potenziamento della capacità di aumentare i livelli extracellulari di 5-HT per l'MDMA ma non per la PMA.

Hewton R, Salem A, Irvine RJ. *Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced 5-HT release in the rat substantia nigra by clorgyline, a monoamine oxidase A inhibitor. Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Oct;34(10):1051-7.

Effetti

PMMA produce effetti stimolanti, prevalentemente entactogeni. Rispetto all'MDMA (ecstasy) gli utilizzatori riportano una ridotta motivazione a parlare e a stare in compagnia, oltre ad effetti fisici indesiderati.

EMCDDA, *EDND database, PMMA. 2013.*

La PMMA è allucinogena e stimolante, produce effetti quali allucinazioni, palpitazioni, agitazione, movimenti anomali degli occhi e della bocca e sensazione di calore.

Punto Focale Norvegese. *Warning of hazardous substances: More deaths after consumption of the ecstasy-like substance PMMA (ParaMetoksyMetAmfetamin). Aggiornato al 15 Novembre 2010.*

Studi nei quali viene confrontata la neurotossicità di PMMA, PMA e MDMA, suggeriscono un simile effetto neurotossico a lungo termine sul sistema serotoninergico centrale delle tre molecole, anche se la PMMA risulta essere meno potente rispetto all'MDMA.

Gli autori ritengono tuttavia che nell'uomo gli effetti della PMMA potrebbero essere più marcati di quanto evidenziato nel modello animale a causa di una possibile maggiore sensibilità dell'uomo agli effetti tossici sul sistema della serotonina rispetto ai roditori.

Steele et al. *Evaluation of the neurotoxicity of N-methyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-aminopropane (para-methoxymethamphetamine, PMMA). Brain Research Volume 589, Issue 2, 4 September 1992, Pages 349-352.*

Come per altre fenetilamine, anche la combinazione della PMMA con l'alcol può aumentarne la tossicità neuronale. La PMMA specialmente se associata alla PMA, può provocare effetti acuti importanti fino a sovradosaggi molto gravi. L'assunzione ripetuta di PMA e/o PMMA può provocare l'inibizione dell'isoenzima responsabile del loro metabolismo epatico. Fra gli effetti che conseguono a questa inibizione metabolica e alla permanenza delle molecole originarie nell'organismo vi è l'ipertermia. L'assunzione delle sostanze in ambienti caldi, come le discoteche, in concomitanza con l'elevata temperatura ambientale e lo scarso consumo di acqua, può aggravare l'ipertermia con incremento dei rischi per gli assuntori.

EMCDDA, EDND database, PMMA. 2013.

In uno studio su ratti, la somministrazione di PMMA in dosi di 5 e 20 mg/kg induce cambiamenti comportamentali e fisiologici, quali stimolazione locomotoria (accompagnata da atassia iniziale nel caso di dosi elevate), distruzione del gating sensitivo-motorio e ipertermia. L'effetto ipertermico osservato a 20 mg/kg è in linea con quanto riportato per PMA e MDMA. L'ipertermia è un tipico sintomo della sindrome serotoninergica nell'uomo. E' associata all'intossicazione da PMA, molto probabilmente in concomitanza con l'inibizione della MAO e l'aumento del rilascio di serotonina. I risultati della presente ricerca indicano che PMMA potrebbe avere tossicità di analoga potenza e che le condizioni di ambienti affollati potrebbero aumentare il rischio di intossicazione in seguito ad assunzione di PMMA.

Alle alte dosi è stato inoltre osservato un graduale aumento delle concentrazioni della sostanza nel cervello, responsabile del ritardo nella comparsa degli effetti. Infatti, mentre il picco di concentrazione nel siero (dosi 5 e 20 mg/kg) si osservava dopo 30 minuti, nel cervello la concentrazione massima si osservava un'ora dopo la somministrazione della dose da 20 mg/kg.

T. Páleníček et al. *Behavioral, hyperthermic and pharmacokinetic profile of para-methoxymethamphetamine (PMMA) in rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 98 (2011) 130-139.*

Una compressa contenente 50 mg di PMA induce uno stato di eccitazione con aumento delle pulsazioni e della pressione arteriosa e una sensazione di benessere. Dosi di 60 mg possono causare un aumento significativo della pressione arteriosa, della temperatura corporea e delle pulsazioni. Dosi più elevate possono causare irregolarità del battito cardiaco, ischemia cardiaca, difficoltà respiratorie, blocco renale, convulsioni, coma e morte. Concentrazioni nel sangue superiori a 0.5 mg/L sembrano essere associate ad effetti tossici. La morte da PMA generalmente sopraggiunge per un aumento della temperatura corporea tale da danneggiare irreversibilmente il sistema nervoso centrale (temperature pari a 41.5 - 46.1°C).

Gli effetti della PMA compaiono circa un'ora dopo l'assunzione.

EMCDDA, EDND database, PMA. 2013.

Dosi di PMA considerate "ricreazionali" (dosi non specificate) possono indurre sensazioni di calore e aumento delle capacità comunicative. Dosi superiori possono indurre allucinazioni, agitazione, delirio, iperreflessia, rigidità e ischemia cerebrale. La stimolazione simpatica può indurre uno stato di ipertermia e di delirio con stato di agitazione. La stimolazione simpatica diretta, l'aumentata produzione di calore e l'aumentata attività muscolare possono essere gli eventi fisiopatologici primari.

Haddad, L.M. (Ed). *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose 3rd Edition. Saunders, Philadelphia, PA. 1998., p. 574 (Fonte: Toxnet).*

22 pazienti giunti al dipartimento per le emergenze dell'Ospedale di Adelaide uno dei maggiori ospedali della città, tra il 1° gennaio 1996 e il 31 dicembre 1998 con intossicazione da PMA sono stati messi a confronto con 61 pazienti con intossicazione da ecstasy avvenuta tra il 1° settembre 1997 e il 31 dicembre 1998: in entrambi i gruppi le sostanze sono state identificate retrospettivamente tramite analisi tossicologiche specifiche. I pazienti con intossicazione da PMA presentavano tachicardia (64%), ipertermia (temperatura > 37.5 °C; 36%), coma (41%), aritmia (23%) e intervalli QRS ≥ 100 ms (50%) con frequenza maggiore e spesso più grave rispetto a quella riportata per le intossicazioni da ecstasy. Due pazienti con intossicazione da PMA presentavano grave ipoglicemia (livello di glucosio < 1.5 mmol/L) accompagnata da iperpotassiemia (concentrazione K+ > 7.5 mmol/L). I soggetti che avevano assunto PMA hanno mostrato effetti più gravi rispetto a quelli che avevano assunto ecstasy.

Ling LH et al; *Med J Aust 174 (9): 453-5 (2001).*

Gli effetti cardiovascolari della PMA generalmente riflettono una stimolazione simpatica. Possono verificarsi anche ipertensione sistolica e diastolica e tachicardia. Tuttavia, se gli effetti alfa-adrenergici predominano, può manifestarsi ipertensione con bradicardia riflessa

Haddad, L.M. (Ed). *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose 3rd Edition. Saunders, Philadelphia, PA. 1998., p. 574 (Fonte: Toxnet).*

Metabolismo

La PMMA viene in parte metabolizzata nell'organismo a para-metossiamfetamina (PMA), molecola che è risultata essere responsabile di numerosi decessi in tutto il mondo negli anni '70 e nel 2000. La presenza di PMA in campioni biologici può dunque essere associata sia all'assunzione di PMA che di PMMA.

EMCDDA, EDND database, PMMA. 2013.

La somministrazione nell'animale (ratto) per via sottocutanea di una dose di 40 mg/kg di PMMA, porta a una concentrazione plasmatica massima di 4014 ± 1122 ng/mL dopo 30 minuti dalla somministrazione: la comparsa dei metaboliti risulta più lenta. Il tempo di dimezzamento è di circa 1.0 ora, il Volume di distribuzione 6.4 L/Kg e la clearance plasmatica di 4.4 L/h.

La concentrazione di PMMA nei tessuti risulta superiore rispetto alla concentrazione plasmatica, con valori massimi nei polmoni (Cmax 42,988 ± 10,223 ng/g). La penetrazione della barriera ematoencefalica (B/B) è superiore a quanto riscontrato per il corrispondente metabolita demetilato, la PMA, e per il metabolita idrossilato. A 8 ore dall'osservazione, si sono registrati i valori massimi di B/B per la PMMA (15.8) e la PMA (11.8).

Miroslava Rohanova and Marie Balikova. *Studies on distribution and metabolism of para-methoxymethamphetamine (PMMA) in rats after subcutaneous administration. Toxicology. Volume 259, Issues 1-2, 2 May 2009, Pages 61-68.*

Lo studio riporta il metabolismo e le analisi tossicologiche su urine di ratto trattato con PMMA, utilizzando spettrometria GC-MS. I metaboliti identificati indicano che la PMMA viene estensivamente metabolizzata principalmente per O-demetilazione a foledrina e in quantità inferiori a: PMA, 1-idrossifoledrina (diastereoisomeri, uno dei quali era l'oxilofrina), 4'-idrossi-3'-metossimetamfetamina, 4'-idrossi-3'-metossiamfetamina.

Roland F. Staack et al. *New designer drug p-methoxymethamphetamine: studies on its metabolism and toxicological detection in urine using gas chromatography-mass spectrometry*. *Journal of Chromatography B* Volume 789, Issue 1, 5 June 2003, Pages 27-41. 40th Annual International Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists.

Decessi e intossicazioni acute correlate

Un decesso correlato all'assunzione di PMMA è stato registrato in Spagna nel 1993. La combinazione PMMA/PMA è stata coinvolta in passato, in nove decessi in Europa (EMCDDA Risk Assessment Report PMMA/PMA): quattro in Germania, quattro in Danimarca e uno in Austria. I risultati della tossicologia forense danese confermano due decessi per intossicazione acuta da PMMA e PMA ed un decesso per intossicazione con un mix di PMMA, PMA e MDMA. Secondo i report clinici, l'intossicazione è stata caratterizzata da grave aumento della temperatura corporea che ha portato al decesso.

EMCDDA. EDND database. PMMA. 2012.

Nel 2000 sono stati registrati 3 decessi per p-metossiamfetamina (PMA) e p-metossimetamfetamina (PMMA) in Danimarca. In due casi, le concentrazioni postmortem di PMA e PMMA nel sangue sono risultate rispettivamente 3.4 e 3.3 mg/kg e 0.78 e 0.68 mg/kg. Il primo dei due soggetti aveva consumato anche MDMA, alcol e THC, l'altro cocaina. Per il terzo decesso non sono invece disponibili le concentrazioni di sostanze nel sangue ma il decesso è avvenuto 4 giorni dopo il consumo di compresse contenenti PMA e PMMA. La causa della morte per insufficienza multi-organo si ritiene sia stata dunque da overdose di PMA e di PMMA.

Johansen SS et al; *Three fatal cases of PMA and PMMA poisoning in Denmark*. *J Anal Toxicol* 27 (4): 253-6 (2003).

Nel 2001 sono stati registrati negli Stati Uniti 3 decessi relativi a soggetti che avevano creduto di consumare MDMA. I sintomi osservati includevano agitazione, bruxismo, forte ipertermia, convulsioni ed emorragie. Le analisi tossicologiche sui campioni di sangue hanno rivelato la presenza di amfetamina in tutti e tre i soggetti, confermata anche in GC-MS. I deceduti, due ragazzi di 19 e 24 anni e una ragazza di 18 anni, avevano concentrazioni postmortem di PMA rispettivamente di 1.07, 0.60, e 1.90 mg/L. Non sono state trovate tracce di MDMA in nessuno dei casi.

Kraner JC et al; *J Anal Toxicol* 25 (7): 645-8 (2001).

Due decessi da parametossiamfetamina (PMA) registrati nel 2001 sono stati messi a confronto con un analogo decesso avvenuto nel 1985 nella stessa provincia. I soggetti avevano 18 e 19 anni. Secondo l'anamnesi essi avevano consumato metilenediossiamfetamina (MDMA) o metilenediossiamfetamina (MDA). Le concentrazioni di PMA sono state misurate per gas cromatografia in campioni di sangue periferico e di sangue prelevato postmortem dalla cavità cardiaca. I risultati relativi alle concentrazioni di PMA nei due casi più recenti sono stati rispettivamente 0.6 mg/L e 1.3 mg/L nei campioni di sangue periferico, 0.7 mg/L e 2.3 mg/L nei campioni di sangue prelevato postmortem dalla cavità cardiaca. Nel caso del 1985, la concentrazione nel sangue prelevato da femorale era 0.6 mg/L e la concentrazione nel sangue prelevato postmortem dalla cavità cardiaca era 0.8 mg/L. Differenze significative tra le concentrazioni nel sangue periferico e nel sangue prelevato postmortem dalla cavità cardiaca sono state osservate in tutti e tre i casi. Ciò potrebbe essere correlato a redistribuzione postmortem di PMA.

Martin TL; *J Anal Toxicol* 25 (7): 649-51 (2001).

Lo studio riporta il decesso di un uomo di 22 anni, dopo ingestione di compresse contenenti PMMA e PMA. La concentrazione di PMMA nel sangue femorale era pari a 0.85 mg/L, quella della PMA 0.61 mg/L. Il soggetto era stato visto da testimoni in stato allucinatorio poco prima che sopraggiungessero convulsioni e problemi respiratori. Un tentativo di rianimazione da parte dei primi soccorritori era fallito e il soggetto era deceduto probabilmente a causa di edema cerebrale.

Becker J. et al. *A fatal paramethoxymethamphetamine intoxication*. *Legal Medicine* 5 (2003) S138-S141.

Nel 2003, è stato registrato in Norvegia un caso di intossicazione da PMA, di un ragazzo di 16 anni ricoverato in ospedale in stato di coma per ictus e ipertermia dopo esser stato ritrovato nudo in una foresta della zona (la temperatura esterna era di 2°C). Le analisi hanno mostrato ipoglicemia, ipocalcemia e iperpotassiemia. Poco dopo il trasferimento presso la struttura ospedaliera, è subentrata bradicardia con ripetuti episodi di asistolia.

Refstad S; *Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects*. *Acta Anaesthesiol Scand* 47 (10): 1298-9 (2003).

In uno studio effettuato a Taiwan, dove PMMA e PMA sono sotto controllo dal dicembre 2005, sono riportati i casi e i riscontri patologici e tossicologici di 8 decessi per intossicazione da PMMA. Tutti i campioni dei soggetti sono stati inizialmente analizzati con test di immunofluorescenza a luce polarizzata per le amfetamine con cutoff 300 ng/mL. I campioni risultati positivi a questo test, sono stati confermati in gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS). L'età media dei soggetti deceduti per PMMA era 18,9 ± 4,4 anni. Sette degli otto soggetti erano maschi. La media, la deviazione standard e il range di PMA ritrovata nel sangue prelevato postmortem dalla cavità cardiaca di tutti i soggetti erano, rispettivamente, 0.213, 0.144, e 0.079-0.489 µg/mL. I dati corrispondenti per la PMMA erano, rispettivamente, 4.312, 4.806, e 1.208-15.824 µg/mL. In tutti i soggetti sono state rinvenute anche altre sostanze: MDA, MDMA, ketamina, norketamina, idrossimidazolam, metamfetamina e pentobarbitale.

Lin DL et al; *Recent paramethoxy methamphetamine (PMMA) deaths in Taiwan*. *J Anal Toxicol* 2007; 31:109.

L'articolo riporta la segnalazione da parte del Laboratorio Forense Nazionale Israeliano, di 22 casi di decesso registrati nel 2007, oltre a cinque casi di intossicazione, correlati all'assunzione di PMA e PMMA.

In tutti i casi lo screening immunologico ha fornito positività alle amfetamine mentre l'esame GC/MS ha rilevato la presenza di PMA e PMMA. Le concentrazioni medie riscontrate nel sangue, nei casi di decesso erano rispettivamente, per la PMA 0.347±0.244mcg/mL e per la PMMA 2.965±2.001mcg/mL. La co-assunzione è stata rilevata in 13/22 (59%) dei casi letali e in 4/5 (80.0%) di quelli non letali.

Lurie Y, Gopher A, Sulimani L, Almog S, Bentur Y. *A Fatal Outbreak of PMA and PMMA Poisoning*. Abstracts from the Joint American-Israeli Medical Toxicology Conference American College of Medical Toxicology and the Israel Society of Toxicology November 16-17, 2010 Rambam Medical Center, Haifa, Israel, *J. Med. Toxicol.*, DOI 10.1007/s13181-010-0119-1

Nel mese di novembre 2010 l'Osservatorio Europeo ha segnalato al Punto Focale Nazionale Italiano che tra luglio e ottobre 2010 in Norvegia sono stati registrati 9 decessi di giovani che avevano assunto para-metossi-metilamfetamina (PMMA). A ottobre sono stati segnalati i primi 6 casi. La PMMA è stata individuata nei campioni di sangue post-mortem dei soggetti deceduti per overdose tra luglio e settembre 2010. Tutti i soggetti erano di giovane età. A novembre il Punto Focale Norvegese ha segnalato ulteriori 3 decessi associati all'assunzione di PMMA, per un totale di 9 casi. Il "Norwegian National Crime Investigations Service" ha reso noto che la Polizia ha recentemente effettuato 48 sequestri di PMMA in polvere, non era rilevata presenza di PMA. Alla fine di ottobre, il Punto Focale Olandese ha segnalato l'individuazione sul proprio territorio di una polvere venduta come amfetamina contenente il 5-10% di para-metossiamfetamina (PMA o 4-MA) (Prot EWS 132/10 del 30/11/2010).

Nel mese di marzo 2011 il Punto Focale Austriaco ha segnalato a Vienna un caso di intossicazione fatale avvenuta a gennaio 2011, correlata all'assunzione di una miscela contenente PMMA e MDPBP (3,4-metilenediossi- α -pirrolidinobutiofenone) in rapporto 1:1, acquistata come "Speed" e assunta per via inalatoria (sniffo) (Prot. EWS 146/11 del 18/03/2011).

Nel mese di maggio 2011 l'Istituto Norvegese di Sanità Pubblica ha segnalato all'Osservatorio Europeo quattro nuovi decessi correlati all'assunzione di PMMA (para-metossimetilamfetamina) e, dal Servizio Nazionale Norvegese di Polizia Giudiziaria, il sequestro di 477 compresse contenenti la medesima sostanza. Dal 2010, almeno altri 12 decessi PMMA-correlati sono stati registrati nello stesso Paese dove sono sempre più frequenti i sequestri di sostanze vendute come amfetamina/metamfetamina o ecstasy contenenti, però, PMMA (Prot. EWS 159/11 del 10/06/2011).

Due casi di decesso correlati a PMMA e MDMA in Scozia, sono stati segnalati dal Punto Focale del Regno Unito nel luglio 2011.

EMCDDA, EDND database, PMMA. 2012.

In un recente studio è stata valutata la causa del decesso e sono state confrontate le concentrazioni ematiche di PMMA in 12 casi di decesso e in 22 casi di intossicazione grave in Norvegia. L'età media delle vittime era di 30 anni (range 15-50) con una percentuale di maschi del 67%, mentre per quanto riguarda i casi di intossicazione l'età media era 27 (range 20-47) con l'86% di maschi. La concentrazione media di PMMA nel sangue dei deceduti era di 1,92 mg/L (range 0,17-3,30), i cui range letali riportati sono di 0,6-3,1 mg/L nel sangue periferico e 1,2-15,8 mg/L nel sangue cardiaco. Nei 22 casi di intossicazione la concentrazione ematica media di PMMA era di 0,07 mg/L (range 0,01-0,65).

E' stata riscontrata una assunzione concomitante di altre droghe in entrambe le categorie di studio. Le concentrazioni di PMA, come metabolita di PMMA, andavano da 0,00 a 0,26 mg/L in entrambi i gruppi.

La valutazione dei 12 casi di decesso indica che 3 sono stati attribuiti al consumo di sola PMMA, 6 a PMMA con altre sostanze psicostimolanti, e 3 a PMMA insieme a farmaci depressori del sistema nervoso centrale; le concentrazioni medie di PMMA sono risultate rispettivamente pari a 3,05 mg/L (range 1,58-3,30), 2,56 (1,52-3,23) e 0,52 mg/L (0,17-1,24) nei tre sottogruppi. In quattro dei dodici casi letali, giunti ancora vivi alle cure mediche, i sintomi sono stati insufficienza respiratoria acuta, ipertermia, arresto cardiaco, convulsioni, collasso improvviso e/o compromissione funzionale multiorgano.

In conclusione, in tutti i decessi attribuiti a PMMA si è riscontrata una concentrazione ematica della molecola maggiore rispetto ai casi di intossicazione. Non è stato possibile valutare l'impatto del policonsumo data la dimensione ridotta del campione analizzato.

Vevelstad M. et al., *The PMMA epidemic in Norway: Comparison of fatal and non-fatal intoxications*, *Forensic Sci. Int.* (2012), doi:10.1016/j.forsciint.2011.12.014.

Nel settembre 2012 il Punto Focale Irlandese ha segnalato all'OEDT il decesso di due uomini, registrato lo stesso mese a Kinsale Co.Cork. L'esame delle urine dei due deceduti erano risultate positive per PMMA, MDMA, antistaminici e codeina.

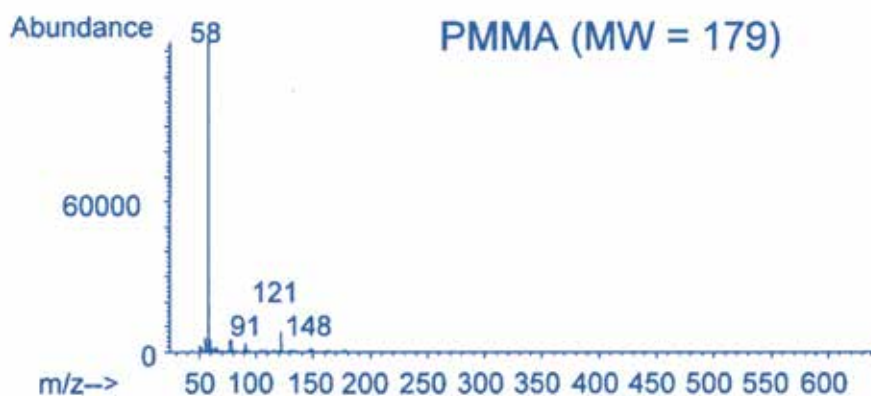
EMCDDA, EDND database, PMMA. 2013.

In Italia il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato ad oggi due casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione di PMMA/PMA, analiticamente confermata su campioni di urine dei pazienti. Gli effetti registrati all'ingresso in pronto soccorso erano estrema agitazione, confusione, allucinazione, tachicardia, midriasi.

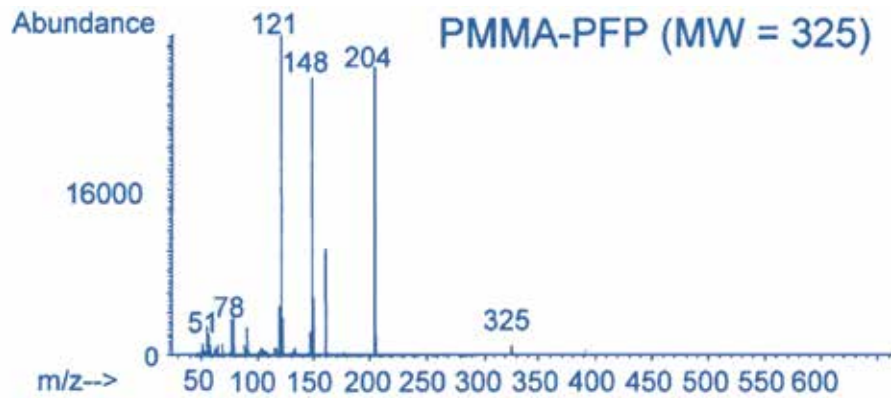
Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 251/13 del 04/01/2013).

Caratterizzazione analitica

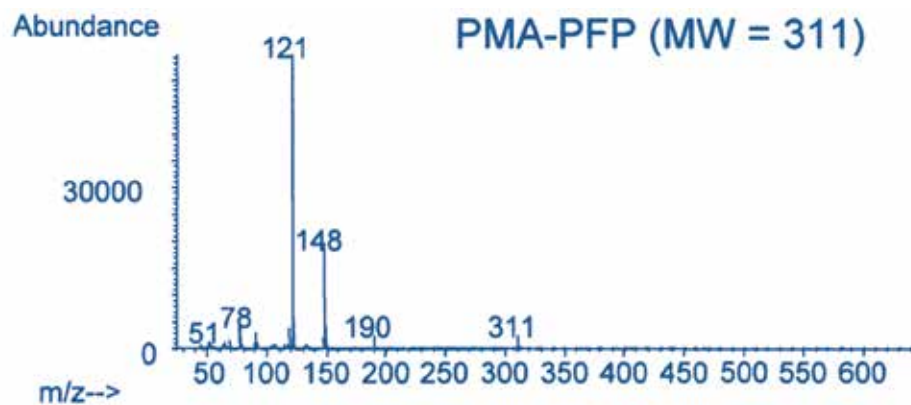
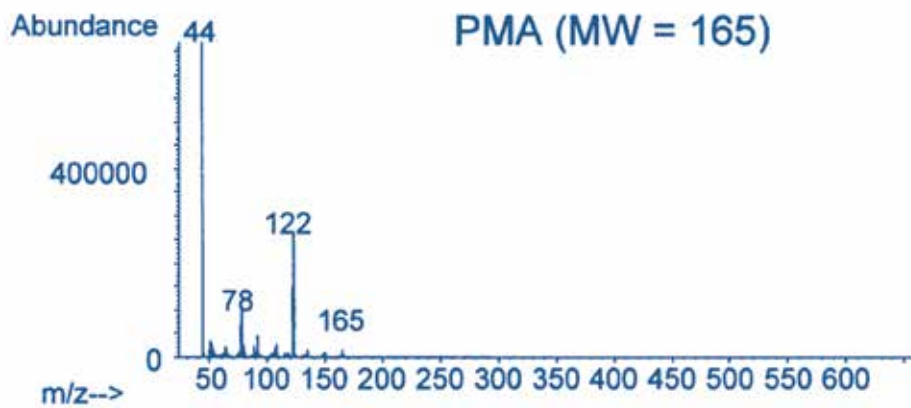
Di seguito si riportano gli spettri di massa della PMMA e del derivatizzato PMMA-PFP:



Fonte: Becker J et al. *A fatal paramethoxymethamphetamine intoxication*. *Legal Medicine* 5 (2003) S138-S141.

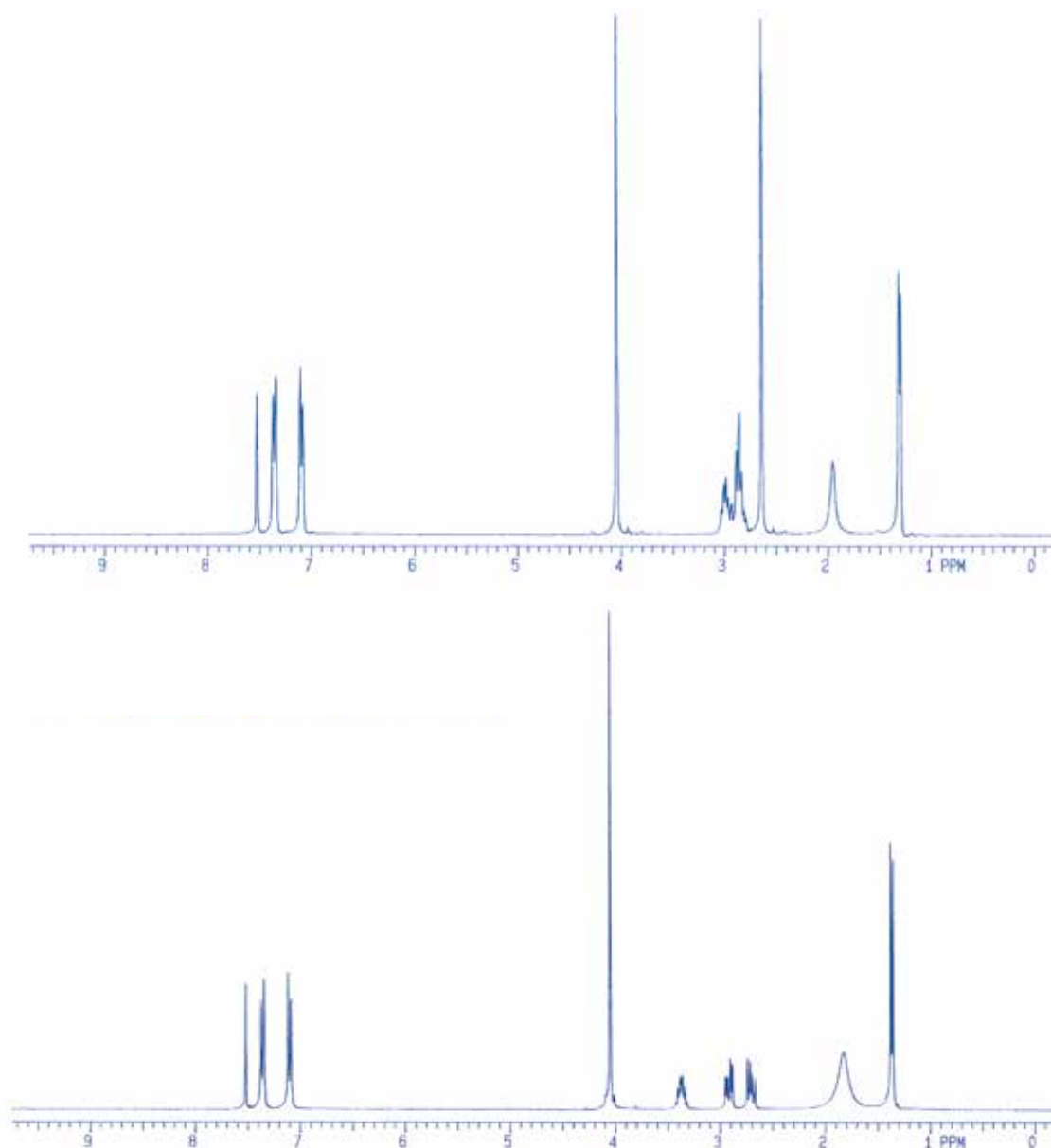


Di seguito si riporta lo spettro di massa della PMA e del derivatizzato PMA-PFP:



Fonte: Becker J et al. A fatal paramethoxymethamphetamine intoxication. *Legal Medicine* 5 (2003) S138-S141.

Di seguito si riportano gli spettri ^1H NMR della PMMA e della PMA effettuati in CDCl_3 :



Fonte: Dal Cason TA. *Forensic Science International* 119 (2001) 168-194.

Informazioni da Internet

Su un sito di informazione irlandese (<http://inef.ie/>) viene riportata una notizia, datata 11 settembre 2012 circa un'allerta lanciata agli operatori sanitari, dall'Health Service Executive (HSE) in merito alla circolazione di una sostanza in polvere di colore marrone, nella zona di Cork (Irlanda), contenente MDMA e PMMA la quale potrebbe comportare gravi rischi per la salute in particolare quando viene assunta in concomitanza con altri farmaci o con l'alcool. Secondo quanto riportato, il prodotto contenente MDMA e PMMA potrebbe essere stato la causa correlata ai decessi di due uomini a Kinsale. I sintomi associati all'assunzione di tale sostanza comprendono: febbre alta, tachicardia e agitazione (<http://inef.ie/?p=5968>, ultimo accesso 31 luglio 2013). Il sito della BBC ha riportato una notizia datata 23 Maggio 2013 in merito al decesso di una ragazza di 16 anni nella contea di Longford. Lo screening tossicologico aveva riscontrato la presenza di PMA (<http://www.bbc.co.uk/news/uk-england-22645268>, ultimo accesso 31 luglio 2013).

Stato legale

Le molecole PMMA e PMA risultano incluse nella Tabelle I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La PMMA è posta sotto controllo nell'Unione Europea secondo la Council Decision 2002/188/JHA (Official Journal L 063, 06/03/2002 P. 0014 - 0014), in Bulgaria, Finlandia, Francia, Ungheria, Lituania, Norvegia e Portogallo e Giappone. La PMA è posta sotto controllo in Ungheria, Lituania, Norvegia e Portogallo e a livello internazionale secondo la Schedule I of the 1971 UN Convention on Psychotropic Substances dal 1986.

EMCDDA, EDND database, PMMA. 2013; EMCDDA, EDND database, PMA. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



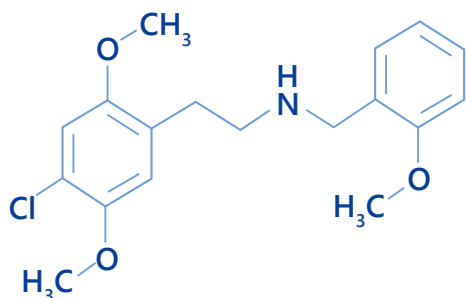
Figura 1 – Compresse vendute come ecstasy in Olanda contenenti elevate quantità di PMMA (Fonte: Punto Focale Olandese, sistema DIMS) (Prot. EWS 132/10 del 30/11/2010).

2C-C-NBOMe

Nome

2C-C-NBOMe

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{18}H_{22}ClNO_3$

Numero CAS

1227608-02-7

Nome IUPAC

2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine

Altri nomi

2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine; N-(2-Methoxybenzyl)-2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine; 4-chloro-2,5-dimethoxy-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-benzeneethanamine; NBOMe-2C-C, 25C-NBOMe, Cimbi-82

Peso molecolare

335.825 g/mol

Aspetto

Polvere gialla

Informazioni generali

La 2C-C-NBOMe è una fenetilamina strutturalmente analoga alla 2C-C e per la quale vengono riportati effetti allucinogeni, Viene riportato avere azione agonista sui recettori 5HT2A.

EMCDDA, EDND database, 2C-C-NBOMe. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 2C-C-NBOMe cloridrato risulta solubile a circa 5 mg/mL in etanolo, 3 mg/mL in DMSO e 10 mg/mL in DMF. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 205, 295 nm. Viene riportato che la molecola 2C-C-NBOMe presenta una solubilità di 0.09 mg/mL in una soluzione 1:10 di DMF:PBS (pH 7.2). Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9001096>; <https://www.caymanchem.com/pdfs/9001096.pdf>;

<https://www.caymanchem.com/msds/9001096m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

In un test di binding in vitro, la molecola 2C-C-NBOMe ha mostrato alta affinità per il recettore 5HT2A con K_i pari a $2,89 \pm 1,05$ nM e potente agonismo con una EC_{50} nel test di attivazione del recettore 5HT2A, pari a $2,31 \pm 0,11$ nM.

La molecola è stata usata (insieme a numerosi altri analoghi e dopo marcatura con ^{11}C) come potenziale ligando per mappare la distribuzione dei recettori 5-HT2A nel cervello di maiale attraverso l'uso della PET.

Ettrup A, Hansen M, Santini MA, Paine J, Gillings N, Palmer M, Lehel S, Herth MM et al. (2010). Radiosynthesis and in vivo evaluation of a series of substituted ^{11}C -phenethylamines as 5-HT2A agonist PET tracers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 38 (4): 681–693. doi:10.1007/s00259-010-1686-8.

Effetti

In letteratura la molecola 2C-C-NBOMe (25C-NBOMe) viene definita come nuova e potente sostanza allucinogena.

Zuba D., Sekula K., Buczek A. 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*. 2013. 227: 7-14.

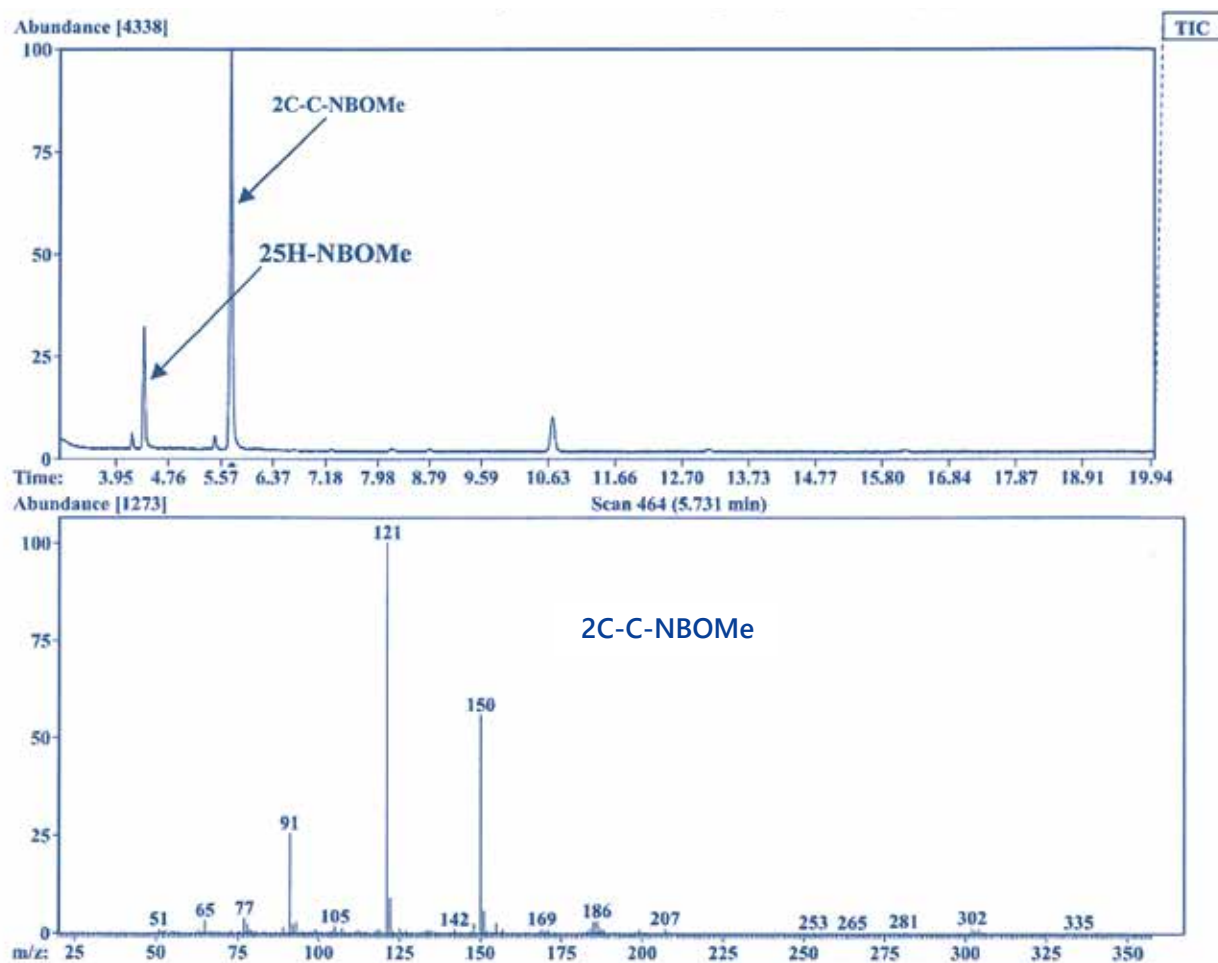
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 2C-C-NBOMe.

Caratterizzazione analitica

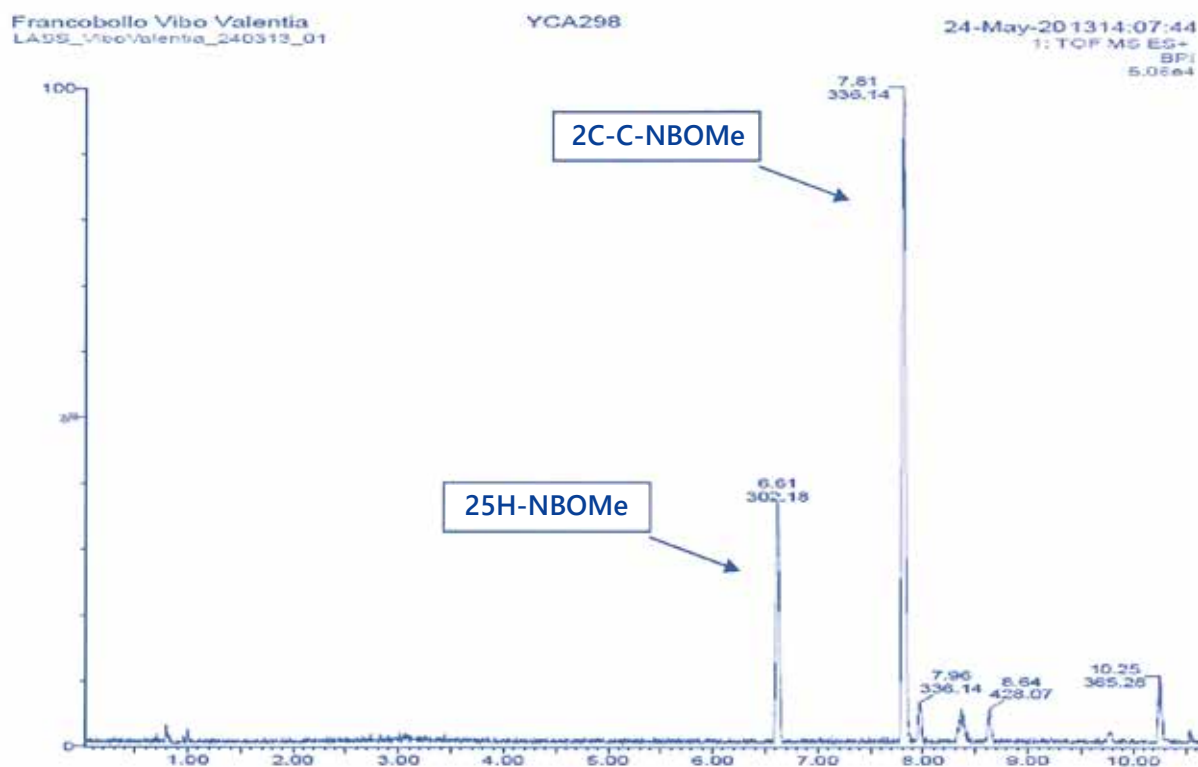
La molecola 2C-C-NBOMe è stata riscontrata in blotter sequestrati dalle forze dell'ordine italiane nel 2013, risultati contenere anche la molecola 25H-NBOMe.

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 2C-C-NBOMe ottenuti mediante GC-MS:

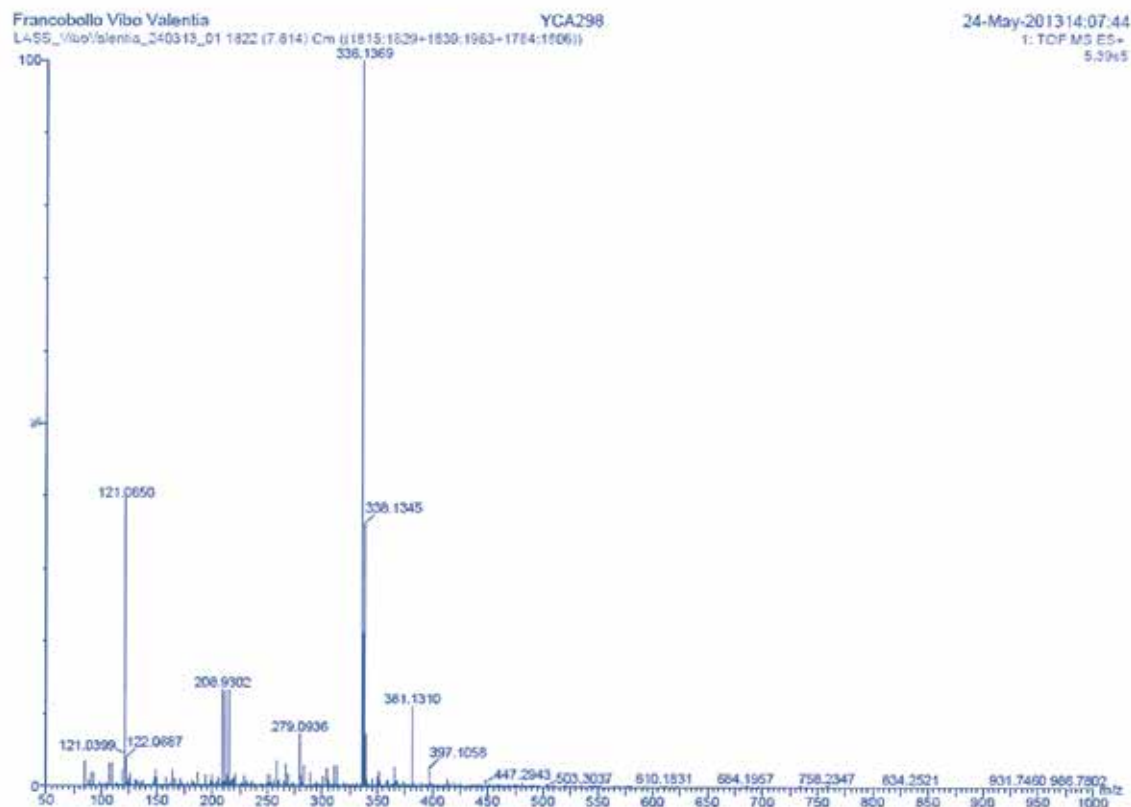


Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Vibo Valentia.

Di seguito si riporta il cromatogramma UPLC del campione nel quale sono state identificate le molecole 2C-C-NBOMe e 25H-NBOMe:

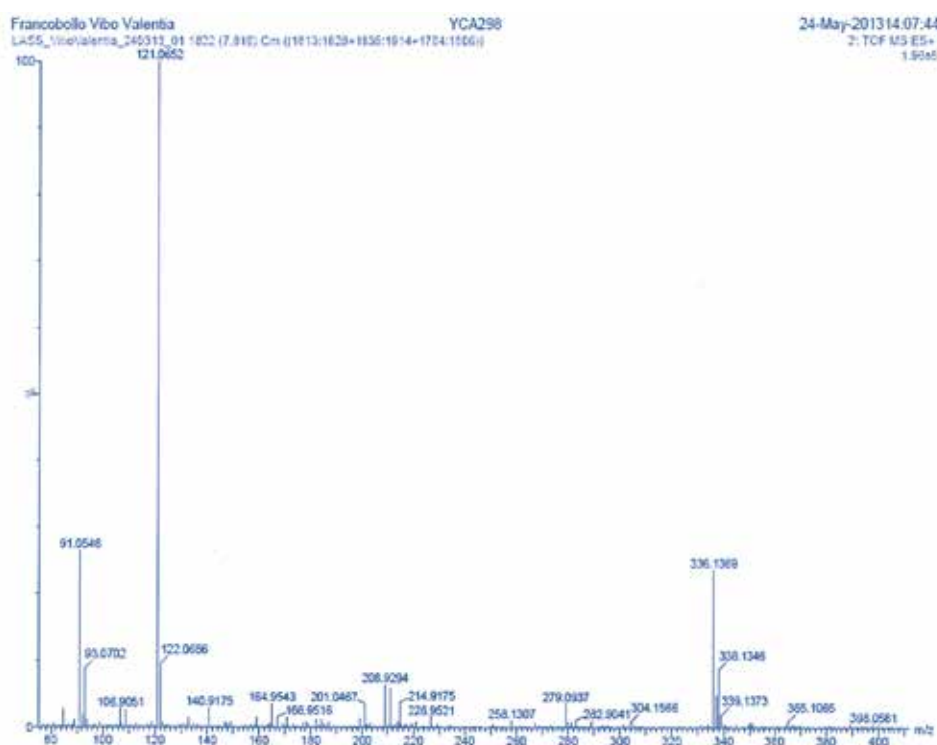


Di seguito si riporta lo spettro di massa (TOF) della molecola 2C-C-NBOMe:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

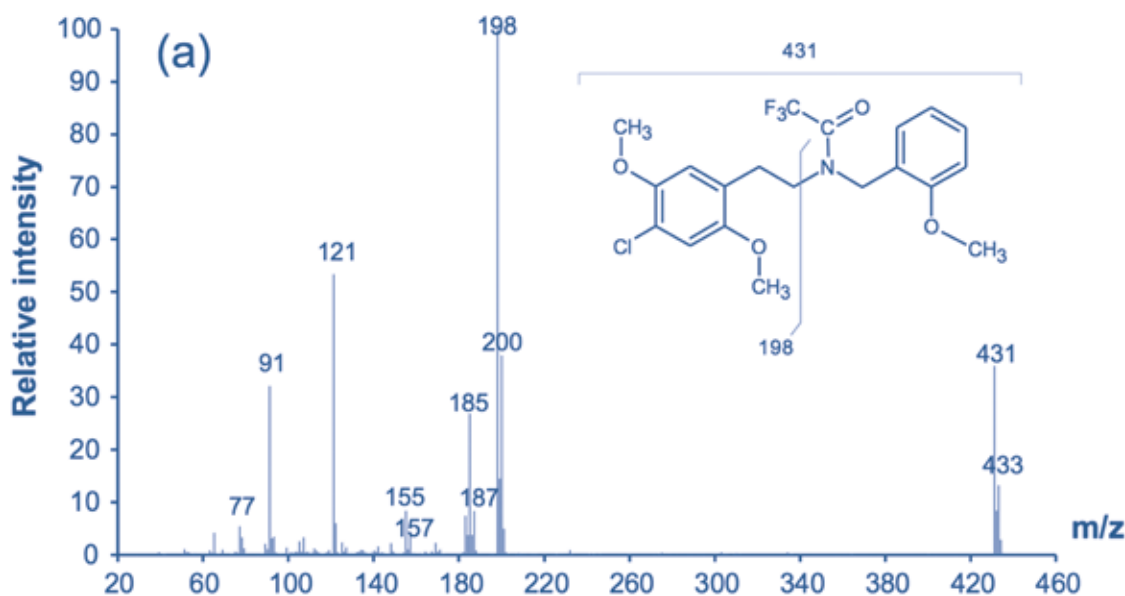
Di seguito si riporta lo spettro MS-MS (TOF) della molecola 2C-C-NBOMe:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

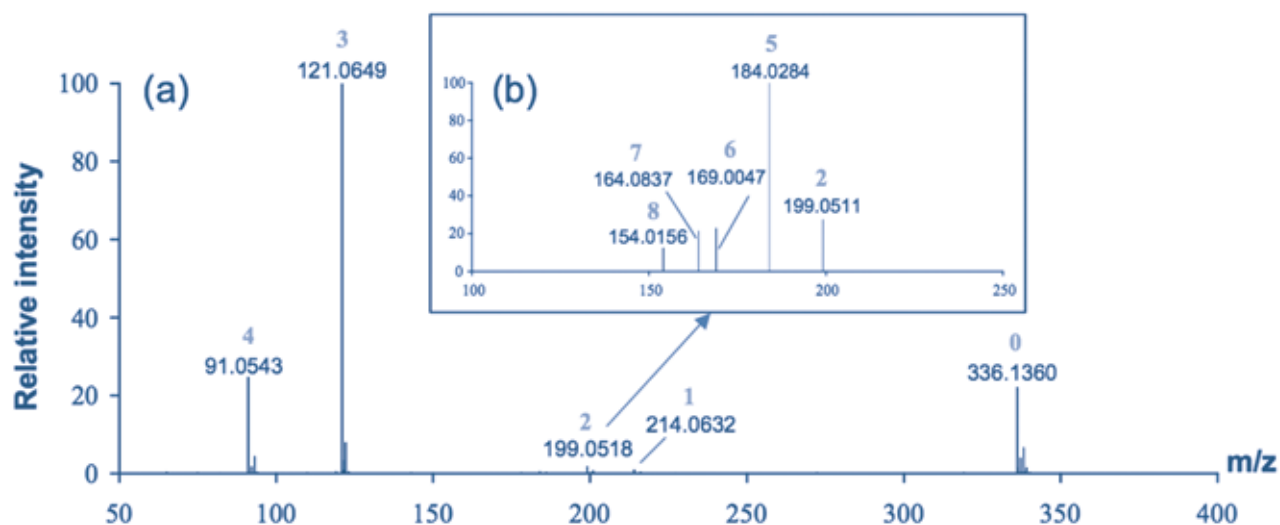
Un recente articolo riporta la caratterizzazione analitica della molecola 2C-C-NBOMe identificata in campioni di carta assorbente (blotter), circolanti sul mercato polacco nel 2011 e 2012, attraverso tecniche in GC-EI-MS (senza e dopo derivatizzazione con TFAA), LC-ESI-QTOF-MS, FTIR e NMR. I risultati hanno evidenziato come lo spettro ottenuto in GC-MS fosse simile a quello di altre molecole appartenenti alla famiglia delle 25-NBOMe con picchi a m/z pari a 150, 121 e 91). Il processo di derivatizzazione con TFAA ha permesso di determinare la massa molecolare della 2C-C-NBOMe, confermata, successivamente, dall'analisi mediante LC-QTOF-MS.

Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola 2C-C-NBOMe, dopo derivatizzazione con TFAA, ottenuto mediante analisi GC-EI-MS:

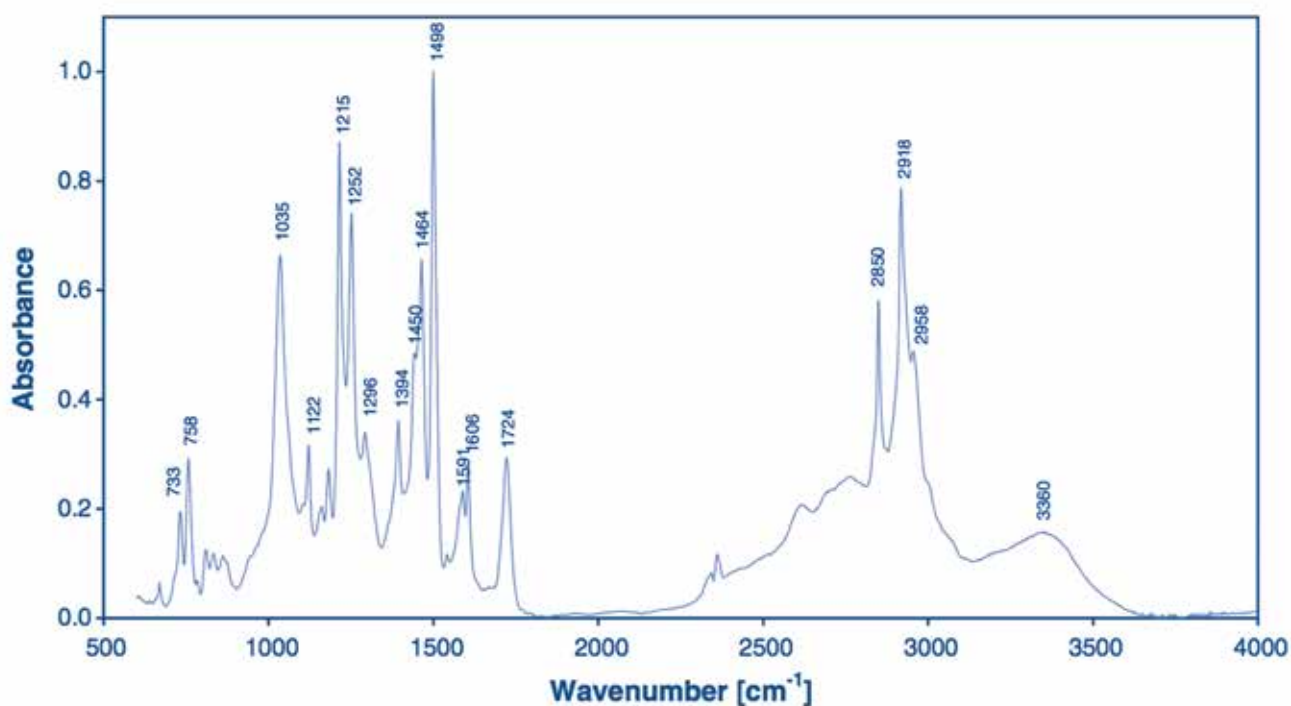


Fonte: Zuba D., Sekuła K., Buczek A. 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*. 2013. 227: 7-14.

Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola 2C-C-NBOMe, ottenuto mediante analisi LC-ESI-MS (in MS mode e MS/MS mode):

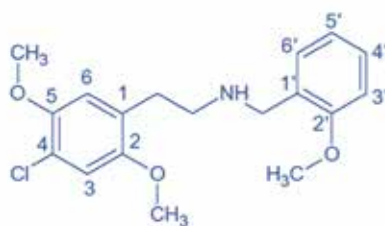


Di seguito si riporta lo spettro FTIR della molecola 2C-C-NBOMe:



Fonte: Zuba D., Sekula K., Buczek A. 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*. 2013. 227: 7-14.

Di seguito si riportano le assegnazioni NMR della molecola 2C-C-NBOMe:



Position	$\delta^1\text{H}$ (600MHz)	$\delta^{13}\text{C}$ (150 MHz)
1		124.29
1'		119.00
2		151.48
2'		157.70
3	6.81 (s, 1H)	113.18
3'	6.84 (dd, 1H, $J=8.3$; 1.0 Hz)	110.51
4		121.06
4'	7.31 (ddd, 1H, $J=8.3$; 7.5; 1.7 Hz)	131.03
5		149.23
5'	6.94 (ddd, 1H, $J=7.5$; 7.5; 1.0 Hz)	121.43
6	6.89 (s, 1H)	115.75
6'	7.35 (dd, 1H, $J=7.5$; 1.7 Hz)	131.94
CH ₃ -O-(2)	3.62 (s, 3H)	55.92
CH ₃ -O-(2')	3.74 (s, 3H)	55.45
CH ₃ -O-(5)	3.84 (s, 3H)	57.04
Ar-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ ⁺	3.12-3.04 (m, 4H)	27.96
Ar-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ ⁺		46.92
Ar-CH ₂ -NH ₂ ⁺	4.11 (s, 2H)	45.35
>NH ₂ ⁺	8.10 (bs, 2H)	

Fonte: Zuba D., Sekuła K., Buczek A. 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*. 2013. 227: 7-14.

Disponibile in dvd

Spettri di massa ottenuti da analisi GC-MS e LC-MS del prodotto 2C-C-NBOMe identificato in una polvere gialla proveniente da un sequestro avvenuto in Finlandia (Fonte: Punto Focale Finlandese).

Cromatogramma e spettro di massa della molecola 2C-C-NBOMe ottenuti mediante analisi GC-MS (Fonte: Zuba D., Sekuła K., Buczek A. 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*. 2013. 227: 7-14).

Informazioni da Internet

Presso il sito www.erowid.org viene riportato che la serie dei prodotti "NBOMe" risulta disponibile dal 2010 e sono scarse le informazioni di uso riportate dai consumatori. Vengono riportati effetti simili a quelli prodotti da fenetilammine quali 2C-B, 2C-C e mescalina. Viene riportata una dose d'uso iniziale pari a 50 µg per via orale o sublinguale (http://www.erowid.org/chemicals/nbome/nbome_dose.shtml).

Un consumatore descrive le sue esperienze come estremamente positive dopo assunzione di 300-950 µg, con effetti caratterizzati da visione di colori intensi e immagini, esperienze che sono state invece caratterizzate da sovraeccitazione e numerosi effetti negativi dopo aver insufflato 1,4 mg del prodotto in soluzione acquosa, assunto per via nasale utilizzando un contagocce (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=88985>).

In un altro forum vengono riportate le seguenti dosi a seconda della via di assunzione: 1) per insufflazione (sciogliendo la sostanza in acqua) dose leggera 50-200 µg (0.05 - 0.2 mg); media 200-350 µg (0.2 - 0.35 mg); forte 350-700 µg (0.35 - 0.7 mg); molto forte 700 µg - 1200 µg (0.7 - 1.2mg); da folli 1200 µg+ (1.2 mg+); 2) assunzione sublinguale, dose minima 100-250ug; media 250-450ug; forte 450-800; molto forte 800ug+. La durata d'azione riportata varia dalle 8 alle 10 ore con comparsa dei sintomi dopo circa un'ora e picco massimale degli effetti a 3-4 ore (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=25C-NBOMe>).

Su un sito di informazione neozelandese (<http://www.stuff.co.nz/national/health/6562612/Legal-high-may-contain-illegal-ingredient>; ultimo accesso 19 luglio 2013) viene riportata una notizia datata 12 Marzo 2012 in merito alla commercializzazione di una nuova sostanza in Nuova Zelanda, chiamata Dime, ed avanzando l'ipotesi che potesse contenere molecole appartenenti alla famiglia delle 2C. Il sito TVNZ riferisce di un'operazione antidroga condotta ad Hamilton, in Nuova Zelanda, (<http://tvnz.co.nz/national-news/new-legal-isd-like-drug-under-investigation-4772881>; ultimo accesso 19 luglio 2013) in merito al sequestro di una nuova droga chiamata Dime. La droga, che causa effetti simile all'LSD e all'ecstasy, viene commercializzata online sotto forma di capsule contenenti polvere bianca. Il prodotto è stato importato dalla società "Vonk Ltd" dalla Polonia. Alcuni test di laboratorio, commissionati per conto del governo, avrebbero dimostrato che il Dime contiene la molecola 25C-NBOMe. La molecola risulta acquistabile presso alcuni siti Internet (<http://www.isomerism.org/phenethylamine/120-25c-nbome.html>; http://finechems.org/category.php?id_category=14; <http://chinarclab.com/it/10-grams-sample-pack/215-25c-nbome.html>; [610](http://www.rcsynchem.com/e_products/?3-18-</p>
</div>
<div data-bbox=)

1-25C-NBOME.html; <http://www.sell2any1.com/Classified/All-For-Sale-Health-Beauty-Products/Buy-25B-NBOME-25C-NBOME-25I-NBOME-25I-NBOME/>; ultimo accesso 18 luglio 2013).

Stato legale

La molecola 2C-C-NBOMe non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria, Lituania e Portogallo. La molecola è stata posta sotto controllo temporaneo (12 mesi) nel Regno Unito a partire dal 10 giugno 2013. Non è noto lo stato legale di questa molecola negli altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 2C-C-NBOMe. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

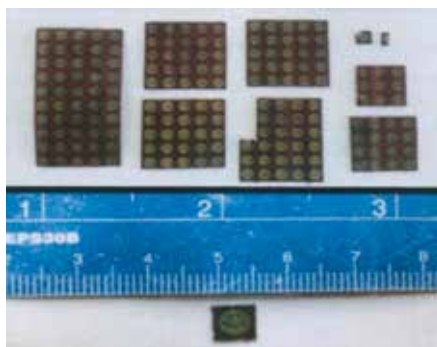


Figura 1: Immagine dei blotter art analizzati dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Vibo Valentia e dalla Sezione di Chimica Esplosivi ed infiammabili del R.I.S. di Parma, risultati contenere le molecole 2C-C-NBOMe e 25H-NBOMe (Fonte: Legione Carabinieri "Calabria" – Comando Provinciale di Vibo Valentia – Reparto Operativo – Nucleo Investigativo).



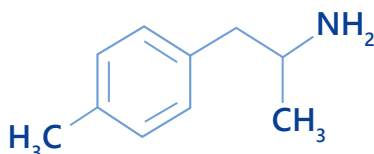
Figura 2: Immagine dei blotter sequestrati a Oslo ad ottobre 2012-(Fonte: Punto Focale Norvegese, 2013).

4-Metilamfetamina (4-MA)

Nome

4-metilamfetamina; (4-methylamphetamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{15}N$

Numero CAS

22683-78-9 / 41632-56-8 (sale cloridrato) / 50650-74-3 (sale solfato 2:1)

Nome IUPAC

1-(4-methylphenyl)propan-2-amine

Altri nomi

2-Amino-1-(4-methylphenyl)propane; 2-Amino-1-(p-methylphenyl)-propane; 1-(4-methylphenyl)-2-propylamine; 1-methyl-2-p-tolyl-ethylamine; 1-(p-tolyl)propan-2-amine; (+-)-alpha,4-dimethyl benzeneethanamine; 4-methylphenisopropylamine; p-methylamphetamine; alpha,4-dimethyl-, (+-)-benzeneethanamine; Aptrol; PAL-313; 4-MeA; p-TAP; PmeA

Peso molecolare

149.233 g/mol

Aspetto

Pasta gialla; polvere gialla; polvere bianca

Informazioni generali

La 4-MA è una molecola ad azione stimolante, analoga dell'amfetamina. E' stata studiata in passato come soppressore dell'appetito e come molecola in grado di indurre il rilascio dei neurotrasmettitori serotonina, norepinefrina e dopamina. Informazioni disponibili nei forum di consumatori indicano che la 4-MA potrebbe produrre effetti entactogeni oltre che stimolanti.

Vengono tuttavia riportate una certa variabilità nella tipologia di effetti sperimentati e una durata degli effetti di 2-4-ore. La modalità di assunzione riportata è quella inalatoria o orale.

EMCDDA, EDND database, 4-MA. 2013

In seguito alle numerose segnalazioni di casi di intossicazione acuta anche letali, correlati/bili all'assunzione di 4-metilamfetamina in Europa, il Consiglio Europeo ha richiesto una valutazione dei rischi connessi all'uso della molecola. Ciò ha portato alla pubblicazione nel novembre 2012 del Joint Report dell'Osservatorio Europeo e dell'Europol, e successivamente al documento sulla valutazione dei rischi legati alla molecola. Sulla base delle evidenze scientifiche emerse, con un comunicato stampa del 31 gennaio 2013 la Commissione ha proposto di vietare in tutta l'UE la "4-MA", chiedendo agli Stati membri di impedire la libera diffusione di questa droga in Europa assoggettandola a misure di controllo. La proposta della Commissione vieterebbe la produzione e l'immissione in commercio della 4-MA, assoggettandole a sanzioni penali in tutta l'Europa. Tale proposta è stata approvata il 7 marzo 2013 e pubblicata il 15 marzo 2013 sull'Official Journal of the European Union.

http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-75_it.htm; EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylamphetamine. EMCDDA, Lisbon, November 2012; <http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-reports/4-methylamphetamine>; Council Decision of 7 March 2013 on subjecting 4-methylamphetamine to control measures (2013/129/EU) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:072:0011:0012:en:PDF>

La 4-MA risulta circolare sul territorio europeo prevalentemente sotto forma di polvere, ma anche come pasta, liquido o compresse. Non ha impiego in medicina e non ci sono indicazioni di uso oltre a quello di ricerca o come standard analitico.

La 4-MA è stata identificata spesso in combinazione con amfetamina e/o caffeina e sembra essere venduta nell'ambito del mercato illecito delle amfetamine.

Sono disponibili scarse informazioni sulle modalità di assunzione, che suggeriscono comunque un uso orale, nasale, per iniezione intramuscolare. Le dosi sarebbero nel range di 10-300 mg.

EMCDDA. Risk Assessment Report on the new psychoactive substance 4-methylamphetamine. 2012.

Farmacologia e Tossicologia

La 4-MA (chiamata anche PAL-313) è una molecola che appartiene alla famiglia delle fenetilammine e mostra attività in vitro nel rilascio di dopamina (DA), di norepinefrina (NE) e di 5-idrossitriptamina (serotonina) (5-HT). La potenza sul 5-HT è pari ad una EC(50)= 53.4 nM, su DA EC(50)= 44.1 nM, su NE EC(50)= 22.2 nM.

Wee S, Anderson KG, Baumann MH, Rothman RB, Blough BE, Woolverton WL. Relationship between the serotonergic activity and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 May;313(2):848-54.

Effetti

La 4-MA è stata studiata come agente anoressizzante per la riduzione del peso corporeo.

Gelvin EP, McGavack TH (1952) 2-Amino-1-(p-methylphenyl)-propane (aptrol) as an anorexigenic agent in weight reduction. *N Y State J Med.* 15; 52(2):223-226.

Il corrispondente sale solfato della 4-MA (2-amino-1-(p-metilfenil)-propano, Aptrol sulfate) ha una TDL orale nell'uomo pari a 1,5 mg/kg. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 100, Pg. 298, 1950.

Tutti e tre gli isomeri della monometilamfetamina sono stati studiati sull'uomo. Gli isomeri orto e meta ovvero, la 2-metil- e la 3-metil-amfetamina hanno un debole effetto anoressizzante. A dosi orali fino a 150 mg sono stati osservati effetti stimolanti quali loquacità e perdita di appetito. L'isomero para (la 4-metilamfetamina o Aptrol) è più potente. A dose orale nell'uomo pari a 75 mg si verifica una chiara stimolazione adrenergica. Ad una dose doppia, si sono evidenziati segni di leggera tossicità come salivazione, tosse e vomito.

PiHKAL: A Chemical Love Story, by Alexander & Ann Shulgin.

Una dose orale di 4-MA pari a 1.0 mg/Kg nell'uomo produce piccole variazioni della pressione arteriosa, leggera anoressia e non determina stimolazione del sistema nervoso centrale; altri derivati metilici hanno effetti minimi a queste dosi. A 1,5 mg/Kg l'effetto anoressizzante della 4-MA diventa più marcato, più duraturo ed è accompagnato da sudorazione. A 2,0 mg/Kg l'effetto anoressizzante della 4-MA diventa pesante e prolungato, ed è accompagnato da salivazione, nausea e vomito.

Marsh, D.F. and Herring, D.A., (1950), The pharmacological activity of the ring methyl substituted phenisopropylamines, *JPET*, November 1950 vol. 100 no. 3, 298-308 <http://jpet.aspetjournals.org/content/100/3/298.abstract>

Un uomo di 40 anni, utilizzatore abituale da diversi anni di amfetamine illecite (assunte per via intranasale), è stato ricoverato in ospedale con segni di massiva sovrastimolazione adrenergica subito dopo aver inalato materiale acquistato come amfetamina. La somministrazione del betabloccante practololo ha prodotto un aumento della pressione arteriosa. Dopo la dimissione dall'ospedale, l'uomo ha sofferto di disturbi di ansia debilitanti per diverse settimane. L'analisi di un campione del materiale assunto ha mostrato la presenza di p-metilamfetamina e N, p-dimetilamfetamina.

Bal TS, Gutteridge DR, Johnson B, Forrest AR. Adverse effects of the use of unusual phenethylamine compounds sold as illicit amphetamine. *Med Sci Law.* 1989 Jul;29(3):186-8.

Attraverso uno studio di microdialisi in vivo su ratto sono stati valutati gli effetti prodotti da alcune amfetamine che inducono il rilascio di dopamina e serotonina extracellulare nel nucleus accumbens, misurando alcuni parametri quali la locomozione e i movimenti ripetitivi.

Nello studio sono state somministrate meta e para fluoroamfetamina e meta e paramfetamina che hanno potenze in termini di rilascio di dopamina simili mentre si differenziano riguardo al rilascio di serotonina, con la 4-metilamfetamina che risulta essere la più potente. Dai risultati osservati dopo somministrazione dei quattro analoghi è emerso che la 4-metilamfetamina era la meno potente nell'aumentare l'attività locomotoria e che dunque la diminuzione degli effetti stimolanti sarebbe attribuibile alla componente serotoninergica di questa molecola.

Baumann MH, Clark RD, Woolverton WL, Wee S, Blough BE, Rothman RB. In vivo effects of amphetamine analogs reveal evidence for serotonergic inhibition of mesolimbic dopamine transmission in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 Apr;337(1):218-25. doi: 10.1124/jpet.110.176271. Epub 2011 Jan 12.

Lo studio confronta l'effetto della (+)-amfetamina e di tre analoghi, PAL-287, PAL-313 e PAL-353 sull'alimentazione e la locomozione nei ratti. Ognuno di questi analoghi ha un potente effetto nel rilasciare norepinefrina e dopamina, ma ha attività differenziata nel rilasciare serotonina (PAL-287>PAL-313>amfetamina>PAL-353). I ratti sono stati testati con dosi di ogni sostanza pari a 2, 4, 8, o 16 micromol/kg, i.p., somministrate in concentrazioni equimolari. PAL-353, un analogo con minima capacità di rilasciare serotonina, stimola marcatamente la locomozione a 2, 4, 8 and 16 micromol/kg, come fa anche l'amfetamina, a differenza del PAL-287 e PAL-313. Per quanto riguarda invece la diminuzione del consumo di cibo, tutti e quattro i composti esercitano effetti simili. I risultati suggeriscono che la diversa attività sul rilascio di serotonina ha un effetto sull'attività locomotoria ma non sull'ipofagia indotta da queste sostanze.

Wellman PJ, Davis KW, Clifford PS, Rothman RB, Blough BE. Changes in feeding and locomotion induced by amphetamine analogs in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Mar 1;100(3):234-9.

PAL-313, che ha una selettività relativamente bassa nel rilascio di dopamina rispetto alla serotonina, aumenta i livelli di dopamina ma non induce effetti comportamentali stimolanti in uno studio su modello animale (scimmia). I risultati dimostrano che un aumento dell'attività serotoninergica attenua il rilascio di dopamina e gli effetti comportamentali mediati dalla dopamina. Questi risultati suggeriscono che PAL-313 e altri composti simili potrebbero essere di interesse nel trattamento dell'abuso di psicostimolanti.

Kimmel HL, Manvich DF, Blough BE, Negus SS, Howell LL. Behavioral and neurochemical effects of amphetamine analogs that release monoamines in the squirrel monkey. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009 Dec;94(2):278-84.

A partire dal 2010 ad oggi, l'Osservatorio Europeo ha registrato attraverso i Punti Focali di Belgio, Danimarca, Olanda e Regno Unito, 20 casi di decesso correlati/bili al consumo di 4-MA e casi di intossicazione acuta. Di seguito si riportano le informazioni disponibili su alcuni dei decessi segnalati attraverso l'OEDT (vedi anche Prot. EWS 225/12 del 19/06/2012):

I primi due casi di decesso correlabili all'assunzione di 4-MA sono stati segnalati attraverso l'OEDT dal Punto Focale del Regno Unito:

- a. Il primo decesso era avvenuto ad ottobre 2010. Si trattava di un maschio di 33 anni tornato a casa dal lavoro con sintomi di tipo influenzale. Le analisi condotte su campione ematico avevano rilevato la presenza di 3,49 ng/mL di 4-metilamfetamina,

16,5 ng/mL di amfetamina e cannabis. Non erano presenti altre droghe né alcol.

- b. Il secondo decesso era avvenuto a maggio 2011. Si trattava di un maschio di 22 anni che riferiva di aver assunto ecstasy e cocaina/"MCat" la notte precedente: il soggetto si era presentato al pronto soccorso con febbre, tremori, agitazione. Le analisi condotte su campione ematico avevano riscontrato la presenza di 3,77 ng/mL di 4-metilamfetamina, di catinoni sintetici non meglio identificati e di 27 mg/dL di etanolo.

Ad agosto 2011 altri due decessi sono stati registrati in Belgio, uno a Lommel e l'altro a Zottegem. Le analisi condotte su campione ematico del primo soggetto hanno rilevato la presenza di 1200 ng/mL di 4-metilamfetamina, 715 ng/mL di amfetamina, cannabis in tracce. Nel secondo caso di decesso, è stato possibile rilevare analiticamente nel sangue 1980 ng/mL di 4-metilamfetamina, 1070 ng/mL di amfetamina, 2,4 ng/mL di THC e 230 ng/mL di MDMA. A Lommel e a Herzele si sono inoltre verificati 2 casi di intossicazione acuta; nel primo caso i risultati analitici su siero hanno evidenziato 120 ng/mL di 4-metilamfetamina, sildenafil.

A settembre 2011 sempre in Belgio, è stato registrato un decesso a Dendermonde. I risultati analitici su campione ematico hanno rilevato 1450 ng/mL di 4-metilamfetamina, 750 ng/mL di amfetamina, olanzapina. E' stato inoltre registrato un caso di intossicazione acuta ad Antwerpen: lo screening su urine è risultato positivo per amfetamine; analisi più approfondite in GC/NPDF e MS hanno rilevato la presenza anche di 4-metilamfetamina.

A gennaio 2012, il Punto Focale del Regno Unito ha segnalato all'OEDT il decesso di una giovane donna correlabile all'assunzione di 4-MA. Veniva riportato che prima del decesso la donna avrebbe fatto uso anche di ketamina e amfetamina: le analisi dei campioni post-mortem non hanno rilevato tali sostanze, mentre sono state identificate 4-metilamfetamina (5,8 mg/L) e piccole quantità di etanolo (19 mg/dL).

Ad aprile 2012 l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze ha trasmesso una segnalazione del Punto Focale Belga in cui si riportano 2 decessi correlabili all'assunzione di 4-metilamfetamina (4-MA), il primo registrato ad Antwerp ed il secondo a Chemphar avvenuti nel mese di marzo 2012.

Sempre nel mese di aprile 2012 l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze ha trasmesso una segnalazione dell'Istituto Forense olandese al Punto Focale relativa a 4 decessi correlati all'assunzione di 4-metilamfetamina (4-MA) verificatisi nel 2011. La 4-MA è risultata essere la causa diretta del decesso di 3 dei 4 soggetti (Prot. EWS 225/12 del 19/06/2012);

3 casi di intossicazione, uno dei quali ad esito letale, erano stati registrati nel Regno Unito nel mese di aprile 2012:

- a. Il caso letale ha riguardato una ragazza di 16 anni deceduta in ospedale dopo aver ingerito una sostanza pastosa gialla contenuta in una cartina (modalità di assunzione definita "bombing").
- b. Le analisi effettuate su campioni ematici prelevati ante- e post-mortem, hanno evidenziato livelli amfetaminici più elevati nei campioni post-mortem. Nello specifico è stata rilevata 4-metilamfetamina a una concentrazione di 1,6 mg/L ante-mortem e di 2,6 mg/L post-mortem. Ciò può essere dovuto a redistribuzione della sostanza post-mortem correlata alla specifica modalità di ingestione.
- c. Le analisi eseguite su campione della sostanza dall'LGC Forense hanno rilevato 4-metilamfetamina e meno dell'1% di amfetamina.
- d. Il secondo caso ha riguardato l'intossicazione di un uomo di 20 anni. Dalle analisi eseguite su campioni ematici alcune ore dopo il consumo, è emersa la presenza di 4-metilamfetamina a una concentrazione di 0,13 mg/L; nelle urine è stato riscontrato anche mefedrone.
- e. Il terzo caso ha riguardato l'intossicazione acuta di un soggetto di 23 anni. Le analisi sui campioni ematici hanno rilevato amfetamina e 4-metilamfetamina pari a 0,23 mg/L.

Nel Regno Unito nel mese di luglio 2012 un uomo di 43 anni è deceduto in ospedale poco dopo esser stato soccorso per stato doloroso acuto. Oltre alla presenza di amfetamine nel sangue e nelle urine in queste ultime sono stati rilevati anche 4-metilamfetamina e cannabinoidi.

Nel Regno Unito nel mese di luglio 2012 un uomo di 38 anni è stato trovato gravemente ipoteso all'interno della propria abitazione. All'anamnesi riportava emicrania e depressione. Dalle analisi sono stati riscontrati 4-metilamfetamina sia nel sangue (1,5 mg/L) che nelle urine; amfetamina e paracetamolo, sia nel sangue che nelle urine.

Nel mese di luglio 2012 il Punto Focale Belga ha segnalato tramite l'OEDT il decesso di un uomo di 32 anni. Dalle analisi sui campioni ematici sono state riscontrate alte concentrazioni di amfetamina; la 4-metilamfetamina è risultata negativa. Le urine sono risultate positive ad entrambe (dato confermato mediante GC/NPD).

Nel mese di dicembre 2012 il Punto Focale Belga ha segnalato all'OEDT il decesso di un uomo di 32 anni avvenuto nel mese di settembre 2012 a Aalst (Oost-Vlaanderen) in Belgio, in seguito al consumo di una polvere dal nome gergale di "speed". Le analisi effettuate sulla polvere hanno rilevato la presenza di caffeina, amfetamina e 4-metilamfetamina. Non sono disponibili dati quantitativi.

EMCDDA, EDND database, 4-MA. 2013.

Nel documento di Risk assessment per la 4-metilamfetamina, vengono descritti altri casi di intossicazione letale registrati in Danimarca (1 caso, dicembre 2010) e Olanda (2 casi, 2012):

- nel mese di dicembre in Danimarca è stato registrato il decesso di un uomo di 27 anni. Dalle analisi tossicologiche è stata identificata la molecola metilamfetamina, considerata la causa del decesso in quanto rilevata ad una concentrazione letale. Per scarsità di informazioni non è stato possibile sapere in quale tipo di campione biologico sia stata identificata la molecola, la sua concentrazione e la sua completa caratterizzazione (non è stato possibile distinguere tra 2, 3, 4-MA). Sono stati rilevati inoltre amfetamina, morfina, metadone, THC e metaclorofenilpiperazina (mCPP): non si conoscono le rispettive concentrazioni, ma sono state segnalate per essere rappresentative di soggetti che fanno un largo uso di queste sostanze;
- nel 2012 sono stati registrati in Olanda 2 ulteriori casi di decesso: nel primo sono stati rilevati 4-metilamfetamina ad una concentrazione pari a 0,5 mg/L ed amfetamina pari a 0,6 mg/L; nel secondo caso sono state rilevate entrambe ma non sono note le rispettive concentrazioni.

EMCDDA. Risk Assessment Report on the new psychoactive substance 4-methylamphetamine. 2012.

Metabolismo

L'articolo riporta un metodo analitico gascromatografico per l'identificazione simultanea di metamfetamine e suoi metaboliti nel plasma e nelle urine umane utilizzando degli analoghi strutturali come standard interni, quali la p-metilmetamfetamina e la p-metilamfetamina.

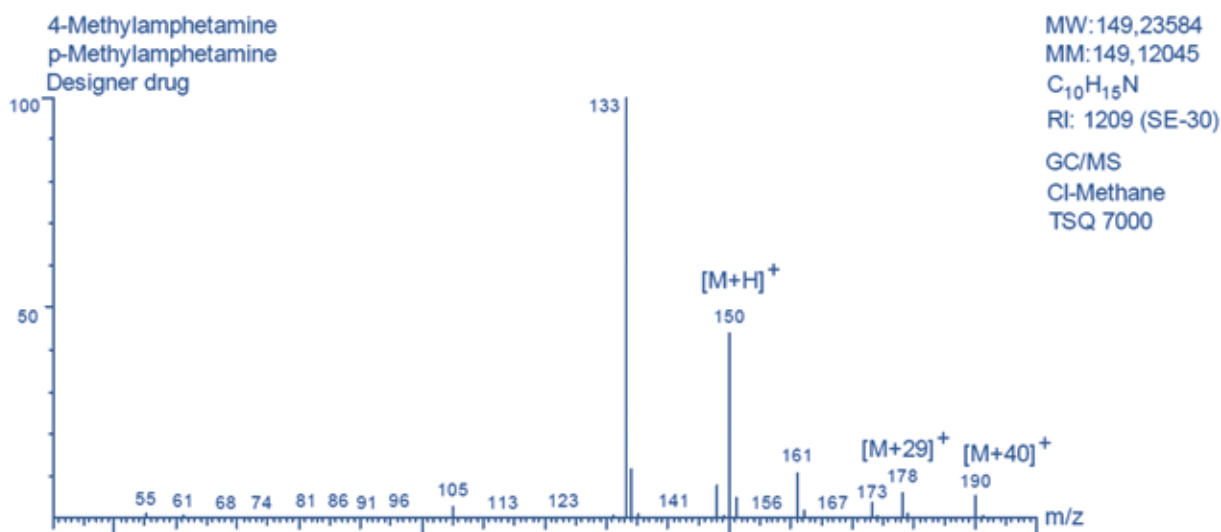
Jacob P 3rd, Tisdale EC, Panganiban K, Cannon D, Zabel K, Mendelson JE, Jones RT. Gas chromatographic determination of methamphetamine and its metabolite amphetamine in human plasma and urine following conversion to N-propyl derivatives. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1995 Feb 17;664(2):449-57.

Il lento metabolismo della 4-MA e le sue proprietà inibitorie delle MAO potrebbe contribuire alla tossicità della molecola.

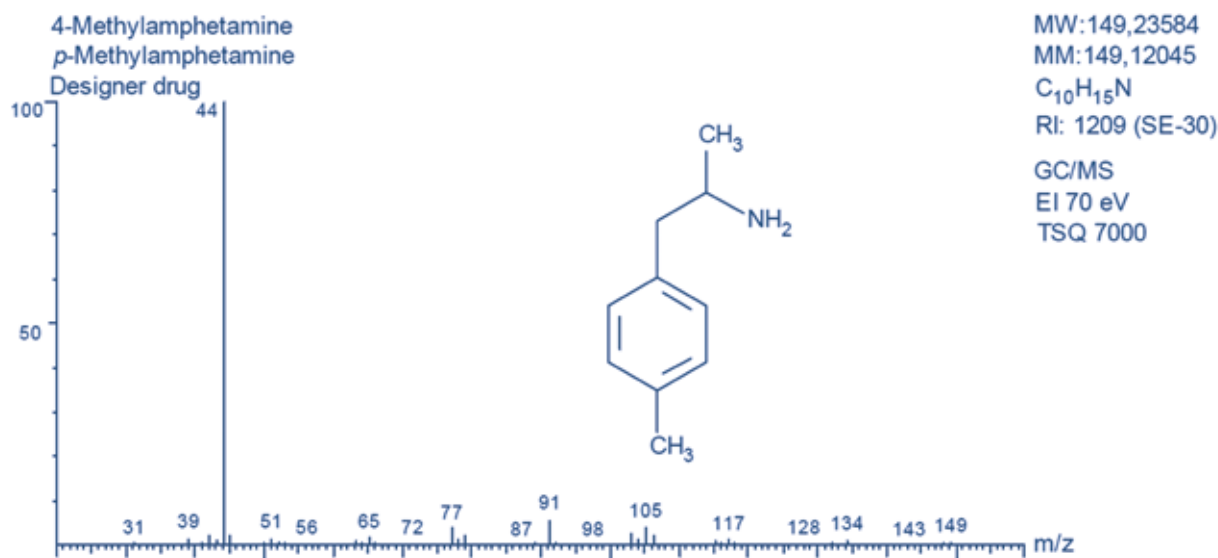
Blanckaert P, van Amsterdam J, Brunt T, van den Berg J, Van Durme F, Maudens K, van Bussel J. 4-Methyl-amphetamine: a health threat for recreational amphetamine users. *J Psychopharmacol.* 2013 Sep;27(9):817-22. doi: 10.1177/0269881113487950. Epub 2013 Jun 19.

Caratterizzazione analitica

Nel 2010 la 4-MA è stata identificata in una miscela contenente amfetamina. La struttura è stata determinata attraverso analisi GC-MS dopo ionizzazione elettronica (EI) e ionizzazione chimica (CI) con gas metano come reagente, spettrometria EI-MS/MS con argon come gas di collisione e per spettroscopia NMR. Di seguito si riporta lo spettro di massa (CI) della molecola 4-MA:

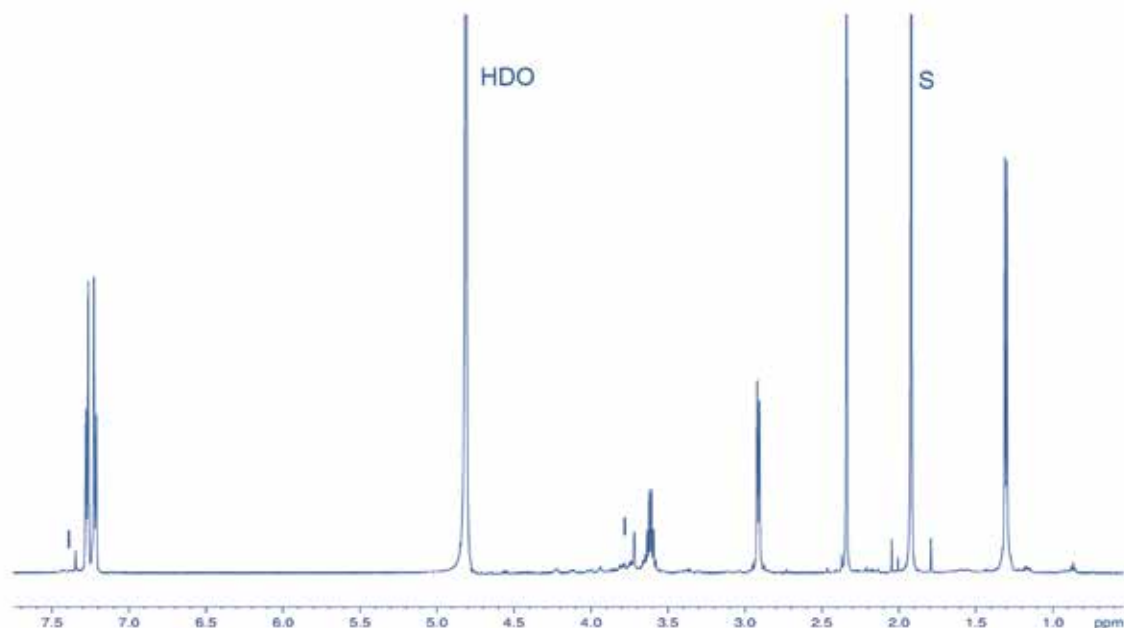


Di seguito si riporta lo spettro di massa (EI) della molecola 4-MA:



Fonte: Folker Westphal, Thomas Schäfer, Lothar Zechlin, Stefanie Stoll. Identification of 4-Methylamphetamine in a seized Amphetamine Mixture. *Toxichem Krimtech* 2011;78(Special Issue):306. (L'articolo completo è disponibile all'indirizzo: <http://www.gtfc.org/cms/images/stories/media/tb/tb2011/westphal3.pdf>).

Di seguito si riporta lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della molecola 4-MA dopo purificazione, S = standard (acetato di sodio), I = Impurezza):

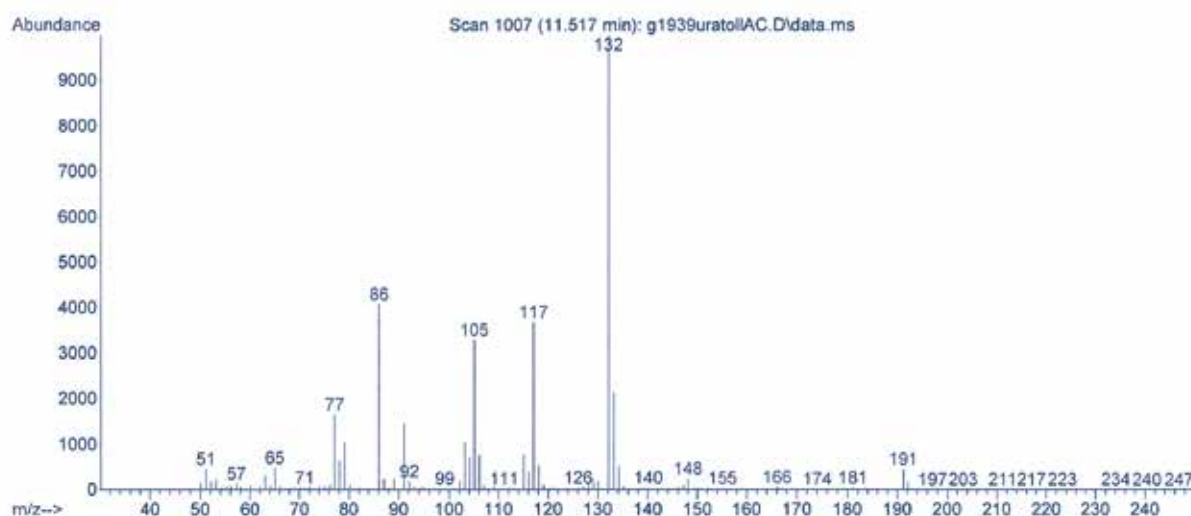


Di seguito si riporta l'assegnazione dei segnali NMR della 4-MA:

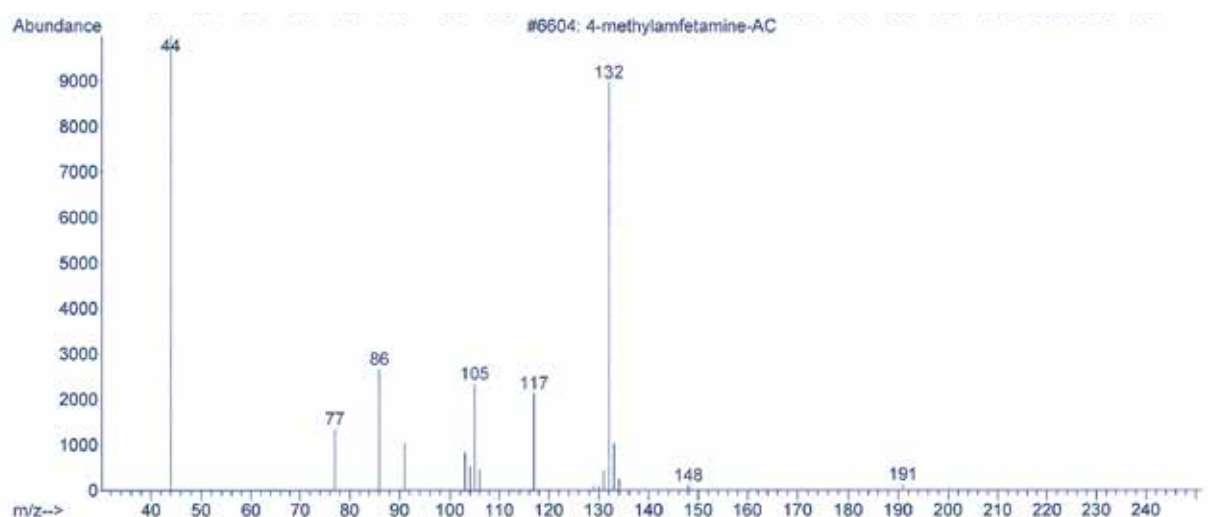
	Atom	δ [ppm]	Atom	δ [ppm]
	H-2/2'	7.22 (d, $^3J_{2,3} = 7.8$ Hz)	C-1	136.0
	H-3/3'	7.27 (d, $^3J_{3,2} = 7.8$ Hz)	C-2	132.3
	H-5	2.34 (s)	C-3	132.5
	H-6	2.91 (d, $^3J_{6,7} = 7.2$ Hz)	C-4	140.4
	H-7	3.61 (tq, $^3J_{7,6} = 7.2$ Hz, $^3J_{7,8} = 6.6$ Hz)	C-5	22.9
	H-8	1.30 (d, $^3J_{8,7} = 6.6$ Hz)	C-6	42.5
			C-7	52.0
			C-8	20.3

Fonte: Folker Westphal, Thomas Schäfer, Lothar Zechlin, Stefanie Stoll. Identification of 4-Methylamphetamine in a seized Amphetamine Mixture. *Toxichem Krimtech* 2011;78(Special Issue):306. (L'articolo completo è disponibile all'indirizzo: <http://www.gtfc.org/cms/images/stories/media/tb/tb2011/westphal3.pdf>).

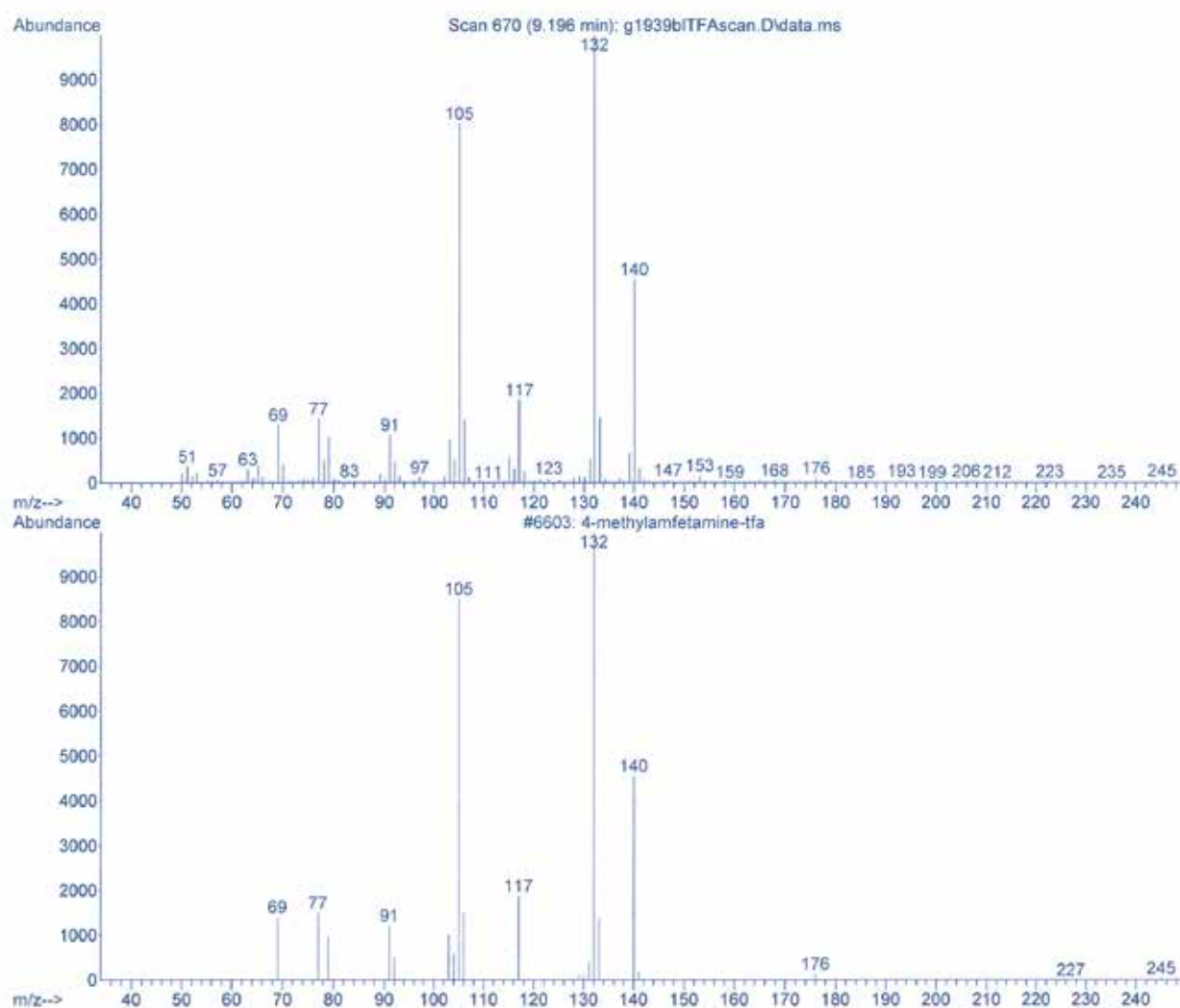
Di seguito si riporta lo spettro di massa (a 11,517min) ottenuto in GC-MS, di un estratto acetilato delle urine di un soggetto deceduto, confrontato con lo spettro della 4-MA acetilata. Dati forniti dal Punto Focale Belga.



Fonte: University of Antwerp, attraverso il Punto Focale Belga.



Di seguito si riporta lo spettro di massa (a 9,196 min) ottenuto in GC-MS di un estratto di sangue trattato con TFA di un soggetto deceduto, confrontato con lo spettro di riferimento del derivato con TFA della 4-MA acetilata. Dati forniti dal Punto Focale Belga:



Fonte: University of Antwerp, attraverso il Punto Focale Belga.

La 4-MA reagisce positivamente al reagente di Marquis (da arancione a rosso); al reagente Mecke (giallo); al reagente Mandelin (marrone); non si osserva reazione colorimetrica al test del nitroprussiato.

EMCDDA. Risk Assessment Report on the new psychoactive substance 4-methylamphetamine. 2012.

Un recente articolo riporta la separazione e caratterizzazione dei 3 isomeri (2-, 3-, 4-) della metilmetamfetamina e della metilamfetamina con tecnica GC-MS e GC-IRD.

Davis S, Blakey K, Rands-Trevor K. GC-MS and GC-IRD analysis of 2-, 3- and 4-methylmethamphetamine and 2-, 3- and 4-methylamphetamine. Forensic Sci Int. 2012 Mar 1. [Epub ahead of print].

La separazione e caratterizzazione della metilamfetamina è riportata anche con tecnica GC/IR/MS.

Soine, W. H., Duncan, W., Lambert, R., Middleberg, R., Finley, H., and O'Neil, D. J. 1992. Differentiation of side chain isomers of ring-substituted amphetamines using Gas Chromatography/Infrared/Mass Spectrometry (GC/IR/MS). Journal of Forensic Sciences. 37(2) pp. 513-527.

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum vengono riportate alcune informazioni in merito alla molecola 4-MA, la quale risulta essere molto diffusa in Russia e Ucraina, ed essere una droga dagli effetti spiacevoli che durano circa 4 ore. Effetti indesiderati che durano a lungo includono insonnia e disturbi dell'umore; assunzioni ripetute causano disturbi della memoria e hanno forti effetti neurotossici (profonda depressione paragonabile a quella percepita dopo un pesante uso di cocaina), oltre a poter causare danni al sistema cardiaco (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=71790>; ultimo accesso 28 agosto 2013). Viene riportato che può indurre sensazioni di angoscia e isteria che si alternano a sensazioni di euforia ed empatia con il mondo, mentre che altri consumatori non sentono effetti. Viene infatti riportato che gli effetti sono generalmente molto variabili da soggetto a soggetto rispetto a quelli dell'MDMA (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=71790>; ultimo accesso 28 agosto 2013).

Sul sito Blueigth un utente riporta di aver fatto uso della molecola in dosi da 50 a 100 mg. Gli effetti erano simili all'MDMA, con allucinazioni ed una forte euforia; nella descrizione indica che "l'ho anche provata per via intranasale in piccole dosi, 5-15 mg [...] Il giorno successivo al consumo è già accaduto che alcune persone siano state ritrovate senza vestiti, completamente stordite dall'uso della 4-MA associata al consumo di alcol" (<http://bluelight.ru/vb/showthread.php?p=7811745>, ultimo accesso 28 agosto 2013).

Stato legale

La molecola 4-metilamfetamina risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 24 ottobre 2012 (12A11823) (G.U. n. 264 dell' 12 novembre 2012).

La molecola risulta posta sotto controllo in Austria, Belgio, Croazia, Cipro, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Olanda, Portogallo e Regno Unito. Non risulta posta sotto controllo in Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Grecia, Lettonia, Lussemburgo, Norvegia, Polonia, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia, Turchia.

EMCDDA, EDND database, 4-MA. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



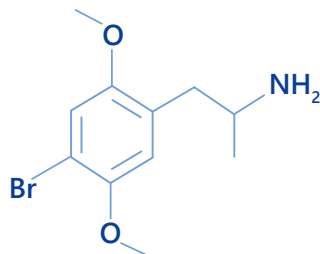
Figura 1: Immagini del reperto sequestrato dalla Polizia Locale della città di Flanders, in Belgio. (Fonte: Punto Focale Belga) (Prot. EWS 61/09 del 18/11/2009).

2,5-Dimetossi-4-bromoamfetamina (DOB)

Nome

2,5-dimetossi-4-bromoamfetamina; (2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{11}H_{16}BrNO_2$

Numero CAS

64638-07-9

Nome IUPAC

1-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine

Altri nomi

2,5-Dimethoxy-4-bromoamphetamine; brolamfetamine, 4-Bromo-2,5-dimethoxyamphetamine, 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyli-sopropylamine; (\pm)-1-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane; (\pm)-4-Bromo-2,5-dimethoxy- α -methylphenethylamine; 1-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine; 4-bromo-2,5-dimethoxy- α -methyl-benzeneethanamine; 2-(4-Bromo-2,5-dimethoxy-phenyl)-1-methyl-ethylamine; 1-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane; 2-(2-Methoxy-Phenyl)-1-Methyl-Ethylamine; DOB-4; 4-Bromo-DMA; DOB

Peso molecolare

274.154 g/mol

Aspetto

Non disponibile (probabilmente polvere bianca)

Informazioni generali

La molecola DOB ha attività psichedelica ed è un analogo bromurato della 2,5-dimetossiamfetamina (presenza di un atomo di bromo in posizione 4). La DOB è inoltre analogo del DOC (2,5-dimetossi-cloroamfetamina), dalla quale differisce per la presenza del bromo al posto del cloro in posizione 4.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, DOB cloridrato risulta solubile a circa 5 mg/mL in etanolo e in DMSO e a circa 10 mg/mL in DMF. Vengono riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 206 e 297 nm. Inoltre si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11142>; <https://www.caymanchem.com/pdfs/11142.pdf>

Un articolo descrive il trend relativo all'abuso di fenetilammine (appartenenti alla serie 2C), indicando come alcune droghe, tra le quali la DOB, risultino occasionalmente, ripresentarsi sul mercato.

de Boer D., Bosman I. A new trend in drugs-of-abuse; the 2C-series of phenethylamine designer drugs. *Pharm World Sci.* 2004. 26: pp 110-113. <http://bitnest.ca/Rhodium/pdf/forensic/2c-pea.designer.drugs.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

La DOB è una molecola psicotropa ad azione agonista parziale sui recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Uno studio delle attività in vitro (binding, umano) di 17 fenilisopropilammine, inclusa la DOB, ha evidenziato per questa molecola un'affinità per il recettore 5-HT_{2A} superiore rispetto agli altri 2 sottotipi, nello specifico sono stati misurati valori di K_i pari a 0.6 \pm 0.1 nM per il recettore 5-HT_{2A}; 26.9 \pm 4.6 nM per il 5-HT_{2B} e 1.3 \pm 0.2 nM per il 5-HT_{2C}.

Nelson D.L., Lucaites V.L., Wainscott D.B., Glennon R.A. Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities at cloned human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors. 1999, 359: pp 1-6.

Lo studio presenta la sintesi enantiospecifica e la valutazione farmacologica di una serie di molecole semirigide, analoghe alla molecola flessibile DOB. E' stata valutata l'affinità di queste molecole a livello dei recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Gli enantiomeri hanno mostrato una modesta stereoselettività a livello dei due recettori. In questo studio per la molecola DOB vengono riportate K_i in esperimenti di binding competitivi con radioligando, pari a 2.2 nM per il recettore 5-HT_{2A} e 2.8 nM per il recettore 5-HT_{2C}.

Chambers J.J., Kurrasch-Orbaugh D.M., Parker M.A., Nichols D.E. *Enantiospecific synthesis and pharmacological evaluation of a series of super-potent, conformationally restricted 5-HT(2A/2C) receptor agonists*. J. Med Chem. 2001. 44: pp 1003-1010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11300881>

Effetti

In letteratura sono stati descritti i casi di due soggetti di genere maschile (28 anni, peso corporeo pari a 113 Kg e 29 anni peso corporeo pari a 65 Kg) che hanno manifestato una rapida insorgenza di intense allucinazioni seguite da vomito e perdita di coscienza 15 minuti dopo aver assunto insieme per via orale, una sostanza non nota (polvere bianca), descritta come "nuovo allucinogeno LSD-like". I soggetti sono stati ricoverati in stato comatoso. Il primo soggetto durante la degenza ha presentato gravi convulsioni, è stato trattato mediante sedativi ed è sopravvissuto all'evento. Il secondo soggetto è stato ricoverato in coma profondo, non responsivo al dolore, con convulsioni e acidosi metabolica (pH 6.6) ed è deceduto 6 giorni dopo il ricovero. Campioni gastrici, campioni di sangue e di urine erano stati prelevati all'ingresso in pronto soccorso per le analisi tossicologiche. Oltre alla presenza di cannabinoidi in entrambi i soggetti, e di cocaina nel primo soggetto, l'analisi GC-MS dei campioni gastrici e di urine di entrambi i soggetti, ha rilevato la presenza di DOB, confermata da analisi GC-MS del derivato acetilato. L'analisi quantitativa ha identificato concentrazioni di DOB nel siero pari a 13 ng/ml nel primo paziente e 19 ng/ml nel secondo paziente.

Balíková M. "Nonfatal and fatal DOB (2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine) overdose". Forensic Sci Int. 2005. 153: pp :85-91.

Metabolismo

Lo studio descrive i processi metabolici delle diverse molecole appartenenti alla classe delle 2,5-dimetossianfetamine, inclusa la molecola DOB. Questo gruppo di analoghi strutturali vengono metabolizzati principalmente mediante O-demetilazione dei metossili e deaminazione seguita dalla riduzione al corrispondente alcol. Ulteriori processi metabolici sono rappresentati dalla idrossilazione della catena laterale. Le reazioni di Fase II sono rappresentate invece, da una parziale glucuronidazione e solfatazione. Inoltre, studi in vitro, hanno identificato l'isoforma CYP2D6 come l'unica coinvolta nei processi metabolici delle 2,5-dimetossianfetamine.

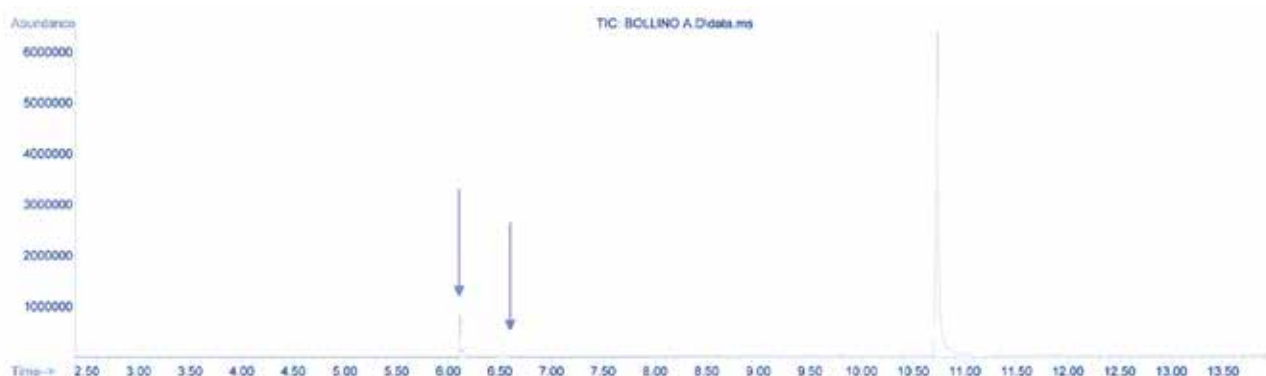
Ewald, A.H. *The 2,5-Dimethoxyamphetamines - A new class of designer drugs*. Ph. D. Thesis, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany, 2008.

La DOB risulta metabolizzata mediante processi di O-demetilazione, seguita da deaminazione ossidativa al corrispondente chetone nonché un processo di deaminazione, seguita dalla riduzione al corrispondente alcol. Altri processi metabolici sono rappresentati dalla O,O-bisdemetilazione o dalla idrossilazione della catena laterale seguita dalla O-demetilazione e deaminazione al corrispondente alcol. Tutti i metaboliti escreti con gruppo idrossilico sono stati identificati in forma coniugata. La procedura di caratterizzazione analitica dei metaboliti è stata descritta nel ratto, con identificazione dei metaboliti in campioni di urine mediante GC-MS full scan dopo idrolisi acida, estrazione liquido-liquido e acetilazione assistita da microonde.

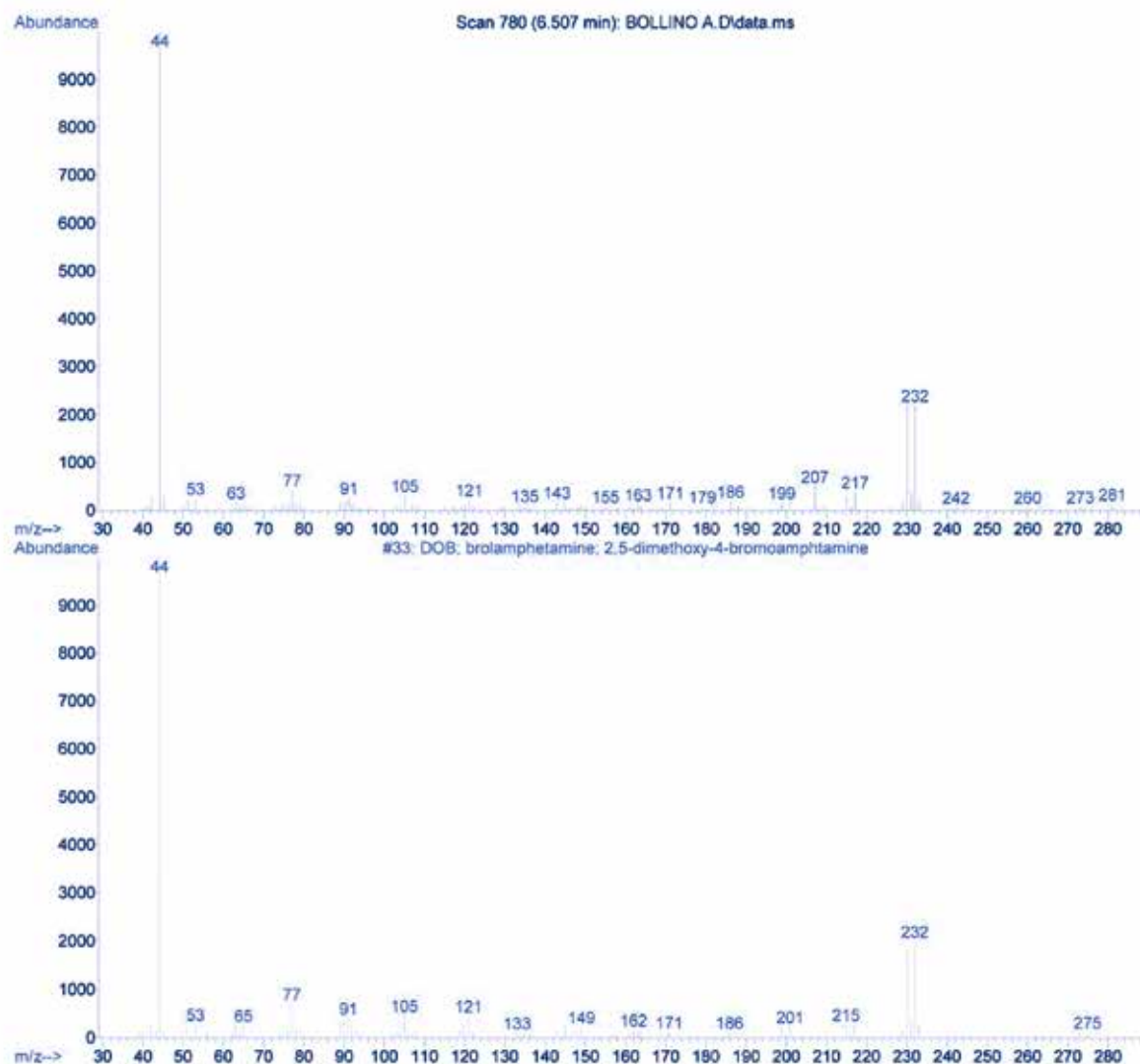
Ewald A.H., Fritsch G., Bork W.-R., Maurer H. H. *Designer drugs 2,5-dimethoxy-4-bromo-amphetamine (DOB) and 2,5-dimethoxy-4-bromo-methamphetamine (MDOB): studies on their metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques*. J. Mass Spectrom. 2006; 41: pp 487-498.

Caratterizzazione analitica

La molecola DOB è stata rilevata in tamponcini di carta assorbente sequestrati in Italia dalle forze dell'ordine nel 2013 e nei quali è stata riscontrata anche la molecola DOC. Di seguito viene riportato il cromatogramma (la freccia di colore verde indica il picco della DOC, la freccia di colore rosso il picco della DOB), lo spettro di massa della molecola DOB e il riconoscimento del 2,5-dimetossi-4-bromo amfetamina con libreria ENFSI 2012:



Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica Divisione IV – Sezione Indagini sulle Droghe d'abuso.



Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica Divisione IV – Sezione Indagini sulle Droghe d'abuso.

Lo studio riporta una procedura di analisi per identificare amfetamine psichedeliche mediante tecniche generalmente in uso presso i laboratori di tossicologia forense. Tra i 10 analiti presi in considerazione è inclusa anche la DOB. L'analisi è stata effettuata mediante gas cromatografia accoppiata a spettrometria di massa. Per la molecola DOB vengono portati picchi di frammentazione a valori m/z pari a 232.0; 216.9 (17); 77.1 (44) e 44 come picco base. Il limite di rilevabilità per tutti gli analiti era tra i 2 e i 10 ng/ml, e il limite di quantificazione pari o inferiore a 10 ng/ml. Le curve di calibrazione sono state ottenute usando mescalina-d9 raggiungendo la linearità ad una concentrazione di 1500 ng/ml.

Kerrigan S., Banuelos S., Perrella L., Hardy B. Simultaneous detection of ten psychedelic phenethylamines in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2011 Sep;35(7):459-69. <http://jat.oxfordjournals.org/content/35/7/459.long>

Un altro studio descrive un metodo di screening in LC-MS/MS di 31 nuove molecole di natura sintetica, tra cui la DOB.

Wohlfarth A., Weinmann W., Dresen S. LC-MS/MS screening method for designer amphetamines, tryptamines, and piperazines in serum. *Anal Bioanal Chem.* 2010. 396: pp 2403-2414. doi: 10.1007/s00216-009-3394-4.

Disponibile in dvd

Cromatogramma di una miscela contenente la molecola DOC (picco A), DOB (picco B) e DOI (picco C) riscontrate nel 2007 in Svezia, e spettro di massa della molecola DOB (Fonte: "Analytical profiles of the hallucinogenic amphetamines DOB, DOC and DOI", Susannah Kenyon, John Ramsey, 7th March 2007).

Informazioni da Internet

Sul sito Erowid vengono riportate informazioni sulla sintesi chimica, dosi (1.0-3.0 mg) e durata degli effetti (18-30 ore) per la molecola DOB, informazioni che fanno riferimento alla pubblicazione Pihkal (entry #62) (http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal062.shtml; ultimo accesso 29 agosto 2013). Nel sito Erowid vengono riportate inoltre, informazioni su dosi di assunzione (orale) della molecola ed effetti prodotti: 0.2 mg effetto minimo; 0.2-0.75 mg, leggero; 1.75-2.5 mg, forte; 2.5-3.5 mg, molto forte (<http://www.erowid.org>).

erowid.org/chemicals/dob/dob_dose.shtml; ultimo accesso 29 agosto 2013). Infine, su un forum di consumatori, vengono riportate alcune esperienze di consumo della molecola DOB e che la molecola può interagire con farmaci gli IMAO e che può dare cross-tolleranza con l'alcol (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=3000>; ultimo accesso 29 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://buy-doc-doi-dom-dob-online.blogspot.it/2013/06/purchase-top-quality-doidocdomdob-online.html> (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

La molecola DOB risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Non sono disponibili informazioni sullo stato legale della molecola in altri Paesi.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



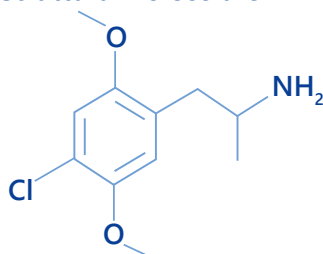
Figura 1: Immagine dei 4 blotters sequestrati dal Commissariato di P.S. di Senigallia (An) (Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato – Servizio Polizia Scientifica – Sezione Indagini sulle Droghe d'Abuso) (Prot. EWS 268/13 dello 04/07/2013).

2,5-Dimetossi-4-cloroamfetamina (DOC)

Nome

2,5-dimetossi-4-cloroamfetamina

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{11}H_{16}ClNO_2$

Numero CAS

123431-31-2

Nome IUPAC

1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine

Altri nomi

2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine; 4-chloro-2,5-dimethoxyamphetamine; 1-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-2-propanamine; 4-chloro-2,5-dimethoxy- α -methyl-benzeneethanamine; DOC

Peso molecolare

229.703 g/mol

Aspetto

Polvere bianca o marrone; liquido giallo

Informazioni generali

La molecola DOC è un potente allucinogeno e rappresenta un sostituto clorurato con cloro in posizione 4 delle amfetamine 2,5-dimetossi sostituite. Rappresenta inoltre un analogo del DOB (2,5-dimetossi-4-bromoamfetamina), il quale ha un atomo di bromo al posto del cloro.

EMCDDA, EDND database, DOC. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, DOC cloridrato risulta solubile a circa 5 mg/mL in etanolo e in DMSO e a circa 10 mg/mL in DMF. Vengono riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 205, 225, 295 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che in caso di manipolazione il prodotto potrebbe essere nocivo per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/12038>; <https://www.caymanchem.com/pdfs/12038.pdf>;
<https://www.caymanchem.com/msdss/12038m.pdf>

Il Punto Focale del Regno Unito ha inviato un'allerta all'OEDT, nel febbraio 2007, in merito ad una possibile intossicazione correlata all'assunzione di DOI (2,5-dimetossi-4-iodoamfetamina), richiedendo ulteriori informazioni in materia. In questo contesto, il Punto Focale Svedese aveva trasmesso alcuni dati analitici di caratterizzazione di alcuni campioni di cartoncini ottenuti presso il National Laboratory of Forensic Science, a Linköping. Il confronto con questi dati ha condotto alla conclusione che la molecola correlata all'intossicazione registrata nel Regno Unito era la DOC e non la DOI.

EMCDDA, EDND database, DOC. 2013

Farmacologia e Tossicologia

La DOC è una molecola psicotropa ad azione agonista parziale per i recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Uno studio delle attività in vitro (binding, umano) di 17 fenilisopropilammine, inclusa la DOC, ha evidenziato per questa molecola un'affinità

per il recettore 5-HT_{2A} superiore rispetto agli altri 2 sottotipi; nello specifico sono stati misurati valori di K_i pari a 1.4 ± 0.04 nM per il recettore 5-HT_{2A}; 31.8 ± 2.2 nM per il 5-HT_{2B} e 2.0 ± 0.2 nM per il 5-HT_{2C}.

Nelson D.L., Lucaites V.L., Waincott D.B., Glennon R.A. Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities at cloned human 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors. 1999, 359: pp 1-6.

Effetti

Viene descritto il caso di un uomo di 20 anni ricoverato d'urgenza in seguito a collasso per crisi tonico-clonica durante un rave party, correlato all'assunzione di sostanza che, secondo quanto riferito da un amico, doveva essere DOI. All'arrivo in pronto soccorso il soggetto presentava tachicardia (152 battiti/minuto) e pressione pari a 144/57mmHg, temperatura corporea di 36.81°C, pupille dilatate (6 mm) e non reattive alla luce. Lo screening tossicologico dei campioni di sangue e di urine, dopo estrazione liquido/liquido aveva dato esito positivo per DOC e MDMA. La conferma qualitativa della presenza della molecola DOC è stata effettuata per confronto con un prodotto precedentemente risultato contenere la molecola e caratterizzato mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare e LC-MS, mentre non è stata effettuata l'analisi quantitativa della DOC per assenza di standard di riferimento.

Ovaska H., Viljoen A., Puchnarewicz M., Button J., Ramsey J., Holt D. W., Dargan P. I., Wood D. M. First case report of recreational use of 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine confirmed by toxicological screening. Eur. J. Emerg. Med. 2008; 15: pp 354-356.

http://www.forensic-toxicology.org/DOC%20case%20report_EJEM_2008.pdf

Metabolismo

Descritti i processi metabolici di diverse molecole appartenenti alla classe delle 2,5-dimetossiamfetamine, inclusa la molecola DOC. Questo gruppo di analoghi strutturali vengono metabolizzati principalmente mediante O-demetilazione dei metossili e deaminazione seguita dalla riduzione al corrispondente alcol. Ulteriori processi metabolici sono rappresentati dalla idrossilazione della catena laterale. Le reazioni di Fase II sono rappresentate invece, da una parziale glucuronidazione e solfatazione. Studi in vitro hanno identificato l'isoforma CYP2D6 come l'unica coinvolta nei processi metabolici delle 2,5-dimetossiamfetamine.

Infine, è stata descritta, nei ratti, una procedura di laboratorio per caratterizzare i metaboliti in campioni di urine mediante GC-MS full scan dopo idrolisi acida, estrazione liquido-liquido e acetilazione assistita da microonde.

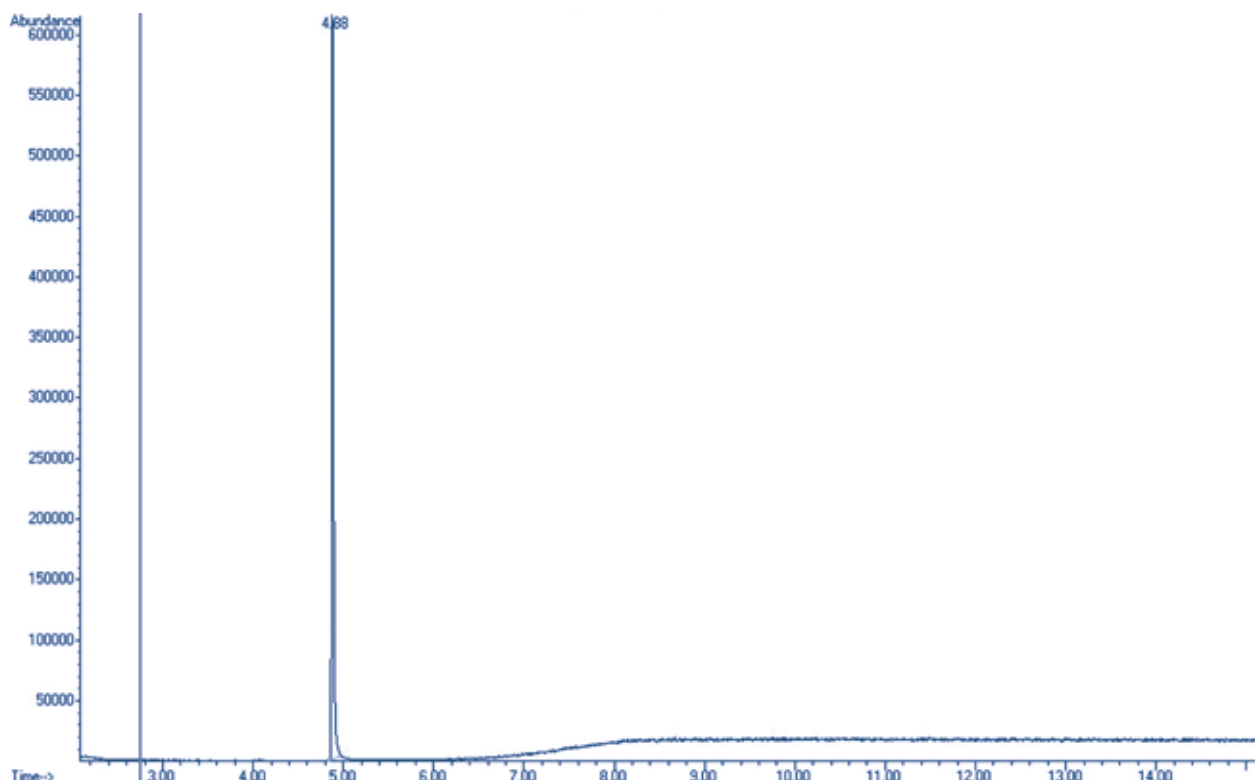
a) Ewald, A.H. The 2,5-Dimethoxyamphetamines - A new class of designer drugs. Ph. D. Thesis, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany, 2008;

b) Ewald AH, Ehlers D, Maurer HH. Metabolism and toxicological detection of the designer drug 4-chloro-2,5-dimethoxyamphetamine in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry. Anal. Bioanal. Chem. 2008; 390: pp 1837.

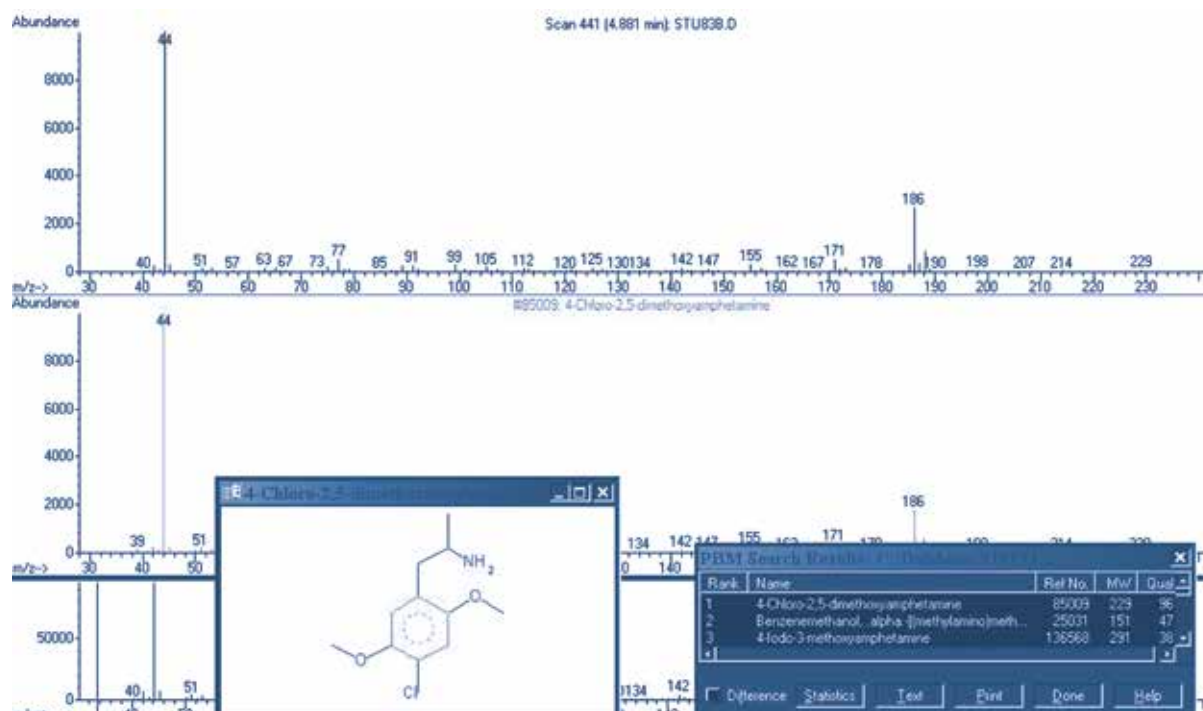
Caratterizzazione analitica

La molecola DOC è stata riscontrata in tamponcini di carta assorbente sequestrati dalle forze dell'ordine italiane nel 2013.

Di seguito viene riportato il cromatogramma, lo spettro di massa della molecola DOC e il riconoscimento con libreria NIST '11:

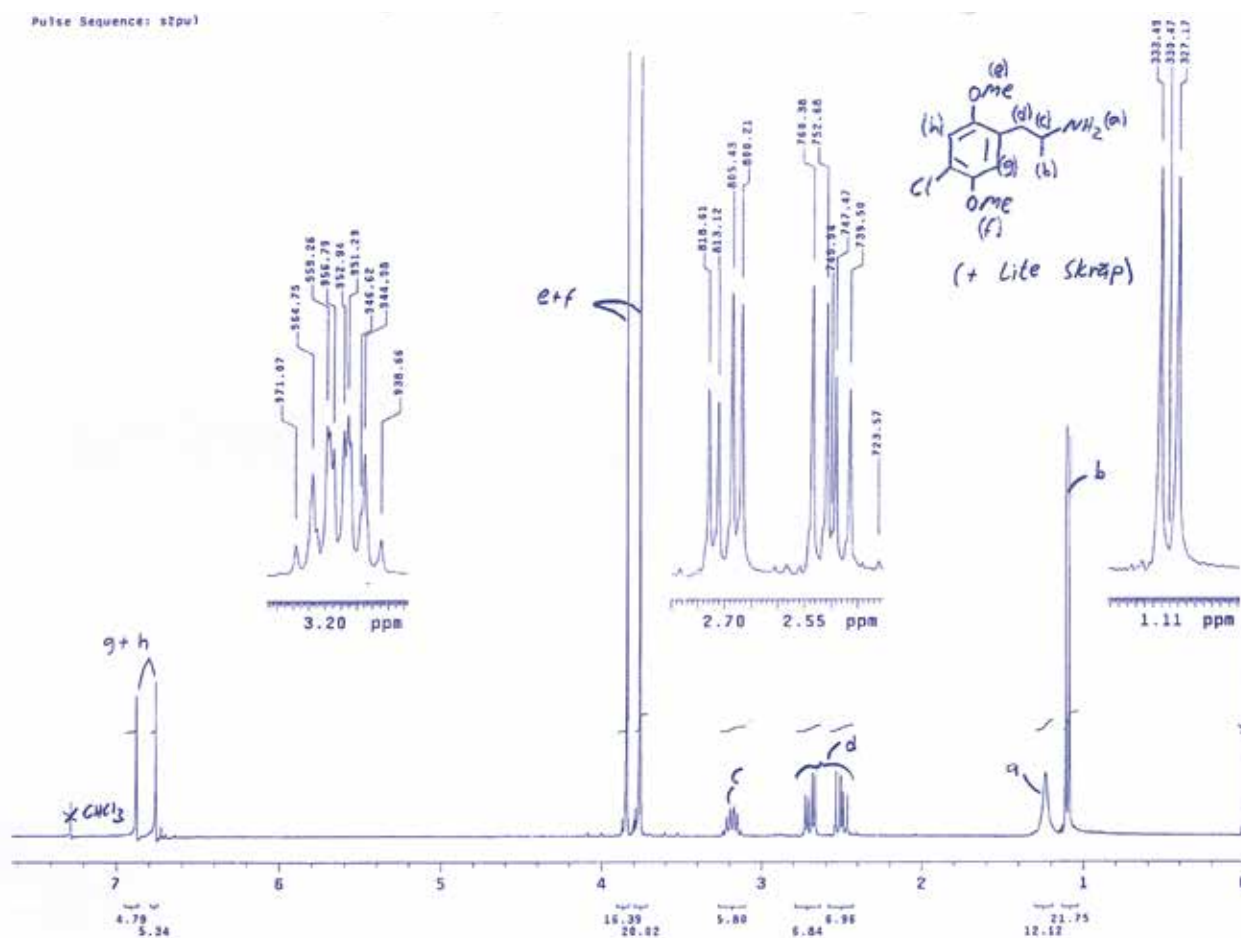


Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato – Servizio Polizia Scientifica – Gabinetto Regionale per la Toscana – Firenze.



Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato – Servizio Polizia Scientifica – Gabinetto Regionale per la Toscana – Firenze.

Di seguito viene riportato lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della molecola DOC:



Fonte: EMCDDA, EDND database, DOC. 2013.

Disponibile in dvd

Cromatogramma, spettro di massa e riconoscimento della molecola DOC con libreria ENFSI 2012 (Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica Divisione IV – Sezione Indagini sulle Droghe d'abuso).

Cromatogramma di una miscela contenente la molecola DOC, DOB e DOI riscontrate nel 2007 in Svezia, e spettro di massa della molecola DOC (Fonte: "Analytical profiles of the hallucinogenic amphetamines DOB, DOC and DOI" Susannah Kenyon, John Ramsey, 7th March 2007).

Cromatogrammi e spettri di massa ottenuti in GC-MS della molecola DOC (Fonte: EMCDDA, EDND database, DOC. 2013).

Informazioni da Internet

Presso il sito Erowid vengono riportate informazioni sulla sintesi chimica, dosi (1.5-3.0 mg) e durata degli effetti (12-24 ore) per la molecola DOC, che fanno riferimento alla pubblicazione Pihkal (entry #64). Gli effetti prodotti riportati sono allerta del sistema nervoso e sonno agitato (http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal064.shtml; ultimo accesso 29 agosto 2013).

La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://promos-chem.com/?98,doc-1g> e <http://importer.tradekey.com/5-dimethoxy-4-chloroamphetamine-importer.html> (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

La molecola DOC non risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Bulgaria, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Germania, Ungheria, Lituania, Romania, Svezia. Non risulta essere posta sotto controllo in USA.

EMCDDA, EDND database, DOC. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



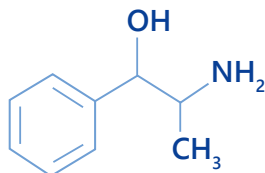
Figura 1: Immagine fronte-retro dei 4 blotters sequestrati dal Servizio di Squadra mobile di Firenze – VI Sezione Antidroga (Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato – Servizio Polizia Scientifica – Sezione Indagini sulle Droghe d'Abuso) (Prot. EWS 268/13 dello 04/07/2013).

Fenilpropanolammina (PPA)

Nome

Fenilpropanolammina; (Phenylpropanolamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_9H_{13}NO$

Numero CAS

14838-15-4 ((+)-)Norephedrin; (2-amino-1-phenylpropan-1-ol)

Nome IUPAC

2-amino-1-phenylpropan-1-ol

Altri nomi

(1-Aminoethyl)benzenemethanol; α -(1-aminoethyl)-benzenemethanol; norephedrine; codamine; norephedrine; DL- (3CI); 1-phenyl-2-amino-1-propanol; 1-phenyl-2-aminopropanol; 2-amino-1-hydroxy-1-phenylpropane; 2-amino-1-phenyl-1-propanol; 2-amino-1-phenylpropanol; 2-amino-2-methyl-1-phenylethanol; NSC 120735; α -(1-aminoethyl)benzyl alcohol; β -hydroxy- α -methylphenethylamine

Peso molecolare

151.205 g/mol

Aspetto

Riscontrato in capsule

Informazioni generali

La fenilpropanolammina è una fenetilammina strutturalmente analoga all'efedrina. Svolge azione simpatomimetica e agisce principalmente causando il rilascio di noradrenalina: essa, tuttavia, ha anche attività agonista diretta su recettori alfa-adrenergici. E' più comunemente usata come vasocostrittore (decongestionante nasale) e soppressore dell'appetito.

a) *ToxNet. Phenylpropanolamine;*

b) *PubChem, phenylpropanolamine - Substance Summary.*

La fenilpropanolammina nelle preparazioni farmaceutiche si trova generalmente in associazione con antistaminici, anticolinergici, analgesici-antipiretici, caffeina in prodotti antitosse e per il trattamento della congestione nasale.

Nel dicembre 2005 l'agenzia americana per il controllo dei farmaci FDA ha pubblicato una nota che classifica i prodotti contenenti la fenilpropanolammina in Categoria II, generalmente non riconosciuti come sicuri ed efficaci.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm150738.htm>

Farmacologia e Tossicologia

La fenilpropanolammina si trova comunemente in farmaci soppressori dell'appetito e farmaci contro il raffreddore o la tosse. Case report hanno associato l'uso di prodotti contenenti fenilpropanolammina con ictus emorragico, spesso dopo il primo uso di questi prodotti. Uno studio ha valutato l'associazione tra assunzione di fenilpropanolammina e ictus emorragico. Allo studio hanno partecipato uomini e donne dai 18 ai 49 anni di età, reclutati da 43 ospedali degli USA, per un totale di 702 pazienti e 1376 soggetti di controllo. I risultati hanno evidenziato per le donne di età compresa tra i 18 e i 49 anni, un aumentato rischio di ictus emorragico in seguito ad assunzione di prodotti soppressori dell'appetito contenenti fenilpropanolammina.

Kernan WN; Viscoli CM; Brass LM; Broderick JP; Brott T; Feldmann E; Morgenstern LB; Wilterdink JL; Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med.* 2000, Dec 21; 343(25):1826-32.

Effetti

Il sito dell'FDA riporta un documento finale che riassume i risultati di una ricerca della Yale University circa il rischio di incorrere in ictus emorragico in seguito ad assunzione di fenilpropanolamina nelle donne, raccomandando i consumatori di non assumere prodotti contenenti questa molecola.

"Phenylpropanolamine & Risk of Hemorrhagic Stroke: Final Report of the Hemorrhagic Stroke Project4", Yale University School of Medicine, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3647b1_tab19.doc

Una pubblicazione del 1988 riporta uno studio sugli effetti additivi della co-ingestione di fenilpropanolamina e di caffeina, somministrati a diverse dosi, ad un gruppo di cinque uomini e una donna, di età compresa tra 20 e 30 anni. Ai soggetti durante tutto lo studio sono state monitorate la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. I risultati indicano che 75 mg di fenilpropanolamina non causano ipertensione clinicamente rilevante nei soggetti; 150 mg di fenilpropanolamina e 75 mg di fenilpropanolamina più 400 mg di caffeina hanno invece causato un aumento significativo della pressione arteriosa (nel range della ipertensione).

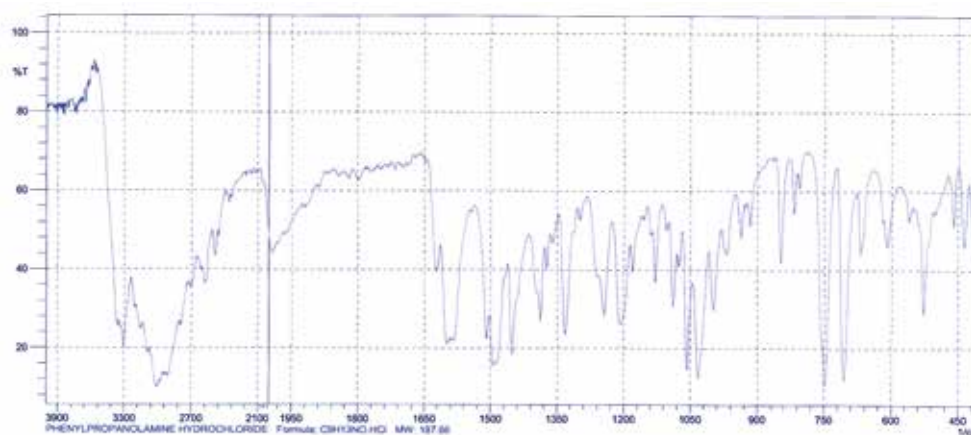
Lake CR; Zaloga G; Clymer R; Quirk RM; Chernow B. A double dose of phenylpropanolamine causes transient hypertension. Am J Med. 1988, Sep; 85(3):339-43.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola fenilpropanolamina.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro IR della molecola fenilpropanolamina:



Fonte: Laboratorio analisi dott. Franchini, Como.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola fenilpropanolamina

Stato legale

La molecola fenilpropanolamina (norefedrina) non risulta inclusa nelle Tabelle del DPR 309/90 e s.m.i.

Viene altresì specificato che dalla Tabella I è espressamente esclusa la norefedrina (fenilpropanolamina, Denominazione chimica: (±)-2-amino-1-fenilpropan-1-olo) come da D.Lgs. 258/96.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



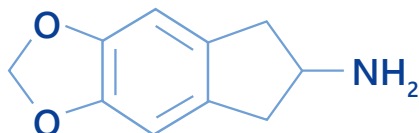
Figura 1: Immagini del reperto analizzato e risultato contenere Fenilpropanolamina. (Fonte: Laboratorio analisi del Dott. Mario Franchini, Como) (Prot. EWS 222/12 dello 09/05/2012).

5,6-Metilendiossi-2-aminoindano (MDAI)

Nome

5,6-metilendiossi-2-aminoindano; (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{11}NO_2$

Numero CAS

132741-81-2

Nome IUPAC

6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine

Altri nomi

6,7-Dihydro-5H-indeno(5,6-d)-1,3-dioxol-6-amine; 2-aminoindane; methylenedioxyaminoindane

Peso molecolare

177.199 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

Il 5,6-metilendiossi-2-aminoindano (MDAI) rappresenta una fenetilamina a struttura ciclizzata, sintetizzata dal gruppo di ricerca di David E. Nichols e strettamente correlata all'MDMA (Ecstasy).

EMCDDA, EDND database, MDAI. 2013.

Farmacologia e Tossicologia

MDAI è un agente che induce il rilascio di serotonina e possiede proprietà empatogene. L'MDAI presenta una farmacologia in acuto analoga a quella dell'MDMA senza manifestare analoga neurotossicità serotoninergica.

Nichols, D.E., et al., *Nonneurotoxic Tetralin and Indan Analogues of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine (MDA)*, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 703-710.

In un esperimento, alcuni ratti sono stati esercitati a discriminare tra (+)-amfetamina solfato (5.43 µmol/kg, 1 mg/kg) e soluzione salina, attraverso una pressione su due leve diverse, dove il rinforzo era costituito da cibo. [...] Il 5,6-metilendiossi-2-aminoindano (MDAI) produceva solo una risposta nei confronti della soluzione salina. [...] I risultati suggeriscono che la costrizione (irrigidimento) della struttura chimica nell'anello indanico dell'MDAI rispetto alla struttura aperta della (+)-amfetamina ha un effetto negativo sulla capacità dell'analogo corrispondente di adottare la conformazione attiva della (+)-amfetamina, modificandone le proprietà di discriminazione agli stimoli.

Oberlander R, Nichols DE. *Structural variation and (+)-amphetamine-like discriminative stimulus properties. Pharmacology, Biochemistry and Behaviour.* 1991 Mar;38(3):581-6.

Uno studio su alcuni ratti supporta l'ipotesi secondo la quale l'attività primaria dei composti MDMA-simili non sia analoga a quella esercitata da composti allucinogeni o stimolanti, e può rappresentare gli effetti di una nuova classe di droghe nominate "entactogens", dove il meccanismo serotoninergico presinaptico ha un ruolo critico, a differenza di quello dopaminergico. Tra questi composti MDMA-simili, gli autori riportano il 5,6-metilendiossi-2-aminoindano, un analogo rigido della 3,4-metilendiossiamfetamina.

Oberlander R; Nichols DE; (+)-N-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine as a discriminative stimulus in studies of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-like behavioral activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 255(3):1098-106.

Una revisione bibliografica sulla molecola MDAI, descrive la molecola quale inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, e inibitore dell'assorbimento della dopamina e della noradrenalina. Il meccanismo d'azione è simile a quello dell'MDMA e MDA, senza gli effetti neurotossici prodotti da queste molecole.

Gallagher C. T., Assi S., Stair J. L., Fergus S., Corazza O., Corkery J. M., Schifano F. 5,6-Methylenedioxy-2-aminoindane: from laboratory curiosity to 'legal high'. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2012; 27: 106–112.

Effetti

Studiati gli effetti serotoninergici nel ratto in seguito a combinazione di MDAI con agenti dopaminergici. La combinazione tra inibitori delle monoamminossidasi con MDAI e la combinazione di inibitori della ricaptazione della dopamina con MDAI, non hanno portato a riduzione a lungo termine di marcatori serotoninergici. Dosi subacute (ogni 12 ore per 4 giorni) di una combinazione di S-amfetamina e MDAI ha invece portato ad una diminuzione a lungo termine dei livelli di 5-HT e 5-HIAA nell'area corticale, ippocampale e striatale e una diminuzione dei siti di ricaptazione della 5-HT.

Johnson MP, Huang XM, Nichols DE. Serotonin neurotoxicity in rats after combined treatment with a dopaminergic agent followed by a nonneurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogue. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991 Dec;40(4):915–22.

Descritto un caso clinico correlato all'assunzione della molecola MDAI, acquistabile attraverso la rete online. Il paziente (uomo di 21 anni) aveva ingerito 5 g di MDAI. Gli effetti iniziali sono stati confusione e psicosi. All'ingresso in Pronto Soccorso mostrava ipertensione e tachicardia (150 bpm). Successivamente ha sviluppato una condizione di insufficienza multiorgano, compreso il fegato (ALT 9541, ALP 42, bilirubina 128 e INR 4,33), e insufficienza renale (creatinina 503), rabdomiolisi (CK 40.000) e coagulazione intravascolare disseminata (CID). La terapia ha compreso una reintegrazione di liquidi, somministrazione di vasopressina, noradrenalina (per l'ipotensione), N-acetilcisteina e vitamina K, portando dopo sei giorni ad un miglioramento della funzionalità epatica (AST 457, ALP 160, bilirubina 269 e INR 2,43).

George N.C., James D.A., Thomas S. Exposure to MDAI: a case report. *Clin Toxicol.* 2011. 49: 214–215.

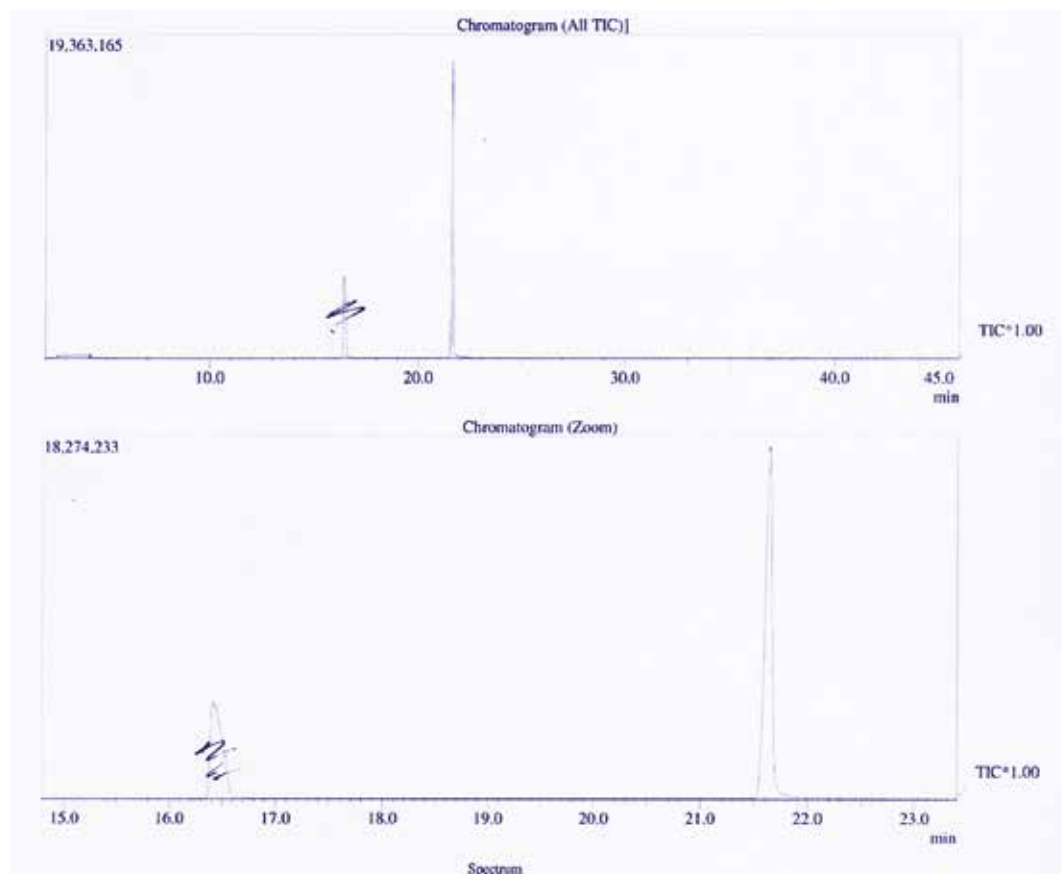
Metabolismo

Uno studio indica il metabolita della molecola MDAI, il 5,6-diidrossi-2-aminoindano, come un inibitore di bassa potenza della captazione delle monoammine, mostrando una moderata selettività come inibitore nel meccanismo di ricaptazione della norepinefrina.

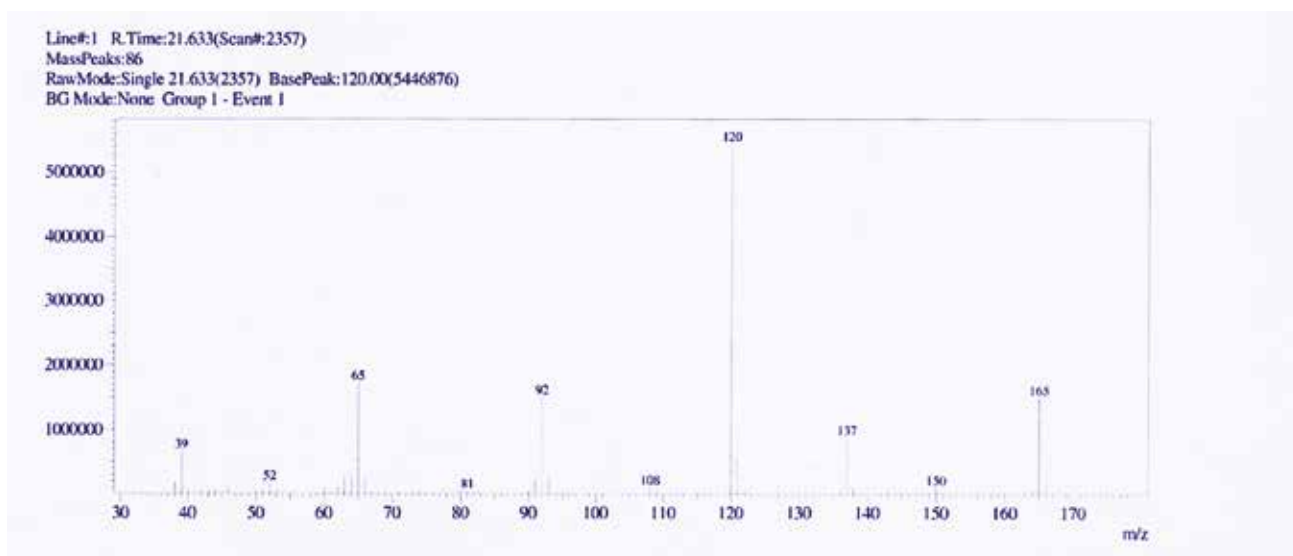
Gallagher C. T., Assi S., Stair J. L., Fergus S., Corazza O., Corkery J. M., Schifano F. 5,6-Methylenedioxy-2-aminoindane: from laboratory curiosity to 'legal high'. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2012; 27: 106–112.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola MDAI ottenuti in GC-MS:

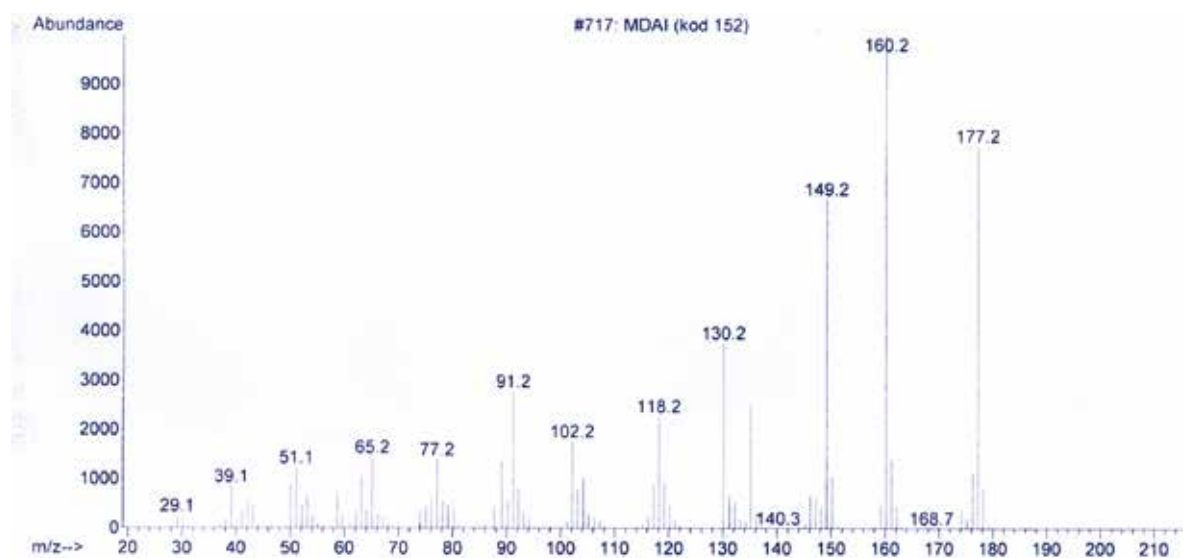


Fonte: Laboratorio dott. Franchini, Como.



Fonte: Laboratorio dott. Franchini, Como.

Di seguito si riporta lo spettro di massa per la molecola MDAI fornito dal Punto Focale Svedese:



Fonte: Punto Focale Svedese.

Un articolo riporta la metodologia per effettuare un test di formazione di microcristalli delle molecole mefedrone, benzilpiperazina e MDAI, usando una soluzione acquosa di cloruro di mercurio. Queste molecole formano, in pochi minuti, dei cristalli con il reagente, i quali risultano essere caratteristici per ognuna delle molecole studiate. L'MDAI base libera e il corrispondente cloridrato hanno portato alla formazione di cristalli a forma laminare per reazione con il cloruro di mercurio. Il limite di rivelazione per l'MDAI è risultato essere 0,5 g/L. Lo studio riporta inoltre la possibilità di identificare le molecole in esame, anche in presenza di agenti da taglio, per formazione di cristalli caratteristici.

Elie L., Baron M., Croxton R., Elie M., *Microcrystalline identification of selected designer drugs*, *Forensic Science International*, Vol. 214; Number 1-3 Page(s): 182-188, 2012.

L'MDAI è comparso sul mercato delle cosiddette "designer drug" come alternativa al mefedrone e, nel 2010, è risultata essere pubblicizzata dai rivenditori online con modalità analoghe a quelle usate per la vendita del mefedrone.

Schifano F., Albanese A., Fergus S. et al. *Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Apr;214(3):593-602. Epub 2010 Nov 12.

Informazioni da Internet

Sul sito Erowid vengono riportate due distinte testimonianze in merito all'assunzione e agli effetti correlati all'MDAI. La prima testimonianza è relativa ad assunzione orale di 185 mg di sostanza con comparsa di effetti quali: percezione dei colori, una maggiore empatia e relax (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=85824>, ultimo accesso 31 luglio 2013). La seconda testimonianza descrive 3 diverse prove a dosi diverse della molecola MDAI acquistata da un distributore canadese (la sostanza si presentava

polverosa e di colore grigio-marrone). Durante la prima prova, l'assunzione di 20 mg di sostanza per insufflazione, ha prodotto effetti dopo circa 3 minuti quali: sensazioni di formicolio al collo e al viso. Dopo 20 minuti viene riportata una seconda assunzione per insufflazione di 5 mg dove gli unici effetti descritti sono stati brividi e formicolio al collo e al viso. Nella seconda prova, l'assunzione di 120 mg di sostanza per via orale, non ha prodotto effetti significativi. L'ultima prova con assunzione orale di 250 mg di sostanza, ha prodotto effetti quali: bruciore di stomaco, nausea, aumento della frequenza cardiaca fino a 115 battiti, nistagmo (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=99396>, ultimo accesso 31 luglio 2013).

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.sensearomatics.net/mdai/> (ultimo accesso 31 luglio 2013).

Stato legale

La molecola MDAI risulta essere inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 24 ottobre 2012, (12A11823) (G.U. Serie Generale n. 264 del 12 novembre 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Repubblica Ceca, Finlandia, Ungheria, Portogallo e Bielorussia. Non risulta essere posta sotto controllo nel Regno Unito

EMCDDA, EDND database, MDAI. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



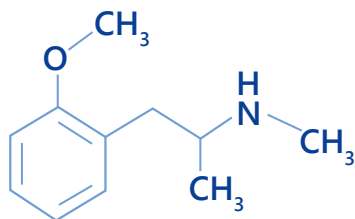
Figura 1: Immagine della bustina contenente MDAI (Fonte: Laboratorio analisi del Dott. Mario Franchini, Como) (Prot. EWS 219/12 del 27/04/2012).

Orto-metossimetamfetamina (OMMA)

Nome

Orto-metossimetamfetamina; (Ortho-mehoxymetamphetamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{11}H_{17}NO$

Numero CAS

93-30-1 (base libera) / 5588-10-3 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

1-(2-methoxyphenyl)-N-methylpropan-2-amine

Altri nomi

2-methoxyphenamine; 2-methoxymetamphetamine; 2-methoxy-N-methylamphetamine; 2-methoxy-N,α-dimethyl-benzeneethanamine; o-methoxy-N,α-dimethylphenethylamine; orto-methoxy-N-methylamphetamine; o-methoxy-N,α-dimethylphenethylamine; methoxifenaminio; metossifenamina; MPA.

Nomi dei farmaci nei quali è contenuta: Asmi, Euspirol, Orthoxine, Ortodrinex, Proasma; Methoxiphenadrinum.

Peso molecolare

179.259 g/mol

Aspetto

Polvere cristallina giallo chiarissimo; polvere color crema

Informazioni generali

La OMMA (2-metossifenamina) è una fenetilamina analoga alla PMMA (sostanza sotto controllo in vari paesi europei) dalla quale differisce per la presenza del gruppo metossile in posizione orto invece che para all'anello aromatico. E' anche analogo della MMMA (meta-metossi-N-metilamfetamina), nella quale il metossile è in posizione meta.

La OMMA ha azione agonista sul recettore beta adrenergico e costituisce il principio attivo contenuto in farmaci broncodilatatori, anti asmatici (ad esempio Ortolina, Casacol). In Italia non è commercializzata in nessun farmaco.

a) EMCDDA. EDND database, Methoxyphenamine/OMMA. 2012.

b) Laboratorio di Tossicologia Forense, Università di Firenze.

Farmacologia e Tossicologia

La OMMA è un agonista beta-adrenergico. Si lega ai recettori beta-adrenergici, attivandoli.

La OMMA è un agente simpatomimetico che produce broncodilatazione ed ha trovato uso farmaceutico come decongestionante nasale. In uno studio su ratti la OMMA (1 mg/Kg, i.v.) inibisce la congestione nasale indotta dall'istamina, e questo effetto secondo gli autori è in parte probabilmente mediato dal rilascio di neuronale noradrenalina che va ad agire sugli α1-adrenorecettori.

Lau WA, King RG, Boura AL. Methoxyphenamine inhibits basal and histamine-induced nasal congestion in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 1990 Oct;101(2):394-8.

Effetti

In uno studio su modello animale, la OMMA ha mostrato effetto antinfiammatorio su ratti con disturbo COPD (malattia polmonare ostruttiva cronica).

Wang YH, Bai CX, Hong QY, Chen J. Anti-inflammatory effect of methoxyphenamine compound in rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2003 Dec;24(12):1324-7.

La OMMA è stata usata in passato come broncodilatatore in casi di attacchi d'asma, in dosi fino a 200 mg, le quali producevano una stimolazione centrale di lieve entità.

Curry JJ, Fuchs JE, Leard SE (1949) *Clinical and experimental studies with orthoxine in the treatment of bronchial asthma. J Allergy. 20(2), 104-10.*

Uno studio su modello animale (cavia di laboratorio) indica che la metossifenamina antagonizza gli effetti dell'istamina sia in vivo che in vitro. Gli studi in vitro indicano un antagonismo non competitivo.

Callaway JK, King RG, Boura AL. *Methoxyphenamine inhibits histamine-induced bronchoconstriction in anaesthetized guinea-pigs and histamine-induced contractions of guinea-pig ileum in vitro. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1990 Nov-Dec;308:86-94.*

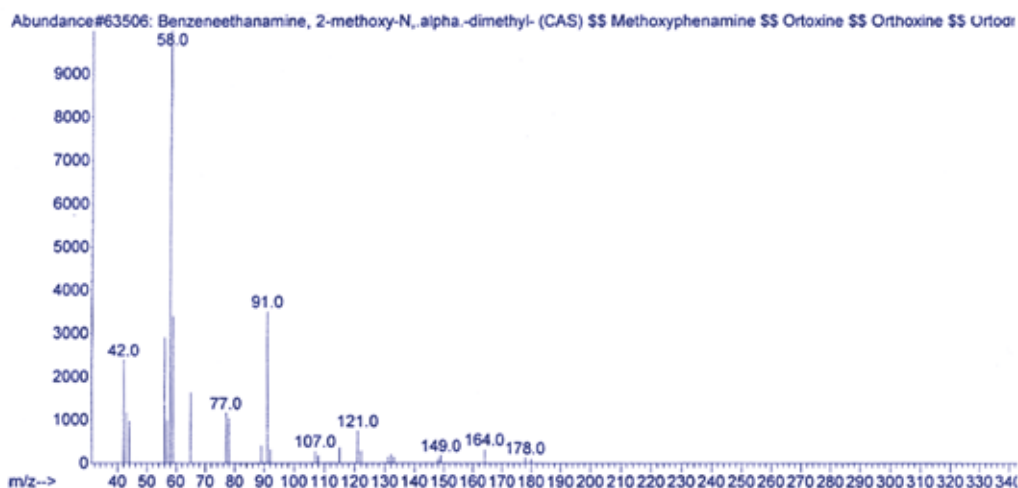
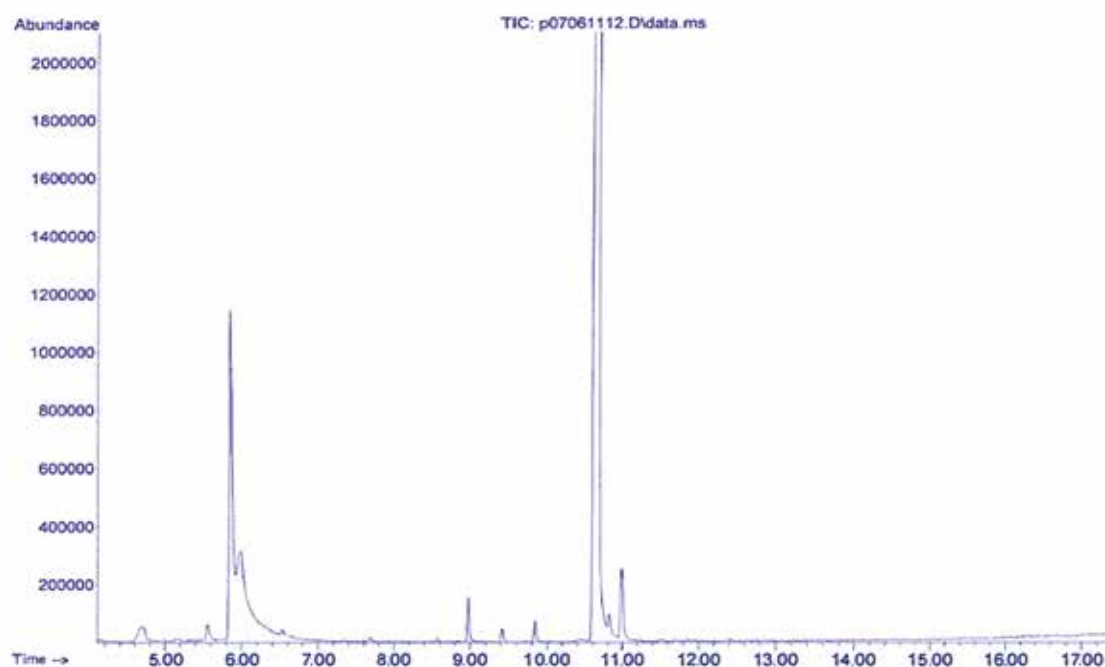
Metabolismo

Uno studio sul metabolismo ad opera dell'isoforma 2D6 del citocromo P450 (sistema enzimatico epatico), condotto su cellule di origine umana, ha evidenziato la formazione per la OMMA e per la 2-metossiamfetamina (2MA), di un prodotto di O-dealchilazione e idrossilazione aromatica in posizione 5 come metabolita principale e N-desmetil-metossifenamina (NDMP) come metabolita secondario per la OMMA. E' stato inoltre identificato un metabolita del tipo 3-idrossi-2-metossi per entrambe le molecole.

Geertsens S, Foster BC, Wilson DL, Cyr TD, Casley W. *Metabolism of methoxyphenamine and 2-methoxyamphetamine in P4502D6-transfected cells and cell preparations. Xenobiotica. 1995 Sep;25(9):895-906.*

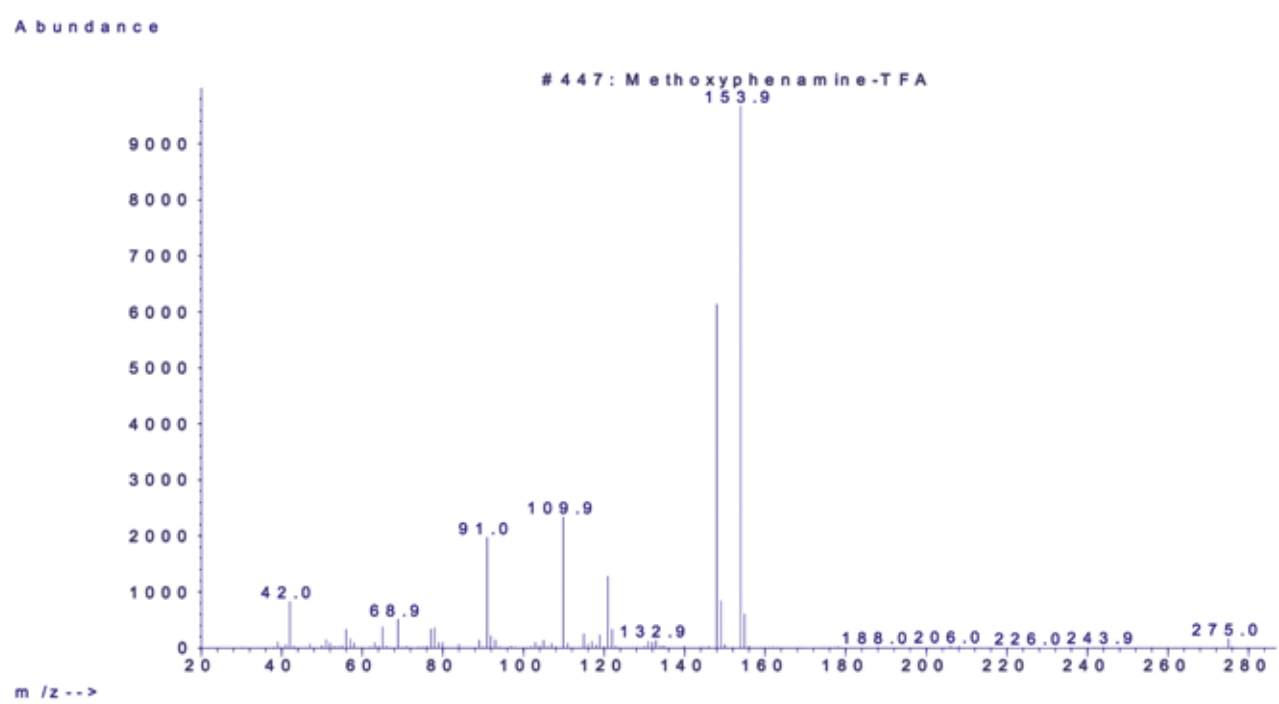
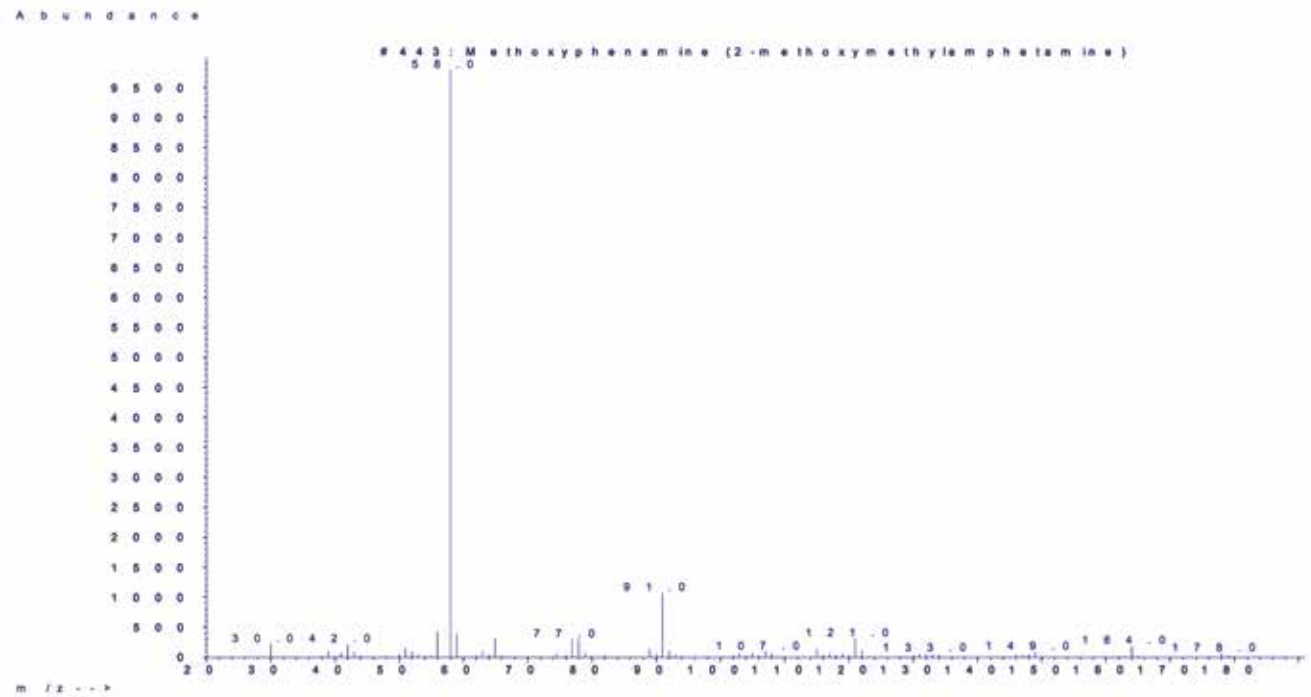
Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della OMMA identificata attraverso GC/MS in un reperto proveniente da un sequestro, costituito da una polvere cristallina di colore giallo chiarissimo:



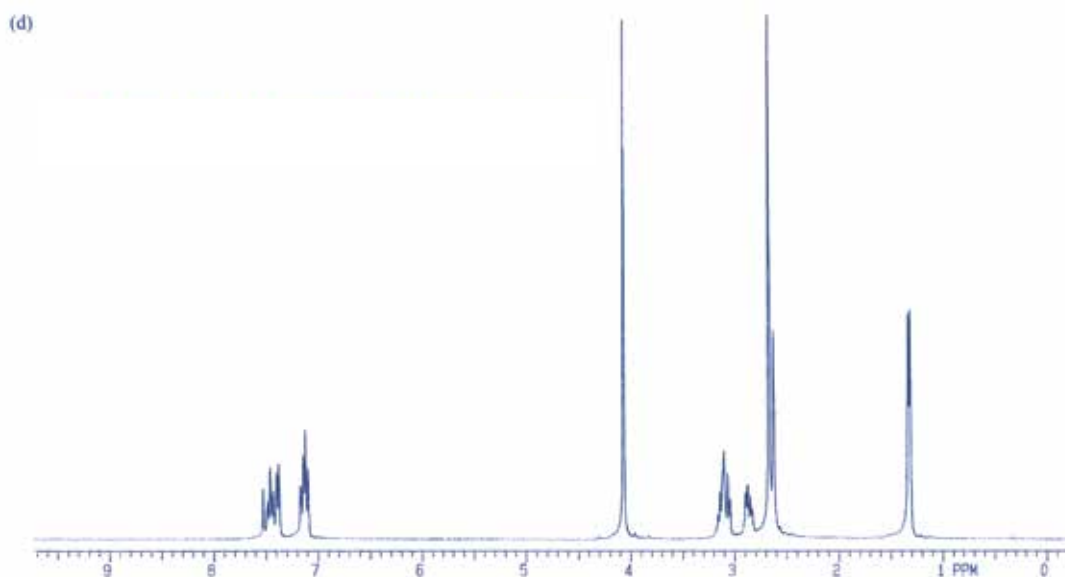
Fonte: Laboratorio di Tossicologia Forense, Università di Firenze.

Di seguito si riporta lo spettro di massa (EI) relativo ad uno standard di OMMA e del suo derivato TFA:



Fonte: FSS mass spec library, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito si riporta lo spettro ¹H-NMR della OMMA:



Fonte: Dal Cason T. A re-examination of the mono-methoxy positional ring isomers of amphetamine, methamphetamine and phenyl-2-propanone. *Forensic Science International*. Volume 119, Issue 2, Pages 168-194, 15 June 2001.

Uno studio della DEA americana riporta la caratterizzazione analitica (punto di fusione, spettri infrarossi, spettri di massa EI, ¹H-NMR) dei tre possibili isomeri della metossimetamfetamina (OMMA, MMMA, PMMA) al fine di facilitare l'identificazione di un isomero rispetto all'altro.

Dal Cason T. A re-examination of the mono-methoxy positional ring isomers of amphetamine, methamphetamine and phenyl-2-propanone. *Forensic Science International*. Volume 119, Issue 2, Pages 168-194, 15 June 2001. <http://www.bitnest.ca/external.php?id=%257DbxUgY%255CCy%2505%2507ssb%2504%2502TSI%2502TPw%257Dd%2517Pt%257C>

Di seguito si riportano i riferimenti bibliografici relativi ad alcune pubblicazioni su metodologie GC-MS, LC-MS e LC per le analisi, in ambito antidoping, di vari composti inclusa la OMMA (methoxyphenamine).

La methoxyphenamine (o-methoxy-N,α-dimethylphenethylamine, Orthoxine) è proibita in ambito sportivo secondo le regolamentazioni della World Anti-Doping Agency (WADA). Sia la molecola tal quale che i suoi metaboliti vengono ricercati in urine attraverso comuni test di screening antidoping con GC-MS dopo opportuna estrazione. In un articolo viene riportato un metodo in LC-MS e descritta la separazione cromatografica dell'OMMA dal suo isomero posizionale, la PMMA (p-metossimetamfetamina).

a) Thevis M, Sigmund G, Geyer H, Schänzer W. Stimulants and doping in sport. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Mar;39(1):89-105, ix.

b) Thevis M, Sigmund G, Koch A, Guddat S, Maurer HH, Schänzer W. Doping control analysis of methoxyphenamine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Eur J Mass Spectrom (Chichester, Eng)*. 2008;14(3):145-52.

c) M. Gil-Agusti, M. E. Capella-Peiro, A. Martinavarró-Dominguez and J. Esteve-Romero. Determination of some banned stimulants in sports by micellar liquid chromatography. *Chromatographia*, 2003, 57(1-2), 51-57.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola OMMA.

Stato legale

La molecola OMMA non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i. La molecola è un isomero della PMMA, inclusa negli elenchi delle sostanze stupefacenti in Italia; è una molecola presente negli elenchi WADA (Word Anti Doping Agency), quindi inclusa tra gli agenti dopanti.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania e nel Regno Unito. Non sono disponibili informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi Europei.

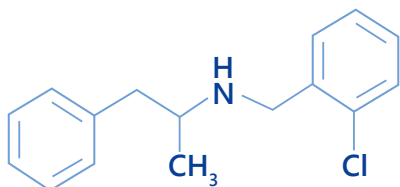
EMCDDA. EDND database, Methoxyphenamine/OMMA. 2012.

Clobenzorex

Nome

Clobenzorex

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{16}H_{18}ClN$

Numero CAS

13364-32-4

Nome IUPAC

N-[(2-chlorophenyl)methyl]-1-phenylpropan-2-amine

Altri nomi

N-(2-chlorobenzyl)-1-phenyl-2-propanamine; (+)-N-(o-Chlorobenzyl)-alpha-methylphenethylamine

Nomi commerciali: Rexigen; Asenlix

Peso molecolare

259.774 g/mol

Aspetto

Riscontrato in capsule

Informazioni generali

Il clobenzorex è un farmaco stimolante facente parte della famiglia delle fenetilamine utilizzato come soppressore dell'appetito. Chimicamente è una amfetamina N-benzil sostituita.

Farmacologia e Tossicologia

Poco è noto circa la farmacologia e il potenziale di abuso di clobenzorex. È stato perciò valutato nei test di generalizzazione dello stimolo in ratti addestrati a discriminare 1 mg/kg di (+)-amfetamina. Clobenzorex (ED₅₀ = 6,6 mg/kg) sostituito per (+)-amfetamina (ED₅₀ = 0,3 mg/kg), è risultato circa venti volte meno potente rispetto al farmaco training. Clobenzorex è stato inoltre confrontato con (+)-amfetamina e cocaina per la sua capacità di indurre stimolazione motoria nei topi. Clobenzorex è attivo in entrambi i saggi, ma è meno potente di (+)-amfetamina o cocaina. Si conclude che, anche se più debole della (+)-amfetamina, clobenzorex è risultato essere un agente che produce proprietà comportamentali centrali di tipo stimolante, simil-amfetaminiche.

Young R, Darmani NA, Elder EL, Dumas D, Glennon RA. Clobenzorex: evidence for amphetamine-like behavioral actions. Pharmacol Biochem Behav. 1997 Feb;56(2):311-6.

Effetti

Nell'uomo viene riportata una dose tossica minima (TDLo) pari a 8,571mg/kg con effetti simpaticomimetici sul sistema nervoso autonomo e sul sistema vascolare.

Jouglard J, Brun A, Arditti J, Boyer J, Deveze JL, Michela G, Ressiot G. Acute poisoning by anorexigenics. Experience of the Poison Control Center of Marseille, 1973 to 1978. Therapie. 1979 Mar-Apr;34(2):205-19. Da ToxNet.

Metabolismo

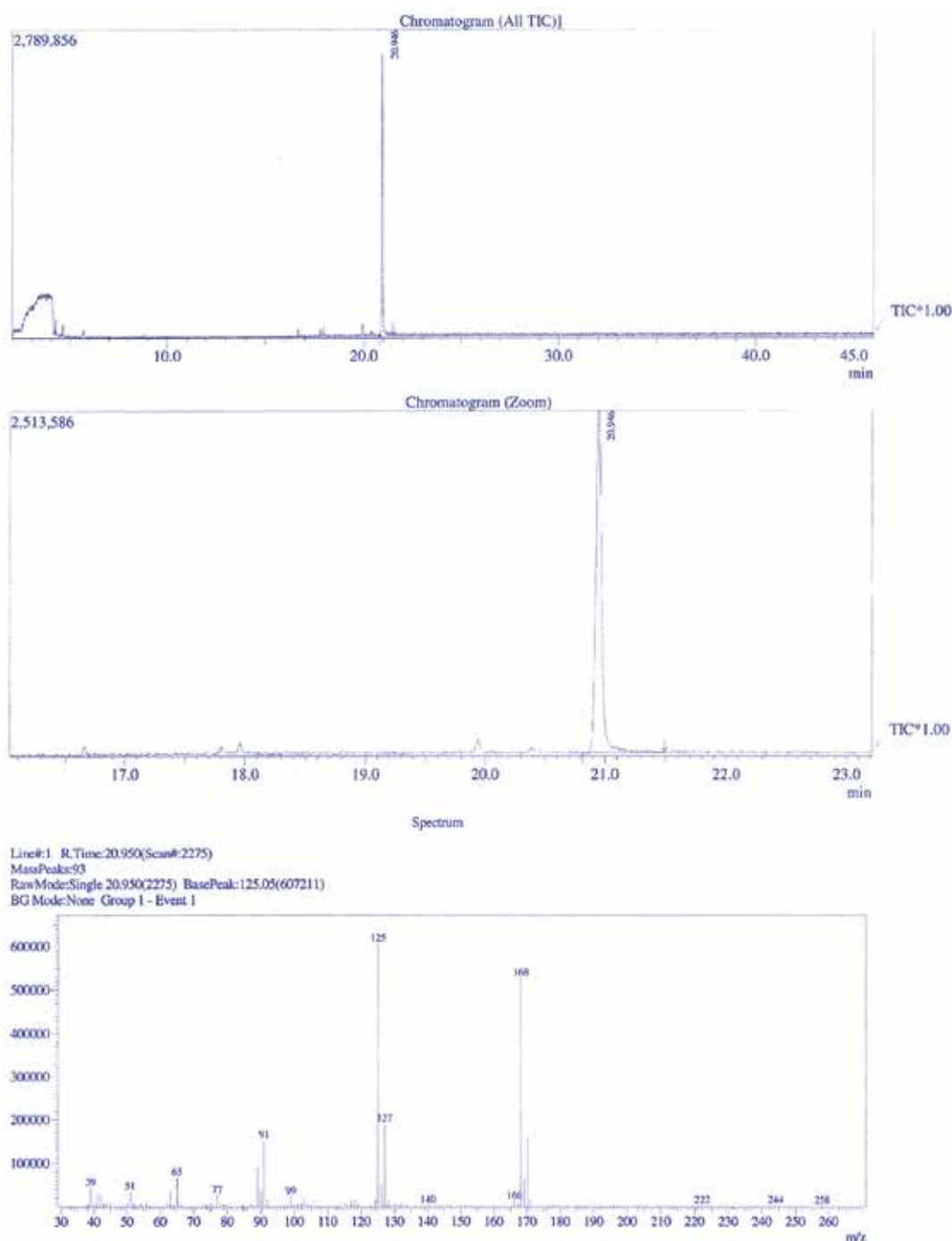
In questo studio clobenzorex, farmaco anoressizzante che viene metabolizzato a d-amfetamina, è stato somministrato a cinque soggetti. Ogni soggetto ha assunto 30 mg di farmaco al giorno per sette giorni. Singoli campioni di urina sono stati raccolti per 14 giorni a partire dalla prima assunzione del farmaco.

Sono stati determinati per ciascun campione i valori di pH delle urine, del peso specifico e della creatinina. E' stata utilizzata la gascromatografia-spettrometria di massa per determinare il profilo di escrezione dell'amfetamina e di clobenzorex, utilizzando una procedura standard per amfetamine con un ulteriore monitoraggio degli ioni a m/z 118, 125 e 364 per la rilevazione di clobenzorex. Le concentrazioni massime delle amfetamine sono state trovate 82-168 ore dopo la prima dose e variano nel range di circa 2900-4700 ng/mL. L'uso di un regioisomero (3-Cl-benzilamfetamina) come standard interno ha consentito un'accurata quantificazione del farmaco parent. Le concentrazioni massime di clobenzorex sono state trovate dalle 50 alle 120 ore dopo la prima dose e variavano nel range 8-47 ng/mL. Tuttavia, in molti campioni, non è stato rilevato affatto clobenzorex. Questa analisi ha rivelato che il metabolita (amfetamina) è presente in concentrazioni molto più elevate rispetto al composto parent clobenzorex. Pertanto l'assenza di clobenzorex nei campioni di urina positivi ad amfetamina non esclude la possibilità di assunzione del farmaco.

Baden KL, Valtier S, Cody JT. Metabolic production of amphetamine following multidose administration of clobenzorex. *J Anal Toxicol.* 1999 Oct;23(6):511-7.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il cromatogramma con relativo ingrandimento e lo spettro di massa della molecola clobenzorex (spettro di massa confrontato con spettro del clobenzorex da libreria NIST):



Fonte: Laboratorio analisi del Dott. Mario Franchini, Como.

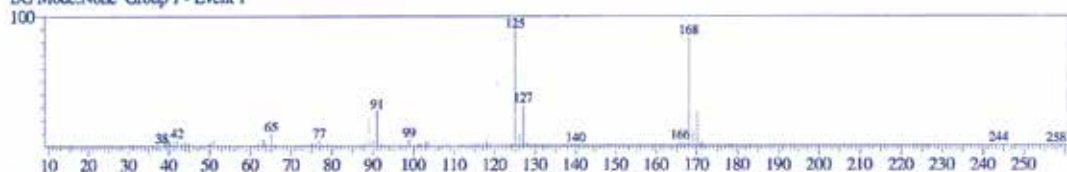
Library Search

<< Target >>

Line#1 R.Time:20.942(Scan#:2274) MassPeaks:70

RawMode:Single 20.942(2274) BasePeak:125.05(268172)

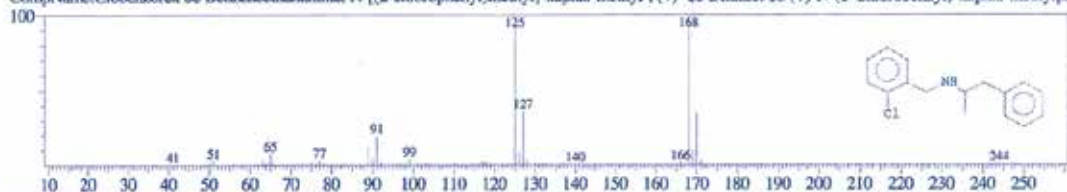
BG Mode:None Group 1 - Event 1



Hit#1 Entry:58011 Library:NIST07.LIB

SI:91 Formula:C16H18ClN CAS:13364-32-4 MolWeight:259 RetIndex:0

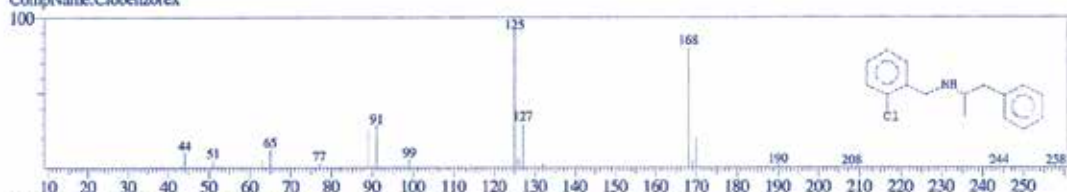
CompName:Clobenzorex \$\$ Benzeneethanamine, N-[(2-chlorophenyl)methyl]-.alpha.-methyl-, (+)- \$\$ Dinintel \$\$ (+)-N-(o-Chlorobenzyl)-.alpha.-methylph



Hit#2 Entry:16218 Library:NIST21.LIB

SI:87 Formula:C16H18ClN CAS:13364-32-4 MolWeight:259 RetIndex:0

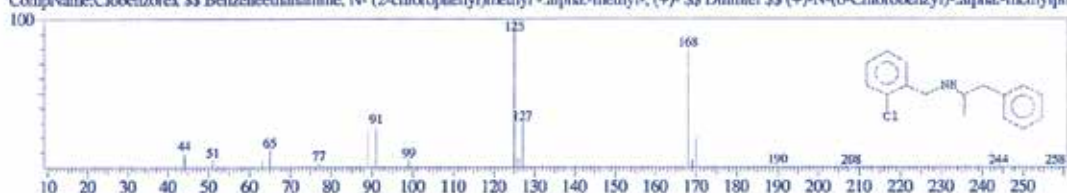
CompName:Clobenzorex



Hit#3 Entry:35703 Library:NIST62.LIB

SI:87 Formula:C16H18ClN CAS:13364-32-4 MolWeight:259 RetIndex:0

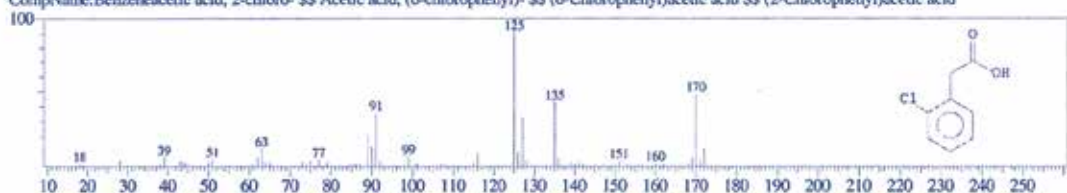
CompName:Clobenzorex \$\$ Benzeneethanamine, N-(2-chlorophenyl)methyl-.alpha.-methyl-, (+)- \$\$ Dinintel \$\$ (+)-N-(o-Chlorobenzyl)-.alpha.-methylph



Hit#4 Entry:15026 Library:NIST62.LIB

SI:76 Formula:C8H7ClO2 CAS:2444-36-2 MolWeight:170 RetIndex:0

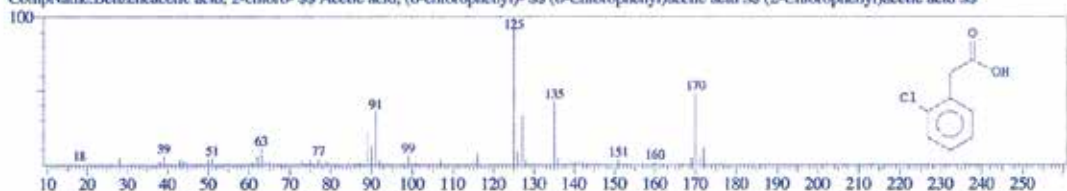
CompName:Benzoic acid, 2-chloro- \$\$ Acetic acid, (o-chlorophenyl)- \$\$ (o-Chlorophenyl)acetic acid \$\$ (2-Chlorophenyl)acetic acid



Hit#5 Entry:21503 Library:NIST07.LIB

SI:76 Formula:C8H7ClO2 CAS:2444-36-2 MolWeight:170 RetIndex:0

CompName:Benzoic acid, 2-chloro- \$\$ Acetic acid, (o-chlorophenyl)- \$\$ (o-Chlorophenyl)acetic acid \$\$ (2-Chlorophenyl)acetic acid \$\$



Fonte: Laboratorio analisi del Dott. Mario Franchini, Como.

Clobenzorex (Asenlix) è un farmaco anoressizzante metabolizzato dall'organismo ad amfetamina, con conseguente positività alle amfetamine nei test antidroga. Precedenti studi hanno dimostrato che il farmaco parent e diversi metaboliti sono escreti con le urine. Clobenzorex stesso è stato rilevato 29 ore dopo la somministrazione, con un limite di rilevazione di 1 ng/mL. Nonostante ciò, molti campioni positivi alle amfetamine (maggiori o uguali a 500 ng/mL) non contenevano clobenzorex rilevabile. L'assenza di clobenzorex nelle urine, pertanto, non esclude la possibilità che la molecola sia stata utilizzata. Per studiare la possibilità di identificare il clobenzorex in campioni di urina, è stata valutata l'identificazione di altri metaboliti. Uno studio ha riportato la presenza di metaboliti idrossilici di clobenzorex. Pertanto lo studio riporta la sintesi di 4-idrossiclobenzorex, metabolita che ha dimostrato di essere

facilmente individuabile in quanto identificato in genere a livelli superiori rispetto all'amfetamina in campioni di urine amfetamino-positivi. I campioni di urine ottenuti dopo somministrazione controllata di singola dose di clobenzorex (30 mg) sono stati analizzati per la presenza del metabolita 4-idrossi. La procedura analitica usata è l'idrolisi acida seguita da estrazione liquido-liquido e analisi con gascromatografia-spettrometria di massa monitorando gli ioni a m/z 125, 330, e 364. 4-idrossiclobenzorex e il regioisomero 3-Cl sono stati utilizzati per l'identificazione e la quantificazione del metabolita. Le concentrazioni massime del 4-idrossiclobenzorex sono state trovate nell'arco di 1,5-5 ore dopo la dose, e variavano da circa 5.705 a 88.410 ng/mL. Cosa più importante, comunque, è che tutti i campioni che contenevano amfetamine in concentrazioni maggiori o uguali a 500 ng/mL contenevano anche quantità rilevabili di questo metabolita idrossilato (LOD 10 ng/mL), il che lo rende dunque un marcatore prezioso nella differenziazione di uso di clobenzorex da consumo illecito di amfetamine.

Valtier S, Cody JT. Differentiation of clobenzorex use from amphetamine abuse using the metabolite 4-hydroxyclobenzorex. *J Anal Toxicol.* 2000, Oct; 24(7):606-13.

Uno studio riporta l'uso di 3-clorobenzilamfetamina (3-Cl-clobenzorex) come standard interno per la quantificazione di clobenzorex. Studi di precisione hanno mostrato che 3-Cl-clobenzorex può produrre risultati quantitativi precisi e affidabili. In questo test i limiti di rivelazione e quantificazione per clobenzorex sono stati fissati a 1 ng/mL.

Cody JT, Valtier S. A gas chromatography-mass spectrometry method for the quantitation of clobenzorex. *J Anal Toxicol.* 1999 Nov-Dec;23(7):603-8.

Informazioni Internet

Sul sito Meds-chat alcuni utenti descrivono quali effetti sono correlati ad una assunzione di Clobenzorex (Asenlix). Il prodotto è uno stimolante usato per aiutare nella perdita di peso. Gli effetti collaterali correlati ad un suo uso sono: nausea, vertigini, anoressia e sete (<http://www.medschat.com/Discuss/Asenlix/>, ultimo accesso 30 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.tradett.com/clobenzorex-products/>, ultimo accesso 30 luglio 2013).

Stato legale

Clobenzorex è una molecola inclusa nella lista delle sostanze stimolanti proibite il cui impiego è considerato doping in Italia.

Ministero della Salute. Decreto 4 aprile 2008. http://www.iss.it/binary/dopi/cont/dm_4_aprile_2008.pdf

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



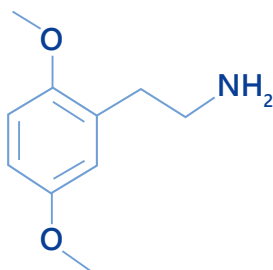
Figura 1: Immagini del reperto analizzato e risultato contenere Clobenzorex. (Fonte: Laboratorio analisi del Dott. Mario Franchini, Como) (Prot. EWS 222/12 dello 09/05/2012).

2C-H

Nome

2C-H

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{15}NO_2$

Numero CAS

3600-86-0 / 3166-74-3 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine

Altri nomi

2,5-dimethoxyphenethylamine; 2-(2,5-dimethoxy-phenyl)-ethylamine; 2,5-dimethoxy-benzeneethanamine; 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)Ethan-1-Amine; 2,5-dimethoxy-phenethylamine; 2,5-dimethoxybenzeneethanamine; 2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine; 2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethylamine; 2-(2-Aminoethyl)-1,4-dimethoxybenzene; 2-Aminoethyl-2,5-dimethoxybenzene

Peso molecolare

181.232 g/mol

Aspetto

Polvere bianca, gialla o beige

Informazioni generali

Il 2C-H è un derivato per sostituzione di 2 gruppi metossi (in posizione 2 e 5) dell'anello fenetilamminico. Tra le droghe psichedeliche della serie 2C risulta essere quella meno diffusa. Si ipotizza che la molecola 2C-H non venga utilizzata dall'uomo probabilmente perché verrebbe velocemente metabolizzata dalle monoamminossidasi prima di raggiungere il sistema nervoso centrale ed esercitare effetti centrali.

EMCDDA, EDND database, 2C-H. 2013.

La molecola 2,5-dimetossifenetilamina è commercializzata presso rivenditori ufficiali di reagenti per la ricerca che rendono disponibile la scheda di sicurezza del prodotto (MSDS) la quale riporta le frasi di rischio e di sicurezza per la manipolazione della sostanza. Nella scheda di sicurezza della Sigma-Aldrich viene riportato che la molecola provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari e che, in caso di contatto con gli occhi, è necessario interpellare immediatamente un centro antiveleni o un medico. Viene inoltre riportato che può essere nocivo se inalato, che provoca lacerazioni delle mucose e delle vie respiratorie alte, che può essere pericoloso se ingerito; può provocare ustioni a pelle ed occhi e che può essere dannoso se assorbito attraverso la cute.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=IT&language=it&productNumber=357677&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Finterface%3DCAS%2520No.%26term%3D3600-86-0%26lang%3Dit%26region%3DIT%26focus%3Dproduct%26N%3D220003048%2B219853152%2B219853286%26mode%3Dpartialmax>

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 2C-H cloridrato risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo e a circa 30 mg/mL in DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a λ_{max} = 227, 291 nm. Inoltre si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Viene inoltre specificato che il prodotto si intende solo per scopi di ricerca e applicazioni forensi.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11889> <https://www.caymanchem.com/pdfs/11889.pdf>
<https://www.caymanchem.com/msds/11889m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Alcuni derivati di tipo fenetilamminico ad attività allucinogena, inclusa la molecola 2C-H, sono stati valutati in termini di capacità di attivare le vie di segnalazione della fosfolipasi C (PLC) e della fosfolipasi A2 (PLA2) mediate dai recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, usando un sistema cellulare che consente di misurare le risposte PLA2 (rilascio dell'acido arachidonico, AA) e PLC (accumulo dell'inositol fosfato, IP) simultaneamente sulle stesse cellule. I risultati in vitro, indicano per la molecola 2C-H, un valore di pEC₅₀=5.93 per il recettore 5-HT_{2C}. Nello stesso test, l'analogo 4-sostituito con il bromo, il 2C-B, risulta più potente, con pEC₅₀=6.52.

Moya PR, Berg KA, Gutiérrez-Hernandez MA, Sáez-Briones P, Reyes-Parada M, Cassels BK, Clarke WP. Functional selectivity of hallucinogenic phenethylamine and phenylisopropylamine derivatives at human 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Jun;321(3):1054-61. *Epub* 2007 Mar 2.

Effetti

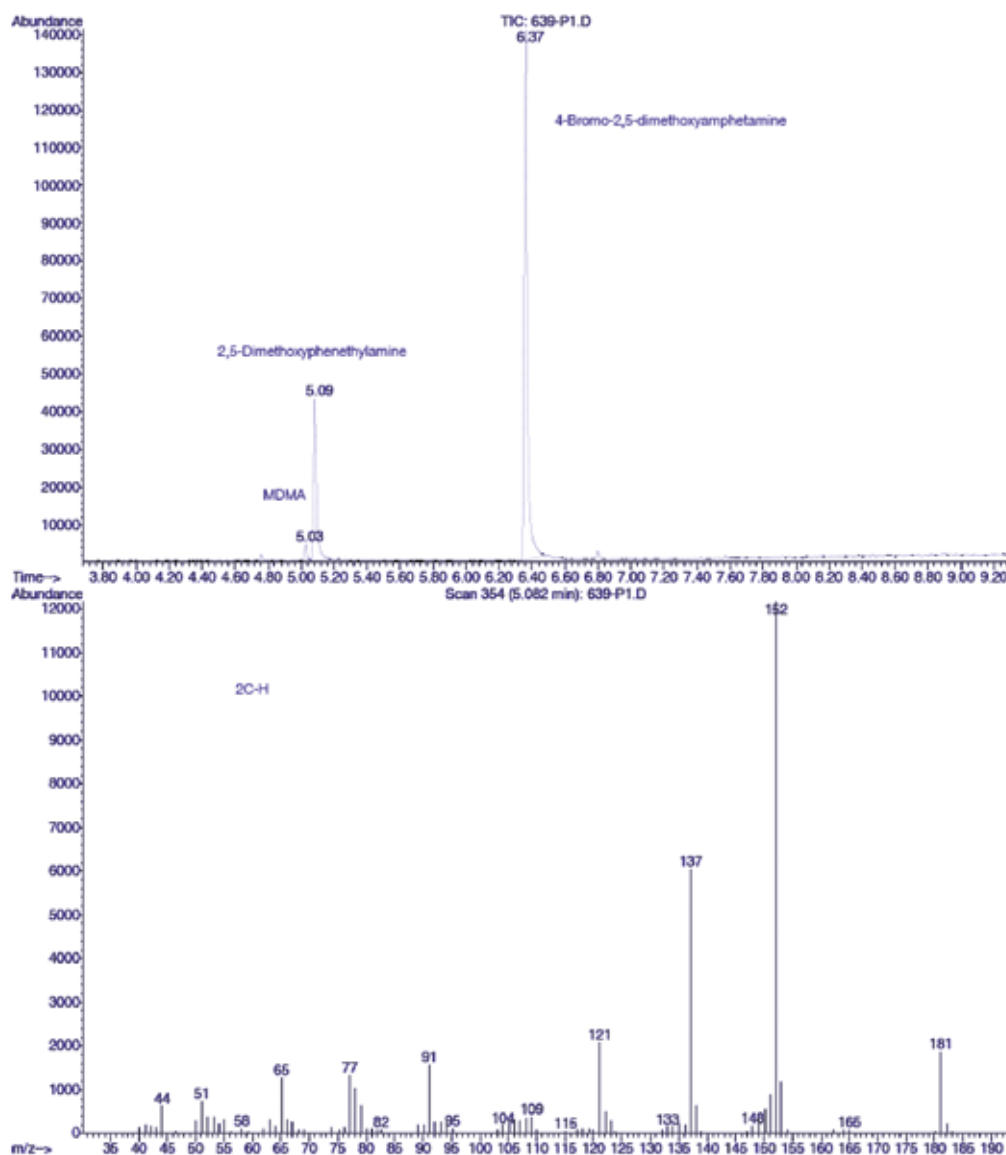
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 2C-H.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 2C-H.

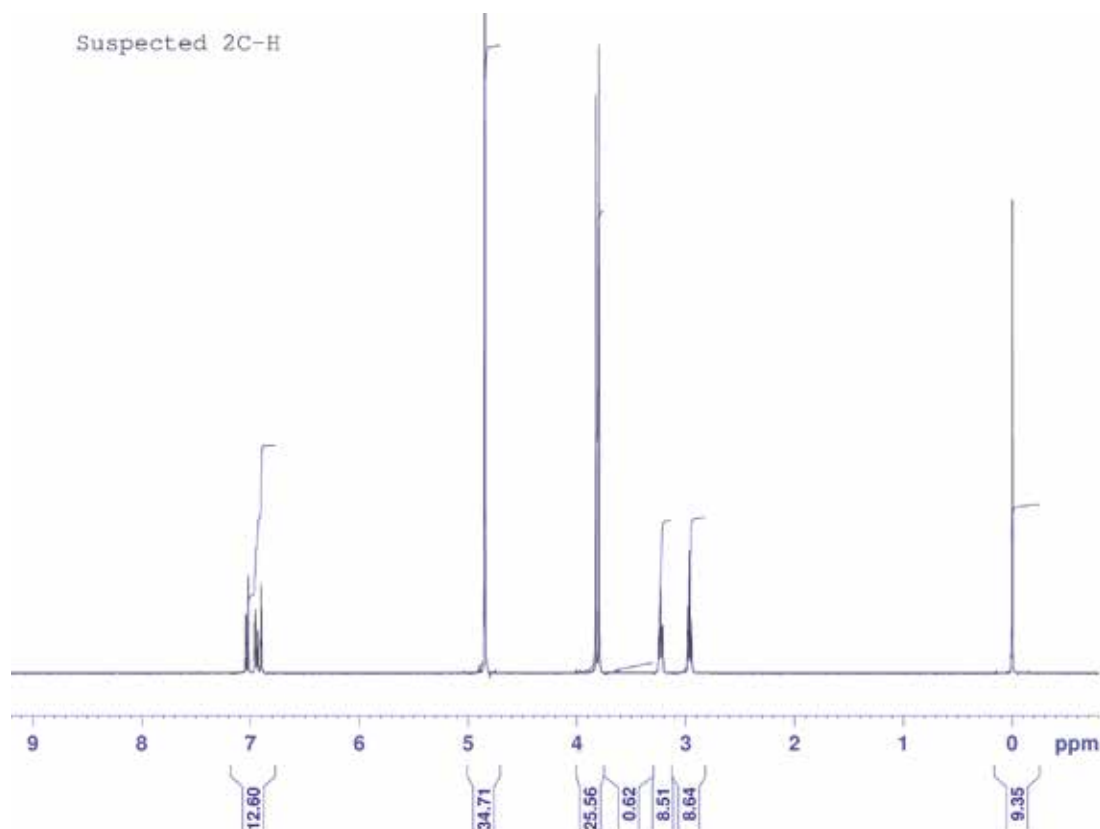
Caratterizzazione analitica

La molecola 2C-H è stata identificata in una compressa sequestrata dalle forze dell'ordine italiane. Di seguito viene riportato il cromatogramma (nel quale si evidenzia la presenza di altre componenti nella compressa, quali l'analogo 2C-B e MDMA) e lo spettro di massa della molecola 2C-H:



Fonte: Sezione Investigazioni Scientifiche, Reparto Operativo - Nucleo Investigativo, Comando Provinciale Carabinieri di Verona.

Di seguito viene riportato lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della molecola 2C-H:



Fonte: EMCDDA, EDND database, 2C-H. 2013.

Informazioni da Internet

Presso il sito Erowid.org, ad agosto 2009 un utente riporta assunzione orale di una dose pari a 15 mg di 2C-H con effetti quali sensazione iniziale di estrema felicità e calore, seguiti da tachicardia e sudorazione, dilatazione delle pupille (midriasi), paranoia ed euforia, per una durata totale di circa 20 minuti (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=80334>; ultimo accesso 04 marzo 2013).

La sintesi della 2C-H viene descritta nel libro PIHKAL da Alexander & Ann Shulgin, nella sezione denominata #32 2C-H. Nella stessa sezione viene inoltre indicato che in quasi tutti i test sperimentali su animali, la 2C-H è risultata essere la meno attiva al confronto con sostanze psicoattive analoghe (http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal032.shtml; ultimo accesso 04 marzo 2013).

La molecola risulta disponibile all'acquisto attraverso Internet presso alcuni siti <http://www.manufacturer.com/product/m6524796-2C-H%2C+or+2%2C5-dimethoxyphenethylamine%2C+CAS+3600-86-0+.html>; <https://en.pharma-chem.biz/2c-series/2c-h.html>; <http://promos-chem.com/?2c-h,22>; ultimo accesso 04 marzo 2013).

Stato legale

La molecola 2C-H non risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria e Lituania. Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola in altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 2C-H. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



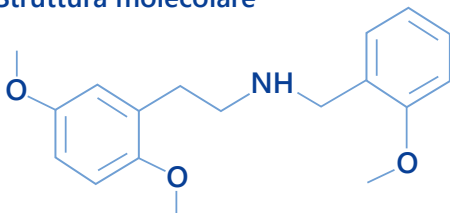
Figura 1: Immagine della compressa sequestrata analizzata dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Verona e risultata contenere le molecole 2C-B, 2C-H e tracce di MDMA (Fonte: Legione Carabinieri "Veneto" – Comando Provinciale di Verona – Reparto Operativo – Nucleo Investigativo) (Prot. EWS 258/13 del 12/03/2013).

25H-NBOMe

Nome

25H-NBOMe

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{18}H_{23}NO_3$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

2-(2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine

Altri nomi

2,5-Dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine; N-(2-Methoxybenzyl)-2,5-dimethoxyphenethyl amine; 2C-H-NBOMe; DMPEA-NBOMe

Peso molecolare

301.382 g/mol

Aspetto

Non disponibile, identificata in blotter

Informazioni generali

La molecola 25H-NBOMe è un agonista per il recettore 5-HT_{2A} e rappresenta l'N-2-metossibenzil derivato della fenetilamina 2C-H. In vitro presenta attività sul recettore 5-HT_{2A}, 100 volte superiore a quella della 2C-H.

EMCDDA, EDND database, 25H-NBOMe, 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 25H-NBOMe cloridrato risulta solubile a circa 13 mg/mL in etanolo, 3 mg/mL in DMF e 5 mg/mL in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 221 e 281 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/12061>; <https://www.caymanchem.com/pdfs/12061.pdf>;

<https://www.caymanchem.com/msdss/12061m.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/12061m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

In letteratura, è stato dimostrato come derivati fenetilamminici "NBOMe" sostituiti, presentino un aumento dell'affinità e della potenza sui recettori 5-HT_{2A} rispetto ai loro precursori. In particolare, studi in vitro, hanno mostrato come 25H-NBOMe presenti un'affinità, a livello del recettore 5-HT_{2A}, oltre 100 volte superiore rispetto alla molecola 2C-H, la 2,5-dimetossifenetilamina da cui deriva. In un test di spiazzamento del (±)-[125I]DOI e di attivazione dell'idrolisi del fosfatidilinositolo (PI) su recettori 5-HT_{2A} di ratto, per la molecola 25H-NBOMe è stata misurata una K_i pari a 1,19 nM e una EC₅₀ pari a 81,2 nM. Nel test di spiazzamento del (±)-[125I]DOI (recettore umano), è stata misurata una K_i pari a 2,83 nM; nel test di spiazzamento di [3H]Ketanserin (recettore umano), è stata misurata una K_i pari a 11 nM.

Braden MR, Parrish JC, Naylor JC and Nichols DE. Molecular Interaction of Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with Superpotent N-Benzyl Phenethylamine Agonists. *Molecular Pharmacology* December 2006L 70: pp. 1956-1964.

La molecola 25H-NBOMe è stata valutata in uno studio teorico sull'interazione di agonisti parziali con il recettore 5-HT_{2A}. Nello studio per la molecola viene riportata una pEC₅₀ pari a 7.73 ± 0.03 e un'efficacia E_{max} [%] pari a 40 ± 2 , su r5-HT_{2A}.

Silva M. E., Heim R., Strasser A., Elz S., Dove S. *Theoretical studies on the interaction of partial agonists with the 5-HT_{2A} receptor. J Comput Aided Mol Des.* 2011. 25: pp. 51–66. DOI 10.1007/s10822-010-9400-2.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 25H-NBOMe.

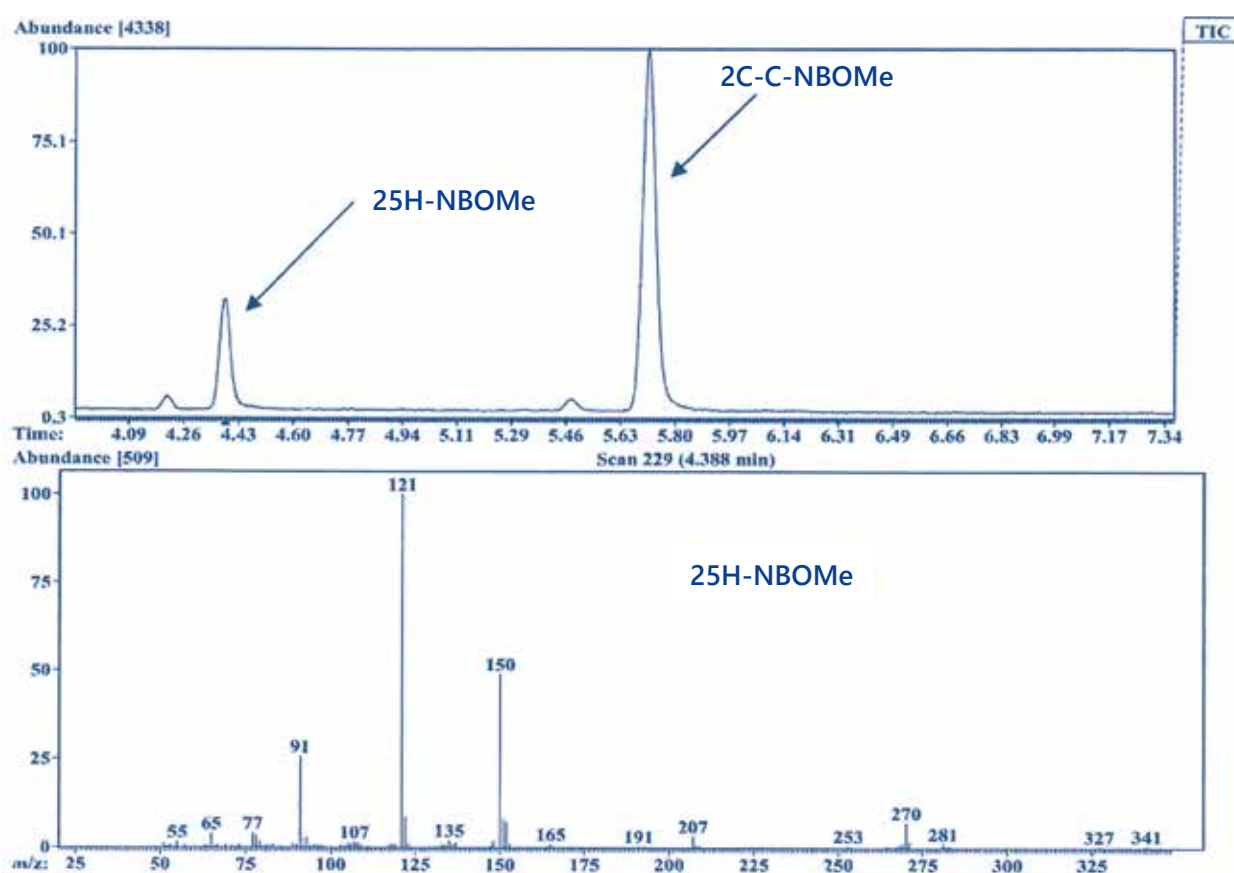
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 25H-NBOMe.

Caratterizzazione analitica

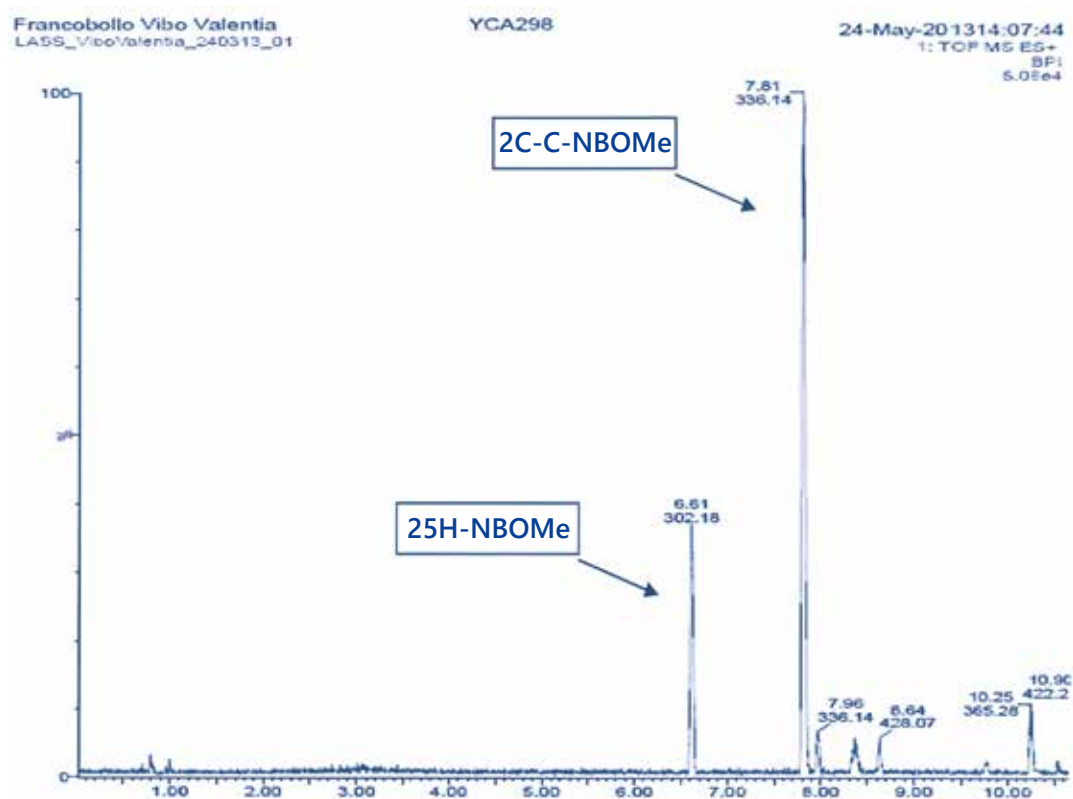
La molecola 25H-NBOMe è stata riscontrata in blotter sequestrati dalle forze dell'ordine italiane nel 2013.

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 25H-NBOMe, contestualmente alla molecola 2C-C-NBOMe, ottenuti mediante GC-MS:

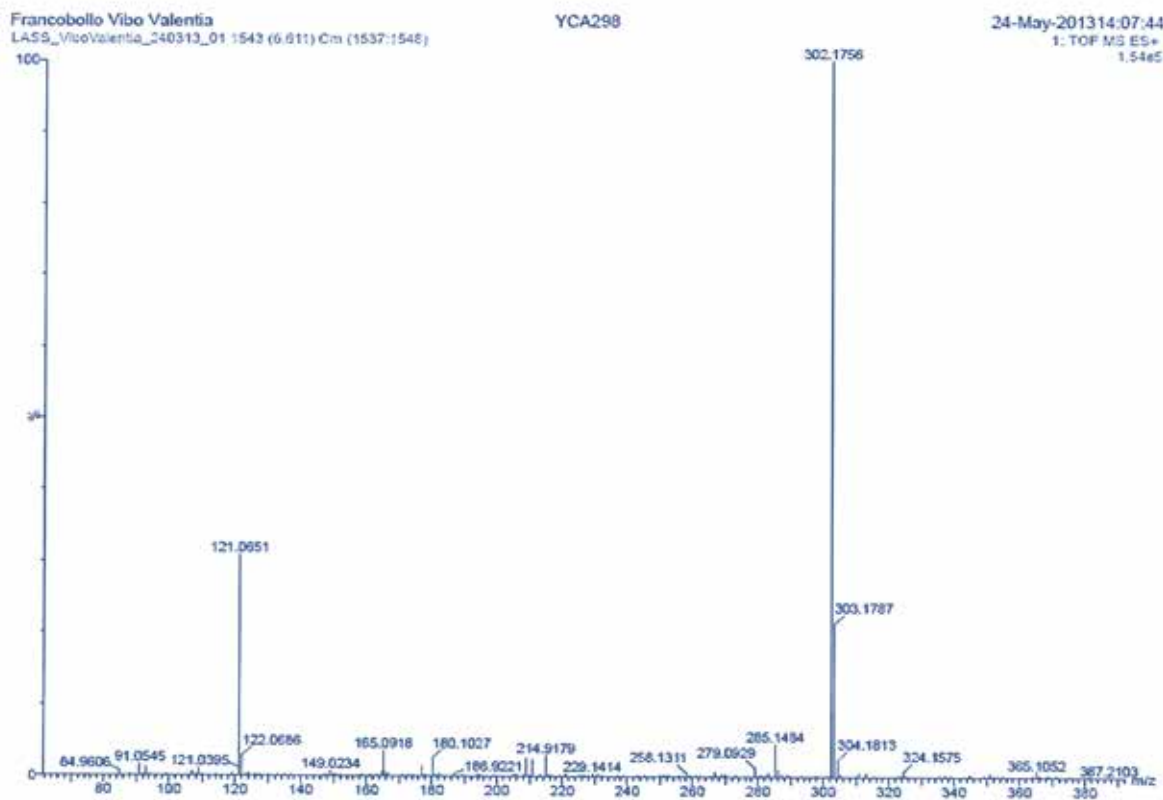


Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Vibo Valentia.

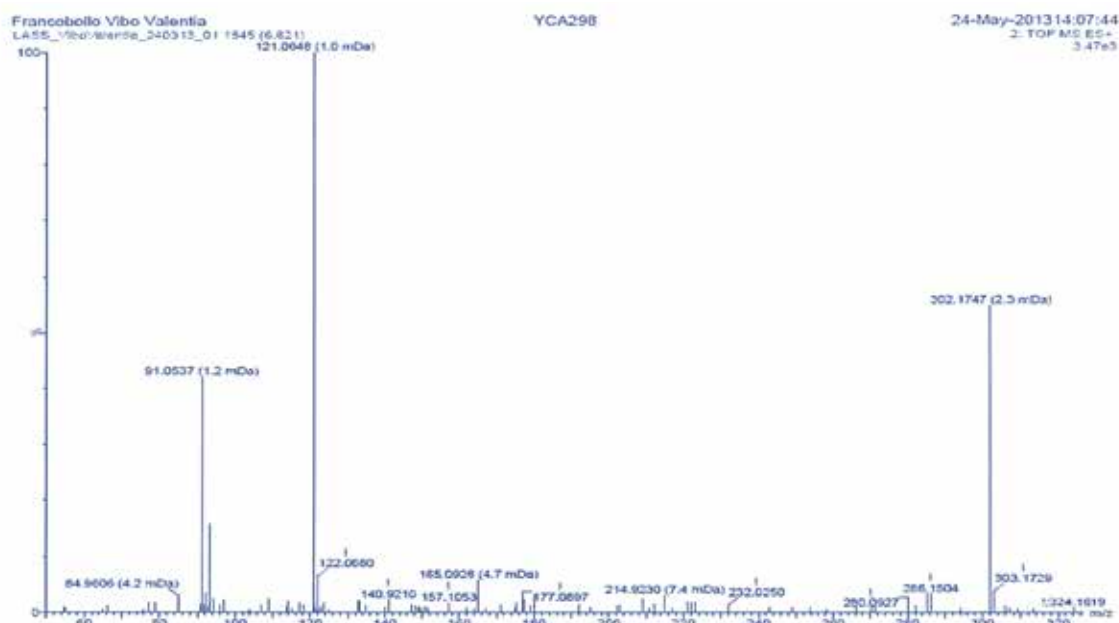
Di seguito si riporta il cromatogramma UPLC del campione nel quale sono state identificate le molecole 25H-NBOMe e 2C-C-NBOMe:



Di seguito si riporta lo spettro di massa (TOF) della molecola 25H-NBOMe:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Uno studio della DEA americana riporta la caratterizzazione di 12 diversi isomeri a struttura fenetilamminica con derivazione -NBOMe, per la differenziazione dei diversi isomeri posizionali. Nell'articolo vengono riportati anche gli spettri di massa e FTIR della molecola 25H-NBOMe.

Casale JF, Hays PA. Characterization of Eleven 2,5-Dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine (NBOMe) Derivatives and Differentiation from their 3- and 4-Methoxybenzyl Analogues - Part I. *Microgram Journal*, Volume 9, Number 2. 2012. http://www.justice.gov/dea/pr/microgram-journals/2012/mj9_84-109.pdf

Disponibile in dvd

Spettro GC-MS per la molecola 25H-NBOMe (Fonte: National Laboratory of Forensic Science (SKL), Svezia, attraverso il Punto Focale Svedese).

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso i siti http://drugpowerstore.com/product_info.php/products_id/515; http://www.weiku.com/products/17889996/25H_NBOMe.html e <http://www.tradekorea.com/sell-leads-detail/S00061210/25H-NBOMe,25I-NBMD,25I-NBF,2C-C-NBOMe,AK-7.html> (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

La molecola 25H-NBOMe non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola è stata posta sotto controllo temporaneo (12 mesi) nel Regno Unito a partire dal 10 giugno 2013. Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 25H-NBOMe, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

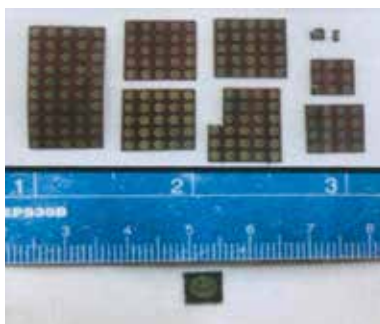


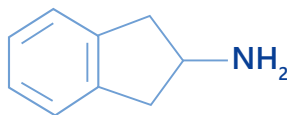
Figura 1: Immagine dei blotter art analizzati dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Vibo Valentia e dalla Sezione di Chimica Esplosivi ed infiammabili del R.I.S. di Parma, risultati contenere le molecole 2C-C-NBOMe e 25H-NBOMe (Fonte: Legione Carabinieri "Calabria" – Comando Provinciale di Vibo Valentia – Reparto Operativo – Nucleo Investigativo e Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma).

2-Amminoindano (2-AI)

Nome

2-amminoindano; (2-aminoindan)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_9H_{11}N$

Numero CAS

2975-41-9 (base libera) / 2338-18-3 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

2,3-dihydro-1H-inden-2-amine

Altri nomi

2-Indanamine; 2,3-dihydro-1H-inden-2-ylamine; Indan-2-amine; 2,3-diidro-1H-Indano-2-ammino

Peso molecolare

133.190 g/mol

Aspetto

Polvere di colore bianco spento; riscontrata in compresse

Informazioni generali

La molecola 2-amminoindano (2-AI) rappresenta un analogo con struttura rigida alla catena laterale dell'amfetamina, che risulta chiusa a formare un anello a 5 termini.

Il 2-AI è uno stimolante a breve durata d'azione con effetti che sono stati comparati a quelli dell'1-benzilpiperazina e a quelli della metamfetamina.

EMCDDA, EDND database, 2-Aminoindan. 2013.

Presso il sito Sigma-Aldrich di prodotti per la ricerca, la molecola è disponibile come liquido incolore; nella scheda di sicurezza del prodotto fornita dal rivenditore viene riportato che la manipolazione della sostanza provoca irritazione oculare, cutanea e del sistema respiratorio. Queste informazioni appaiono però generiche e vengono riportate nello stesso modo per tutte le sostanze oggetto di informative/allerte del NEWS e identificate presso rivenditori di prodotti per la ricerca.

<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=IT&language=it&productNumber=479128&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2F479128%3Flang%3Dit>

Presso un altro rivenditore di prodotti per la ricerca, Cayman chemical, il 2-AI è disponibile nella forma salificata (cloridrato) come solido cristallino. Vengono riportati valori di λ_{max} di assorbimento UV/Vis pari a 210, 266 e 272 nm; una solubilità in etanolo di circa 3 mg/ml e in di 20 mg/ml in DMSO e in DMF. Nella scheda di sicurezza prodotta dal rivenditore viene riportato che 2-AI (HCl) è nocivo per ingestione e che può causare irritazione degli occhi, pelle e sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11048.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msds/11048m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Sono state analizzate le proprietà farmacologiche/tossicologiche di derivati amfetaminici, utilizzando un paradigma di discriminazione del farmaco e generalizzazione degli stimoli. I derivati studiati erano costituiti da analoghi con variazioni strutturali nella catena laterale dell'amfetamina. Lo studio ha utilizzato un modello animale con ratti addestrati a discriminare (+)-amfetamina solfato (5,43 μ mol/kg, 1 mg/kg) da una soluzione salina in un alimento rinforzato. Per il 2-amminoindano, tra le molecole testate nello studio, è stata osservata una parziale generalizzazione degli stimoli.

Oberlander R, Nichols DE. Structural variation and (+)-amphetamine-like discriminative stimulus properties. Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, School of Pharmacy and Pharmacal Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN 47907.

Effetti

Per la molecola 2-AI viene riportato che sono state osservate proprietà broncodilatatorie e analgesiche.

E. Solomons, J. Sam. 2-aminoindans of pharmacological interest. J. Med. Chem. 1973, 16, 1330.

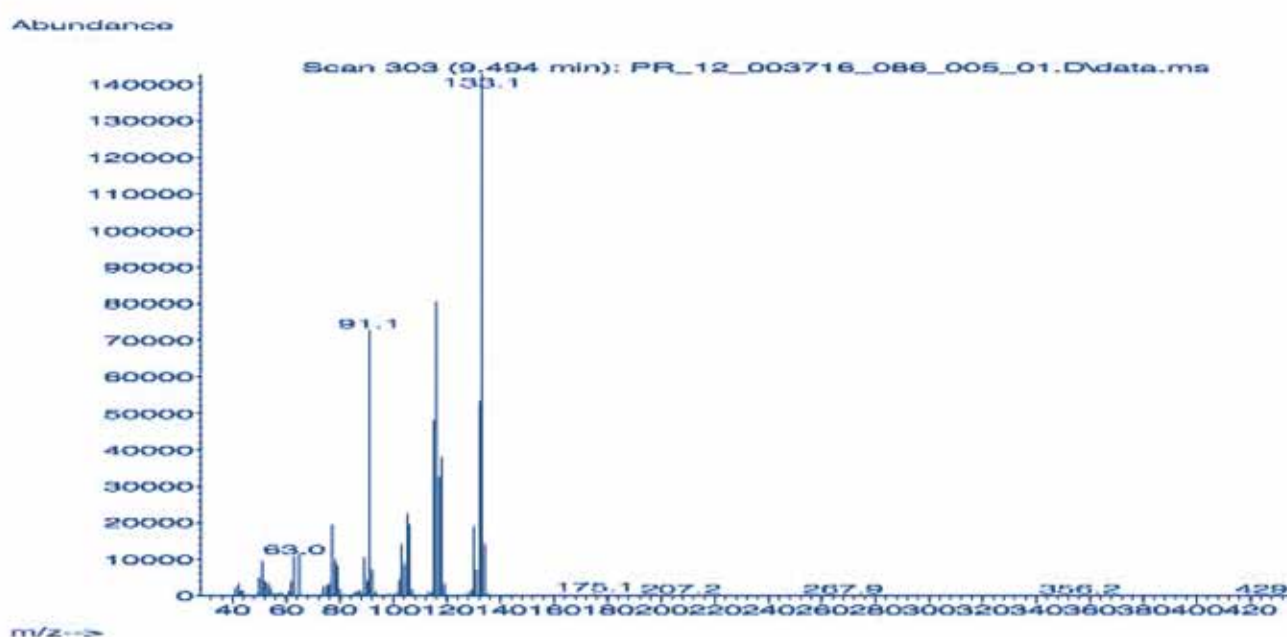
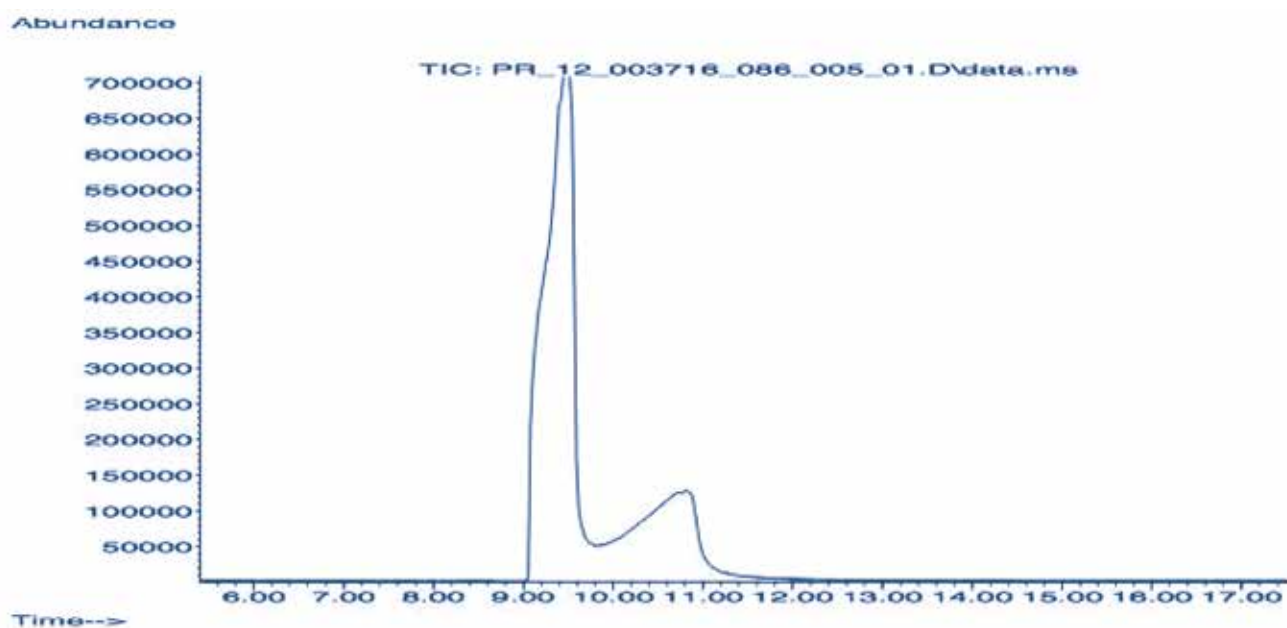
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 2-AI.

Caratterizzazione analitica

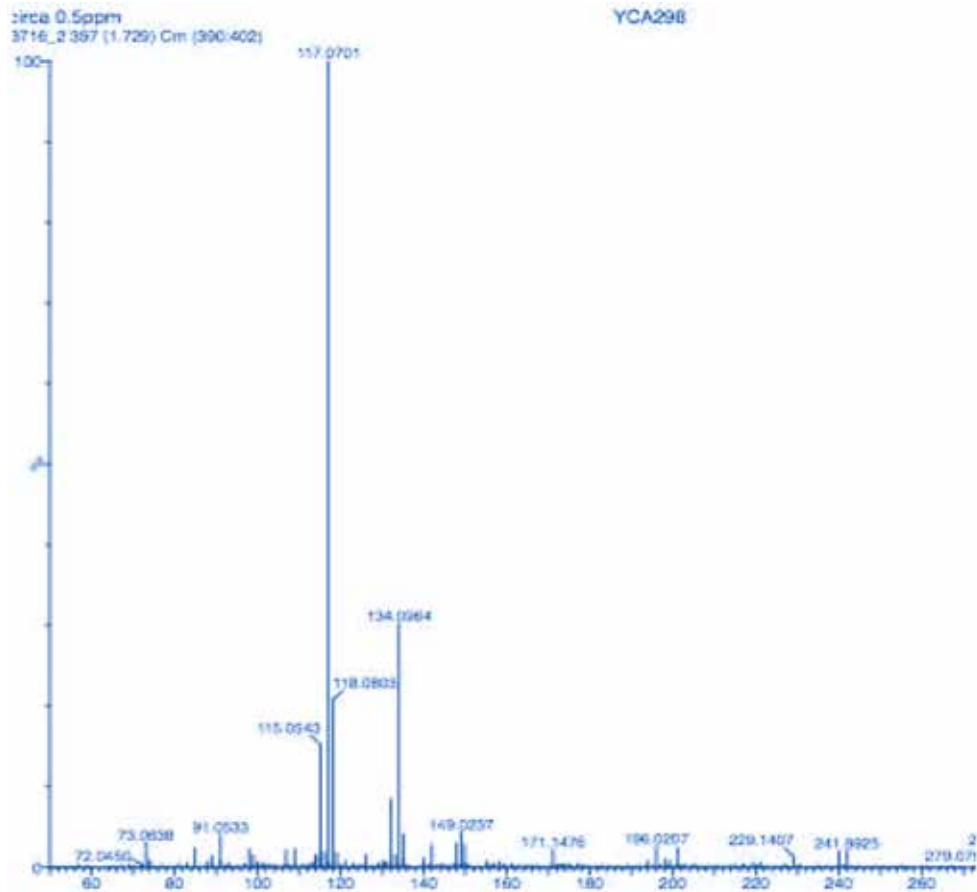
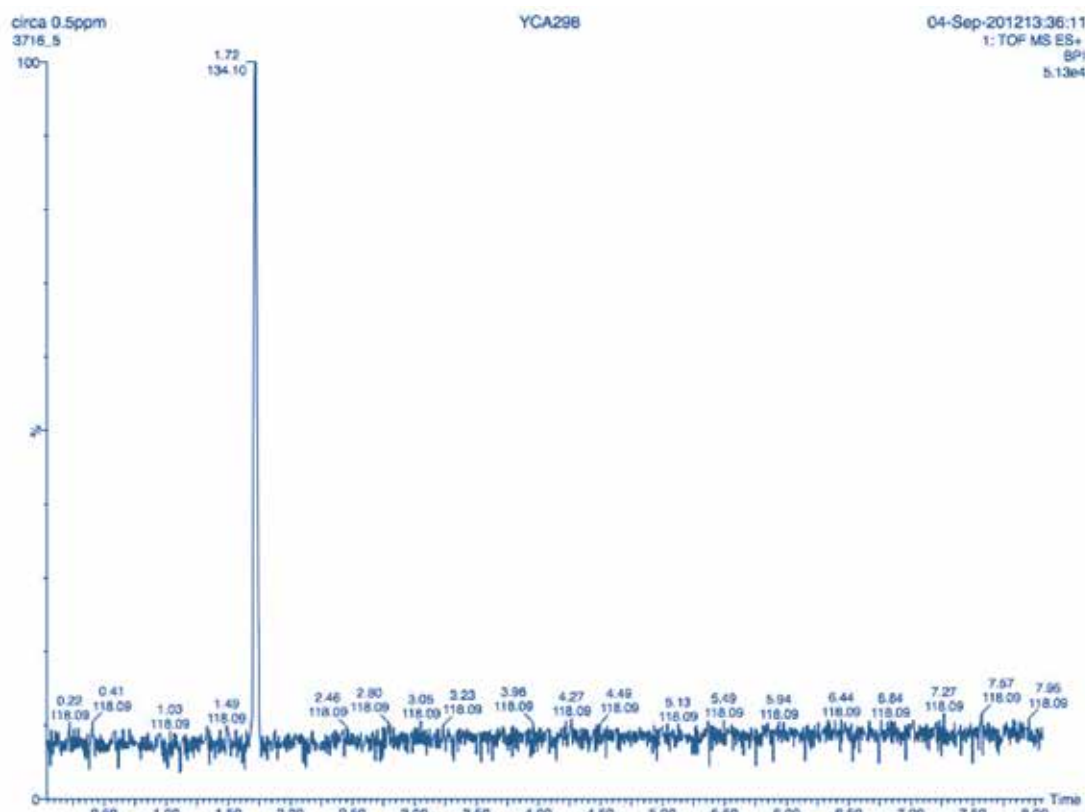
La molecola 2-amminoindano è stata riscontrata in varie capsule contenute in 3 differenti confezioni denominate "Pink Champagne", "Groove-e" e "Blurberrys", sequestrate dal Nucleo Carabinieri Tutela Salute di Milano, presso uno Smart Shop. Di seguito si riporta la caratterizzazione della molecola identificata in uno dei tre prodotti dal Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma:

Cromatogramma e spettro di massa ottenuti in GC-MS EI della molecola 2-amminoindano:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito si riporta il cromatogramma UPLC e lo spettro ESI+TOF HR MS/MS della molecola 2-amminoindano:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Secondo quanto riportato in una libreria di spettri fornita dal Punto Focale Irlandese all'Osservatorio Europeo, le percentuali degli ioni (m/z) ottenuti da analisi GC/MS, per la molecola 2-amminoindano sono risultati essere i seguenti: 77(20.8), 91(57.8), 105(16.2), 116(57.2), 133(100.0).

EMCDDA, EDND database, 2-Aminoindan. 2013.

Le informazioni riguardo l'uso ricreazionale della molecola 2-amminoindano sono scarse. Nel 2003 2-AI si poteva reperire online nella categoria di farmaci destinati alla ricerca, principalmente in forma di polvere di colore bianco spento e da consumarsi per via orale.

EMCDDA, EDND database, 2-Aminoindan. 2013.

Un articolo riporta come, al 2011, la disponibilità dei composti 2-amminoindanici risultasse in continua crescita nel mercato online. I siti Internet infatti offrono composti sintetici come il 5,6-metilendioossi-2-amminoindano (MDAI), 5,6-metilenedioossi-N-metil-2-amminoindano (MDMAI), 5-iodo-2-amminoindano (5-IAI) e 5-metossi-6-metil-2-amminoindano (MMAI) come "prodotti chimici per la ricerca". Nell'articolo viene descritta la chimica, la farmacologia e gli aspetti tossicologici di questa nuova classe di sostanze psicoattive.

Sainsbury P D; Kicman A T; Archer R P; King L A and Braithwaite R A, Aminoindanes—the next wave of 'legal highs', *Drug Testing and Analysis*, Volume 3, Issue 7-8, Pages 479-482, 2011.

La molecola 2-AI rappresenta un intermedio chimico per la sintesi del 5,6-dietil-2,3-diidro-1H-indano-2-ammino cloridrato, a sua volta intermedio per la sintesi del principio attivo indacaterol (QAB149), un potente agonista adrenergico β_2 . L'articolo descrive una via sintetica efficiente ed economica dell'intermedio, a partire proprio dal 2-amminoindano che rappresenta una molecola economica e facilmente disponibile in commercio.

Prashad M, Hu B, Har D, Repic O, Blacklock TJ (2006) An Efficient and Economical Synthesis of 5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1 H-inden-2-amine Hydrochloride. *Organic Process Research & Development* 10, 135-141.

Informazioni da Internet

Sul sito Erowid un utente descrive gli effetti sperimentati dopo assunzione di 2-amminoindano. L'utente riporta l'assunzione di concentrazioni crescenti della molecola. Per insufflazione riporta dosi a partire da 5 mg fino ad un massimo di 25 mg, per l'assunzione per via orale, dosi a partire da 20 mg fino a 50 mg. Il soggetto sostiene di aver avvertito sensazioni piacevoli alle dosi assunte e nessun effetto collaterale, ma sconsiglia l'uso prolungato e un alto dosaggio in quanto non sono note informazioni su effetti a lungo termine o ad alte dosi. Non esclude inoltre la possibilità che si possano manifestare effetti avversi e la possibilità di assuefazione (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=55978>; ultimo accesso, 29 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.benzo-fury.me.uk/index/31> (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

La molecola 2-AI non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Ungheria e in Portogallo. Non risulta essere posta sotto controllo nel Regno Unito e in Lituania.

EMCDDA, EDND database, 2-Aminoindan. 2013.

La molecola 2-amminoindano e alcuni derivati risulterebbero posti sotto controllo dal giugno 2012 in Russia (http://www.erowid.org/chemicals/2_aminoindan/2_aminoindan_law.shtml#russia; ultimo accesso 29 agosto 2013).

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



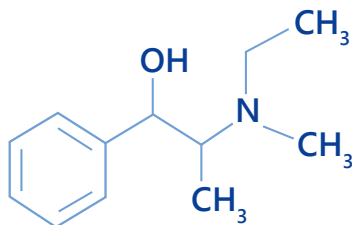
Figura 1: Immagini dei 3 prodotti sequestrati presso Smart Shop di Milano e Varese, da parte del Nucleo Carabinieri Tutela Salute, nei quali è stata rilevata la presenza di 2-amminoindano (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma) (Prot. EWS 253/13 dello 08/01/2013).

Etafedrina

Nome

Etafedrina; (etafedrine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{12}H_{19}NO$

Numero CAS

7681-79-0 / 5591-29-7 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

2-[ethyl(methyl)amino]-1-phenylpropan-1-ol

Altri nomi

2-Ethylmethylamino-1-phenylpropan-1-ol; 2-Methylethylamino-1-phenyl-1-propanol; Etagedrinum; Ethylephedrine; N-ethylefedrina; alpha-(1-(ethylmethylamino)ethyl)-benzenemethanol; alpha-(1-(ethylmethylamino)ethyl)-benzyl alcohol; 1-phenyl-2-(methylmethylamino)propanol; Nethamine, Nethaphyl.

Peso molecolare

193.285 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

L'etafedrina è un analogo dell'efedrina dalla quale differisce per l'aggiunta di un sostituito etilico sull'azoto. Ha azione vaso e broncodilatatrice.

Farmacologia e Tossicologia

In uno studio di attività su tessuti animali (cavia e coniglio) si evince che la N-etilazione dell'efedrina sopprime l'attività simpatomimetica indiretta e che l'etafedrina funziona da agente simpatomimetico con attività selettiva sui recettori beta-2 adrenergici, mediando così l'effetto broncodilatatore.

Lindmar R, Löffelholz K, Stieh-Koch U. On the mechanism of bronchodilatation by etagedrine. Arzneimittelforschung. 1985; 35(3):602-4.

L'etafedrina è uno dei tre principi componenti il farmaco Calmydone. Questo farmaco contiene tre principi attivi: l'etafedrina, la doxilamina e l'idrocodone. E' un farmaco utilizzato per controllare casi di tosse associata ad infiammazione del cavo orale e della gola che non rispondono a trattamenti più blandi. L'assunzione non è raccomandata a chi è allergico ai tre principi attivi, a chi è in trattamento con inibitori delle monoammine-ossidasi (MAOI), a chi ha difficoltà respiratorie e a chi ha avuto un trauma cranico.

http://bodyandhealth.canada.com/drug_info_details.asp?channel_id=0&relation_id=0&brand_name_id=5155&page_no=1

Sul topo per l'etafedrina viene riportata una LD50 pari a 60 mg/Kg.

Takeo Ueda, Shigeshi Toyoshima, Kiyoshi Takahashi and Masako Muraoka (1955). "Studies on Syntheses and Pharmacological Effects of N-Alkylephedrine and their Ammonium Salt Derivatives"

Effetti

Viene utilizzata nel trattamento delle infezioni del tratto respiratorio ed è oggetto di un trial clinico di Fase 3. Usi impropri sono rilevati a scopo dimagrante e nel campo del doping.

<http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00857987>

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola etafedrina

Caratterizzazione analitica

Lo studio riporta l'uso della gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC/MS) per l'identificazione simultanea nelle urine di efedrina, pseudoefedrina, catina, norefedrina e metilefedrina, utilizzando standard interno tra cui etilefedrina (Quantifier ion: 176 m/z).

Forsdahl G, Gmeiner G. Investigation of the silylation of ephedrine using N-methyl-N-trimethylsilyl-trifluoroacetamide. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004 Nov 25;811(2):201-8.

Lo studio riporta un metodo in cromatografia liquida ad alte prestazioni accoppiata ad un rivelatore UV per determinare la presenza di norefedrina, norpseudoefedrina, efedrina, pseudoefedrina, metilefedrina ed etilefedrina, nelle urine. Le sostanze vengono separate utilizzando una colonna in fase inversa con un tampone a pH 5.5 come fase mobile.

C. Imaz, D. Carreras, R. Navajas, C. Rodriguez, A.F. Rodriguez, J. Maynarand R. Cortes. Determination of ephedrine in urine by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography A. Volume 631, Issues 1-2, 1993, Pages 201-205.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito http://www.weiku.com/products/5404480/Etafedrine_Hcl.html (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

La molecola etafedrina non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

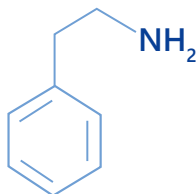
Dalla Legge 29 novembre 1995, n. 522 (GU n. 287 Suppl.Ord. del 09/12/1995), e Ratifica ed esecuzione della convenzione contro il doping, con appendice, ratificata a Strasburgo il 16 novembre 1989, nell'Annesso D "Appendice elenco di riferimento delle classi farmacologiche di sostanze e metodi doping", l'etafedrina compare tra le classi di sostanze doping, nella lista degli stimolanti.

2-Fenetilamina (2-PEA)

Nome

2-fenetilamina; (2-phenethylamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_8H_{11}N$

Numero CAS

64-04-0

Nome IUPAC

2-phenylethanamine

Altri nomi

(2-Aminoethyl)benzene; 2-phenethylamine; 1-Amino-2-phenylethane; 1-Phenyl-2-amino-athan; 1-Phenyl-2-aminoethane; 2-Amino-1-phenylethane; 2-Amino-fenylethan; 2-Fenylethylamin; 2-Phenethylamine; 2-Phenylethylamine; Benzeneethanamine; Ethanamine, 2-phenyl-Ethylamine, 2-phenyl-FEMA; PHENETHYLAMINE, BETA; Phenethylamine; Phenylethylamine; beta-Aminoethylbenzene; beta-Phenethylamine; beta-Phenylaethylamin.

Peso molecolare

121.179 g/mol

Aspetto

Compresse

Farmacologia e Tossicologia

2-Fenilettilamina (2-PEA) è una amina endogena che produce una risposta simpaticomimetica nel cervello e potenzia la risposta dei neuroni corticali all'adrenalina (NA). E' probabile che la 2-PEA agisca direttamente per aumentare l'efficacia della NA. Questi risultati sono compatibili con l'ipotesi che il ruolo fisiologico della 2-PEA sia quello di modulare la trasmissione catecolaminergica nel sistema nervoso centrale.

Paterson IA; Neurochem Res 18(12): 1329-36 (1993).

La PEA è un intermedio endogeno nel metabolismo delle catecolamine. In quanto tale, il suo metabolismo, la sua distribuzione e la sua escrezione possono essere condizionate da numerose droghe psicoattive, stati psicotici, inibitori MAO e altre interazioni. E' stato riscontrato che:

1. la concentrazione di 2-fenilettilamina (2-PEA) aumenta notevolmente nel cervello in seguito a somministrazione di antidepressivi inibitori delle monoamino ossidasi (MAOI);
2. la 2-PEA è un metabolita dell'antidepressivo MAOI fenelzina;
3. la 2-PEA può essere un modulatore dell'attività delle catecolamine.

Sulla base di queste osservazioni è stato valutato l'effetto di un aumento a lungo termine della 2-PEA nel cervello sui recettori delle catecolamine. Gli antidepressivi MAOI inducono una diminuzione della densità dei recettori dopaminergici del tipo D1 e D2 nel cervello di ratto. Questi dati sono discussi in termine di un possibile ruolo dell'interazione 2-PEA-catecolamine nell'azione dei farmaci antidepressivi.

Paetsch PR, Greenshaw AJ; Neurochem Res. 1993 Sep;18(9):1015-22.

L'inibizione della trasmissione di dopamina con neurolettici aumenta il grado di accumulo di 2-PEA nello striato dei topi. Viceversa, una stimolazione della trasmissione di dopamina con d-amfetamina comporta una riduzione nel grado di accumulo di 2-PEA. Ciò supporta l'idea che la 2-PEA possa essere un neuro modulatore della trasmissione di dopamina.

Juorio AV et al; Gen Pharmacol 22(2) : 407-13 (1991).

L'attività cerebrovascolare della PEA è stata investigata in 16 babbuini anestetizzati. E' stata esaminata l'influenza degli agenti bloccanti monoaminergici e degli inibitori specifici della monoaminoossidasi sulla circolazione cerebrale e sulle azioni metaboliche della PEA. La somministrazione di PEA, dopo quella di deprenile (MAO inibitore), ha mostrato una significativa riduzione del flusso sanguigno nel cervello.

Mcculloch J, Harper AM; *Factors influencing the response of cerebral circulation to phenylethylamine; Neurology* 29(2) 201 (1979).

Effetti

Studi di esposizione sull'uomo indicano che la PEA è irritante per la pelle e possibile sensibilizzante.

O'Neil, M.J. (ed.). *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001., p. 1296.

La feniletilamina (PEA), una neuroamina endogena, aumenta i livelli di attenzione e di attività negli animali e ha mostrato di ridurre la depressione nel 60% dei pazienti depressi. E' stato proposto che il deficit di PEA possa essere la causa di una comune forma di patologia depressiva. 14 pazienti con episodi di depressione maggiore che rispondevano a trattamento con PEA (10-60 mg per via orale/die, con 10 mg/die di selegilina al fine di prevenire la rapida metabolizzazione della PEA) sono stati riesaminati nelle settimane successive. La risposta antidepressiva si è mantenuta in 12 pazienti. La dose efficace non è cambiata nel tempo. Non ci sono stati effetti collaterali manifesti. La PEA ha rappresentato un supporto al trattamento della depressione in un significativo numero di pazienti, anche in alcuni di quelli che non rispondevano ai trattamenti standard. La fenetilamina sembra essere in grado di migliorare l'umore rapidamente al pari dell'amfetamina, ma non induce tolleranza.

Sabelli H; Fink P; Fawcett J; Tom C., *Sustained antidepressant effect of PEA replacement, J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1996 Spr, 8:2, 168-71, Rush University and the Center for Creative Development, Chicago, Illinois, USA.

Le triptamine e le feniletilamine sono due ampie categorie di sostanze psicoattive con una lunga storia di uso lecito ed illecito. Il profilo emergente degli utilizzatori di queste sostanze non esiste, in quanto gli studi di sorveglianza non le includono. Lo studio di seguito indicato ha condotto, come parte integrante di un più ampia ricerca relativa ai rischi sanitari dell'assunzione di ketamina per via endovenosa, un'indagine su 42 giovani di Los Angeles considerati ad alto rischio di consumo di sostanze, tra il 2005 e il 2006. I ragazzi hanno riportato che l'uso di triptamine e feniletilamine era non frequente, era spontaneo e avveniva prevalentemente durante eventi musicali, come festival, concerti o raves. E' stato riportato che l'acquisto di tali sostanze chimiche aveva luogo per lo più via Internet e che l'assunzione avveniva in ambienti privati. Molti descrivevano esperienze positive successive al consumo delle sostanze, ma sono stati riportati anche effetti a breve termine sulla salute come nausea, vomito, diarrea, disorientamento e allucinazioni legate a sensazione di spavento.

Sanders B, Lankenau SE, Bloom JJ, Hathazi D; *Subst Use Misuse*. 2008; 43(3-4):389-402.

Metabolismo

La 2-feniletilamina è una amina endogena con struttura simile a quella dell'amfetamina; si trova normalmente nelle urine umane ad una concentrazione di circa 30 µg/l.

Budavari S, ed; *The Merck Index*. 13th ed, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., p. 1296 (2001).

I risultati di uno studio hanno mostrato che l'escrezione urinaria (espressa per grammi di creatinina) di PEA libera totale era significativamente più bassa nei pazienti con un disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e i livelli plasmatici di Phe e Tyr erano anch'essi più bassi nei soggetti con ADHD rispetto al gruppo di controllo. Nell'indagine, l'escrezione urinaria (24 ore) di beta-feniletilamina (PEA), acido fenilacetico (PAA), fenilalanina (Phe), e p-tirosina (Tyr) e i livelli plasmatici di PAA, Phe e Tyr sono stati esaminati in 18 bambini normali e in 26 bambini in cui era stato diagnosticato il disturbo ADHD.

Baker GB, Bornstein RA, Rouget AC, Ashton SE, van Muyden JC, Coutts RT. *Phenylethylaminergic mechanisms in attention-deficit disorder. Biol Psychiatry* 1991 Jan 1;29(1):15-22.

La farmacocinetica plasmatica della 2-PEA può essere descritta come cinetica di primo ordine, con un tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) stimato di circa 5-10 minuti.

Shannon HE et al; *J Pharmacol Exp Ther* 223 (1): 190 (1982).

Caratterizzazione analitica

La 2-PEA può essere identificata nelle urine e nel sangue attraverso GC/MS dopo conversione in trifluoroacetil derivato.

Ando H et al; *Utilization of gc/ms in forensic chemistry. Identification of stimulants in urine and blood; Koenshu-Iyo Masu Kenkyukai* 5: 63 (1980).

Nell'articolo vengono riportati i tempi di ritenzione HPLC per la 2-PEA e i suoi derivati. E' stata usata una colonna di octadecil-silice ed un eluente al 10% di metanolo contenente un tampone per limitare le interferenze con il supporto di silice.

Gill R et al; *Group-contribution approach to the behavior of 2-phenylethylamines in reversed-phase high-performance liquid chromatography; J Chromatogr* 218: 639 (1981).

La feniletilamina è stata estratta dalle urine con n-esano saturato con cloruro di sodio e riestratta in acido diluito. L'estratto acido è stato liofilizzato e il residuo è stato convertito in pentafluorobenzoil derivato per l'analisi GC con rivelatore a cattura di elettroni.

Blau K et al; *Urinary phenylethylamine excretion: gas chromatographic assay with electron-capture detection of the pentafluorobenzoyl derivative; J Chromatogr* 163(2) 135 (1979).

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.guidechem.com/trade/pdetail2393194.html> (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato Legale

La molecola 2-PEA non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria e Portogallo. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

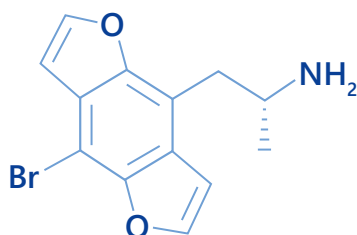
EMCDDA, EDND database, 2-PEA. 2013.

1-(8-Bromobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-il)-2-aminopropano (Bromo-Dragonfly)

Nome

1-(8-bromobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-il)-2-aminopropano; (1-(8-bromobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{13}H_{12}BrNO_2$

Numero CAS

502759-67-3

Nome IUPAC

1-(8-bromobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane

Altri nomi

Bromo-benzodifuranyl-isopropylamine; bromo-benzodifuranyl-isopropylamine; B-Fly

Peso molecolare

294.144 g/mol

Aspetto

Riscontrato in blotter

Informazioni generali

Il Bromo-DragonFLY è una droga allucinogena appartenente alla classe dei benzodifurani, attiva a basse dosi.

EMCDDA, EDND database, Bromo DragonFLY. 2013.

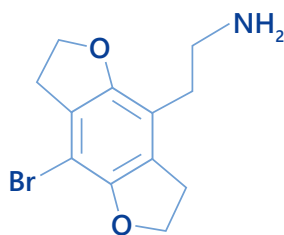
Numerose sostanze della famiglia delle fenetilamine hanno proprietà allucinogene e vengono utilizzate come sostanze di abuso. In particolar modo, c'è un crescente interesse degli utenti in diversi siti Internet su un gruppo specifico di fenilettilamine indicate genericamente con il nome FLY. I tre composti più conosciuti sono i seguenti:

- A) 1-(8-Bromo-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoethane hydrochloride
(nota come 2C-B-FLY)
- B) 1-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane hydrochloride
(nota come 3C-B-FLY, sometimes referred to as Bromo-FLY)
- C) 1-(8-bromobenzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane hydrochloride
(nota come Bromo-DragonFLY)

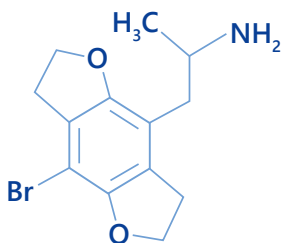
Il termine FLY deriva dalla struttura chimica di questi composti che vede una sorta di "ali" costituite da anelli furanici o deidrofuranici, fusi in posizioni opposte su un anello benzenico centrale, ricordando la forma di un insetto con il bromo a costituire la testa e il sostituito etilaminico o isopropilaminico a costituire la coda.

Al 2008 nessuno di questi tre composti era tabellato negli USA. Le loro strutture risultano però molto simili ad alcuni composti allucinogeni tabellati, come la 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) e il 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOB).

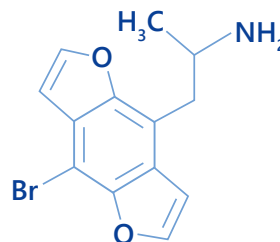
Di seguito vengono riportate le strutture del 2C-B-FLY, 3C-B-FLY, e del Bromo-DragonFLY.



2C-B-FLY



3C-B-FLY



Bromo-DragonFLY

Farmacologia e Tossicologia

Il 1-(8-bromobenzo[1,2-b; 4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane (Bromo-DragonFLY) manifesta proprietà allucinogene attraverso l'attività di agonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2A}. Il composto (racemato) ha affinità anche per i recettori 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Nello specifico, il composto risulta essere 2 volte più affine sul 5-HT_{2A} rispetto al 5-HT_{2C} e circa 5 volte rispetto al 5-HT_{2B}. Questo composto è il primo derivato arilaminico a possedere una potenza superiore all'LSD in un modello comportamentale animale (ratto) ed è anche il primo composto con un nucleo aromatico diverso dal benzene e dall'indolo, ad avere attività simile all'LSD.

Matthew A. Parker, Nichols DE et al. "A novel (benzodifuran)aminoalkane with extremely potent activity at the 5-HT_{2A} receptor". *J. Med. Chem.* (1998) 41(26): 5148-5149.

L'articolo riporta una via sintetica per ottenere il 1-(8-bromobenzo[1,2-b; 4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane (Bromo-Dragonfly) e altri derivati nelle forme enantiomericamente pure. Test in vitro di affinità su recettori clonati di ratto, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} hanno mostrato una potenza dell'isomero R superiore rispetto all'isomero S, in entrambi i recettori.

Nichols DE et al. "Enantiospecific Synthesis and Pharmacological Evaluation of a Series of Super-Potent, Conformationally Restricted 5-HT_{2A/2C} Receptor Agonists" *J. Med. Chem.* 2001, 44(6) 1003-1010.

Effetti

Sul sito dell'Osservatorio Europeo viene riportato un riferimento in merito ad intossicazioni non mortali correlate all'assunzione di Bromo DragonFly, avvenuti nel 2007. I due giovani coinvolti, dopo aver assunto la sostanza, hanno manifestato spasmi arteriosi periferici. La circolazione degli arti era compromessa, con possibilità di sviluppare necrosi. Il secondo caso riportato, registrato nel 2009, ha riguardato un ragazzo di 18 anni che ha sviluppato agitazione, allucinazioni e convulsioni dopo 8 ore dall'assunzione di Bromo-Dragonfly. Le analisi tossicologiche hanno dimostrato che il ragazzo aveva ingerito una combinazione di Bromo-Dragonfly, ketamina, e cannabis.

EMCDDA, EDND database, Bromo DragonFLY. 2013.

Da una revisione dei dati disponibili in letteratura e sul web emerge che la molecola Bromo DragonFly è una sostanza allucinogena potente, a lunga durata d'azione, analoga all'LSD e che ha prodotto numerosi casi di intossicazione acuta e decessi in diversi paesi.

Corazza O, Schifano F, Farre M, Deluca P, Davey Z, Torrens M, Demetrovics Z, Di Furia L, Flesland L, Siemann H, Skutle A, Van Der Kreeft P, Scherbaum N. Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? the emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly. *Curr Clin Pharmacol.* 2011 May;6(2):125-9.

L'articolo riporta un caso di overdose fatale dovuta alla potente droga allucinogena, 1-(8-bromobenzo[1,2-b; 4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane (Bromo-Dragonfly) dove una donna di 18 anni è stata trovata morta dopo l'ingestione di un liquido allucinogeno. Durante l'esame autoptico sono stati sottoposti ad analisi tossicologica dei campioni di fegato, sangue, urina e corpo vitreo. Il Bromo-Dragonfly è stato identificato nel sangue epatico usando la tecnica UPLC-TOFMS ed è stato successivamente quantificato nel sangue prelevato dalla vena femorale (0.0047 mg/kg), nelle urine (0.033 mg/kg) e nel corpo vitreo (0.0005 mg/kg) usando la tecnica LC-MS/MS. Gli standard di calibrazione sono stati preparati con Bromo-Dragonfly isolato da una bottiglietta trovata accanto al cadavere. La struttura e la purezza del composto isolato sono state determinate da analisi in UPLC-TOFMS, GC-MS, HPLC-DAD, ¹H e ¹³C NMR confrontando i risultati con dati di letteratura. Nei campioni di fegato, sangue ed urine della deceduta non sono stati trovati alcol, farmaci o altre sostanze di abuso Dunque, sulla base dei dati tossicologici, la causa della morte è stata determinata da una overdose fatale di Bromo-Dragonfly. Questo caso ha portato alla classificazione della sostanza come droga illegale in Danimarca il 5 Dicembre 2007.

Andreassen MF, Telving R, Birkler RI, Schumacher B, Johannsen M; "A fatal poisoning involving Bromo-Dragonfly" *Forensic Sci Int.* 2009, Jan 10; 183(1-3):91-6.

Sembra che la molecola 1-(8-bromobenzo[1,2-b; 4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane (Bromo-Dragonfly) abbia una lunga durata, con effetti allucinogeni simili al DOB (2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine) ad una dose unitaria di circa 0.5 mg. La configurazione R è riportata essere l'enantiomero più attivo.

Microgram Bulletin; Published by the Drug Enforcement Administration Office of Forensic Science; August 2007

Descritto un caso tossicità, con insorgenza ritardata di effetti quali grave agitazione, allucinazioni, crisi convulsive tonico-cloniche correlati all'assunzione di Bromo-Dragonfly.

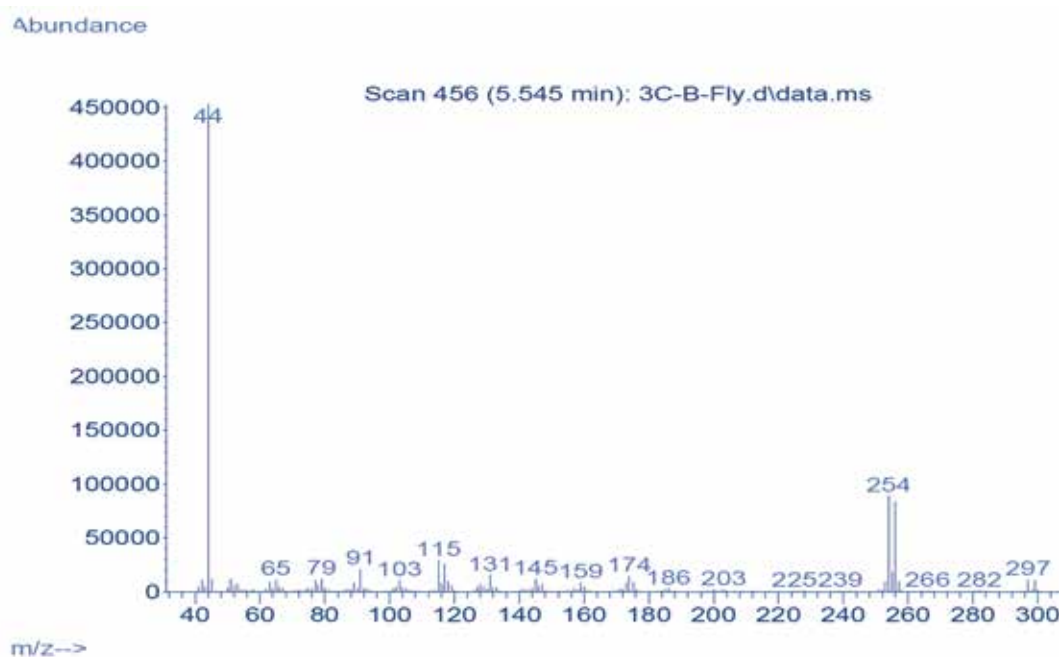
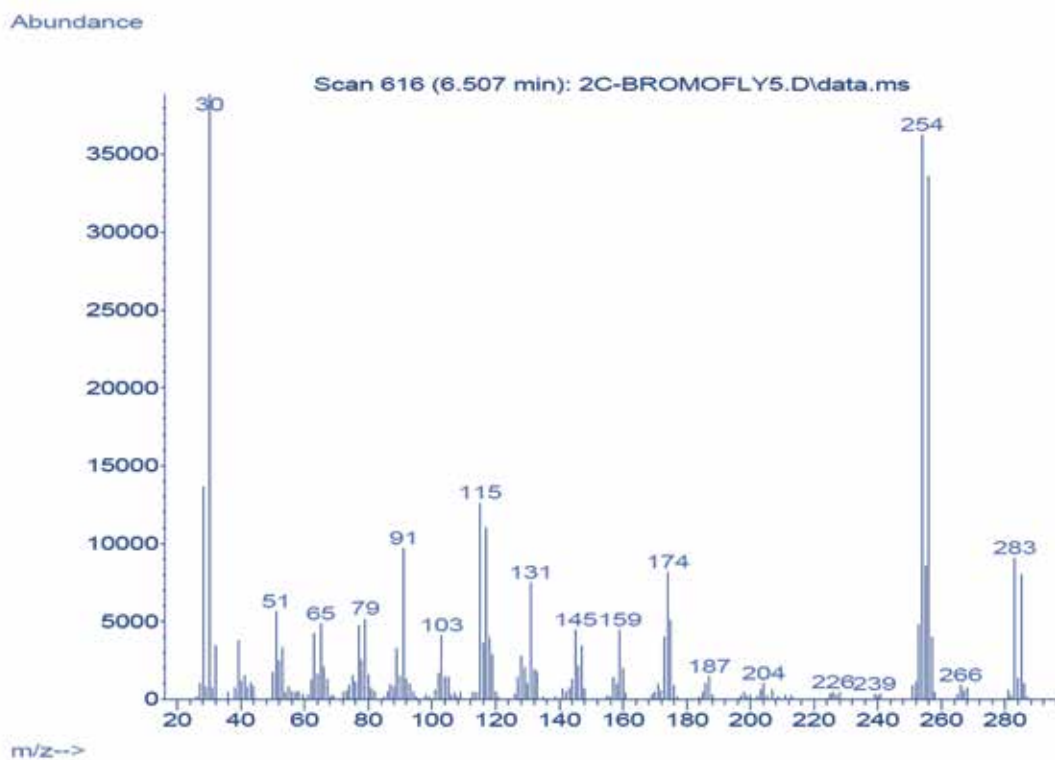
Wood DM, Looker JJ, Shaikh L, Button J, Puchnarewicz M, Davies S, Lidder S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. Delayed onset of seizures and toxicity associated with recreational use of Bromo-dragonFLY. *J Med Toxicol.* 2009 Dec;5(4):226-9.

Metabolismo

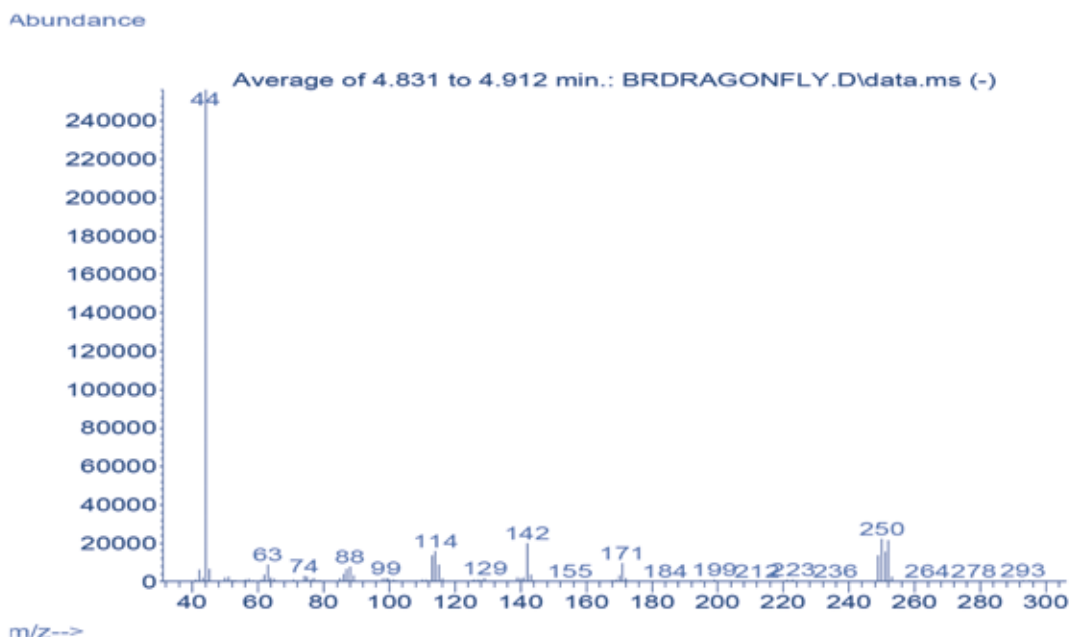
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola Bromo DragonFLY.

Caratterizzazione analitica

I composti standard 2C-B-FLY, 3C-B-FLY, e Bromo-DragonFLY sono stati sintetizzati e forniti dal Dipartimento di Chimica Medicinale e Farmacologia Molecolare, Scuola di farmacia dell'università di Purdue. Le analisi effettuate sono state le seguenti: Gas Cromatografia/Mass Spettrometria (GC/MS); Gas Cromatografia/Spettroscopia a infrarossi (GC/IRD); Spettroscopia a infrarossi in Trasformata di Fourier (FTIR-ATR). Di seguito si riportano gli spettri di massa del 2C-B-FLY, 3C-B-FLY, and Bromo-DragonFLY.



Fonte: Reed EC, Kiddon GS. The Characterization of Three FLY Compounds (2C-B-FLY, 3C-B-FLY, and Bromo-DragonFLY); Microgram Journal, Volume 5, Numbers 1-4

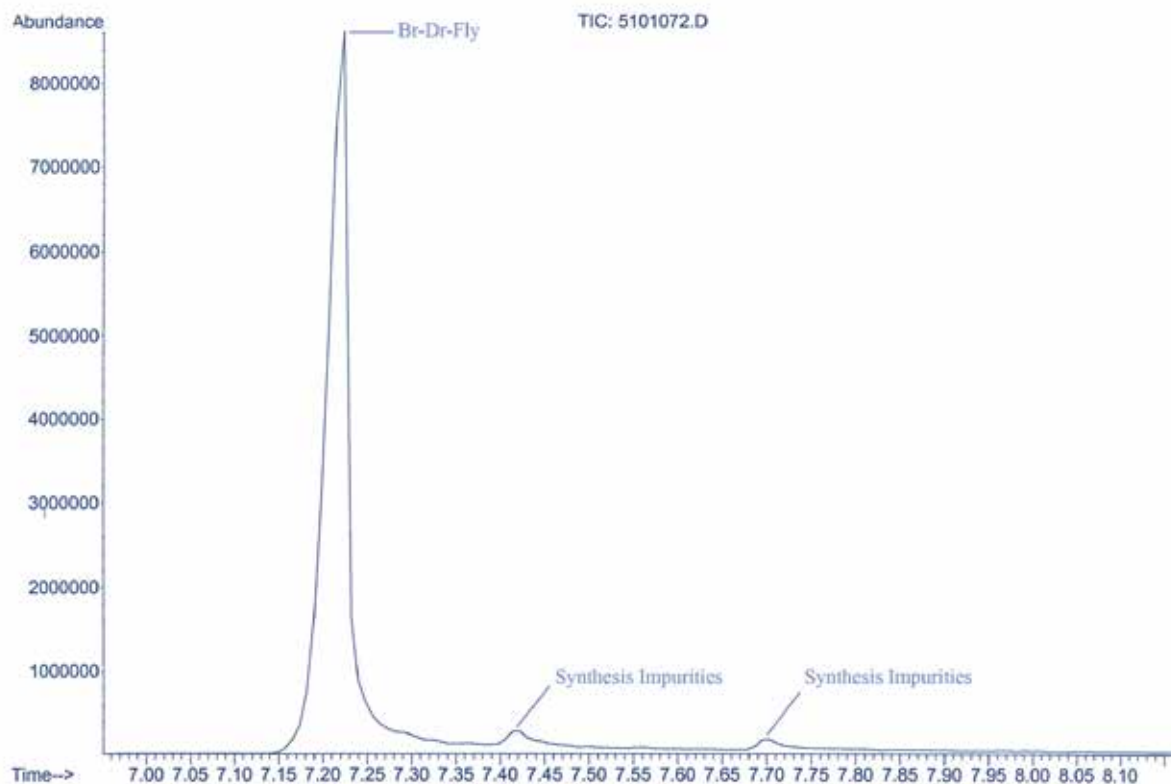


Fonte: Reed EC, Kiddon GS. The Characterization of Three FLY Compounds (2C-B-FLY, 3C-B-FLY, and Bromo-DragonFLY); Microgram Journal, Volume 5, Numbers 1-4

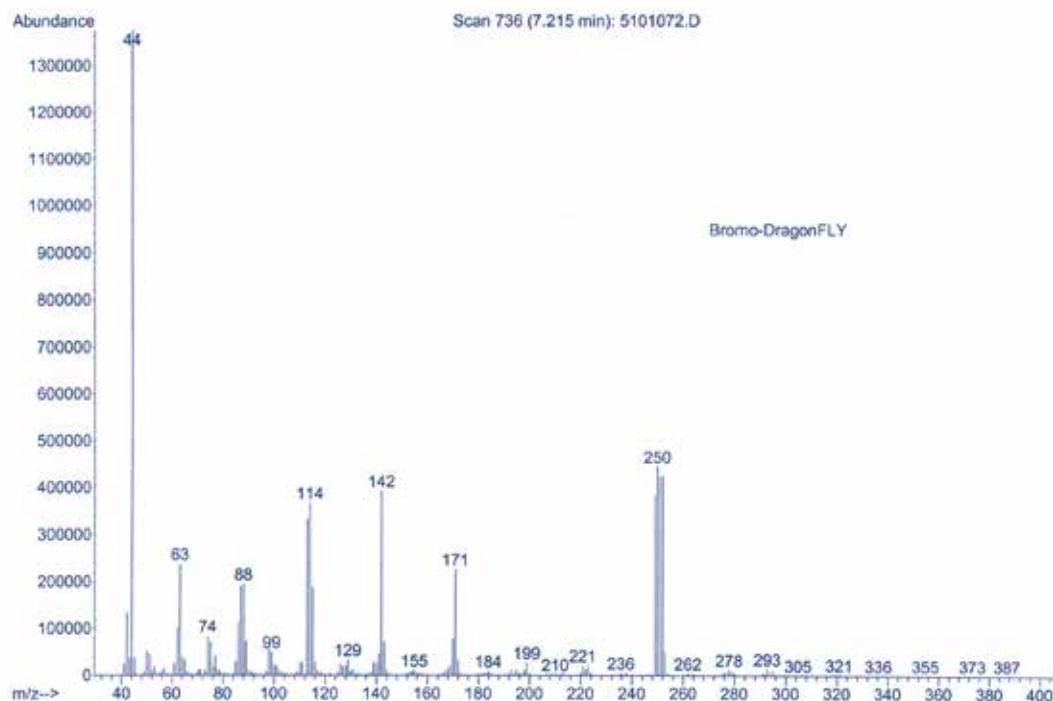
Gli spettri di massa presentano un picco ionico molecolare ed un pattern di frammentazione tipico dei composti bromurati. Per ogni composto la frammentazione alfa è responsabile del picco base (base peak). Per questo è importante assicurarsi che i dati siano raccolti in un intervallo di massa con un minimo al di sotto di $m/z = 30$.

Reed EC, Kiddon GS. The Characterization of Three FLY Compounds (2C-B-FLY, 3C-B-FLY, and Bromo-DragonFLY); Microgram Journal, Volume 5, Numbers 1-4

L'ONG spagnola Energy Control ha effettuato una analisi GC/MS sul campione etichettato come 2C-B-Fly. I risultati confermano invece la presenza di 1-(8-bromobenzo[1,2-b; 4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropane (Bromo-Dragonfly) e l'assenza di 2C-B-Fly nella confezione indicata come lotto b1.



Fonte: EMCDDA, EDND database, BromoDragonFly. 2013. GC-MS of Bromo-dragonfly, from Energy Control, 16 October 2009



Fonte: EMCDDA, EDND database, BromoDragonFly. 2013. GC-MS of Bromo-dragonfly, from Energy Control, 16 October 2009

Informazioni da Internet

In un forum di consumatori di sostanze stupefacenti viene riportato che la Bromo-Dragonfly è una molecola di sintesi conosciuta anche con il nome gergale di "Libellula". Alcuni assuntori riferiscono effetti simili a LSD e 2C-B ma con una potenza maggiore (10 dosi di una qualsiasi triptamina, fenetilamina o acido). Alcuni consumatori riportano inoltre il rischio di assumerne in dosi eccessive (3-4 mg) con la conseguenza di gravi problemi di salute <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=41032> (ultimo accesso 29 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.tradett.com/product/u71065p692204/bromo-dragonfly.html> (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

La molecola Bromo DragonFly non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta posta sotto controllo in Bulgaria, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Ungheria, Norvegia, Portogallo, Romania, Svezia.

EMCDDA, EDND database, BromoDragonFly. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



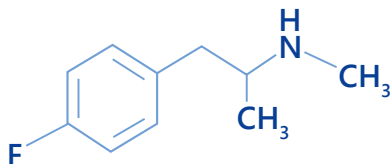
Figura 1: Immagine del reperto sequestrato nel 2008 dalle autorità inglesi (Fonte: Punto Focale Inglese, 2013).

4-Fluorometamfetamina (4-FMA)

Nome

4-fluorometamfetamina; (4-fluoromethamphetamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{14}FN$

Numero CAS

351-03-1

Nome IUPAC

1-(4-fluorophenyl)-N-methylpropan-2-amine

Altri nomi

4-fluoro-N-methyl-amphetamine; N-methyl-4-fluoroamphetamine

Peso molecolare

167.223 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

La molecola 4-FMA appartiene alla famiglia delle fenetilammine, ed è strutturalmente analoga alla metamfetamina e alla 4-fluoroamphetamine. Rappresenta l'isomero posizionale della 3-fluoroamphetamine (3-FMA).

EMCDDA, EDND database, 4-FMA.2013.

Farmacologia e Tossicologia

La 4-fluorometamfetamina è una designer drug appartenente alla classe delle fenetilammine. Ha proprietà stimolanti ma attualmente non sono disponibili in letteratura informazioni circa i suoi effetti e tossicità. In chimica medicinale è tuttavia noto come la sostituzione di un atomo di idrogeno con un atomo di fluoro, sia comunemente utilizzato per aumentare la lipofilia delle molecole e, di conseguenza, per aumentare la capacità di oltrepassare più facilmente la barriera ematoencefalica del Sistema Nervoso Centrale. Si può dunque ipotizzare che le fluorometamfetamine abbiano effetti farmacologici sul SNC simili a quelli prodotti dalle metamfetamine non sostituite.

Rösner P.; Quednow B.; Girreser U.; Junge T. *Isomeric Fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs). Forensic Science International. 2005. 148: 143-156.*

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 4-FMA.

Metabolismo

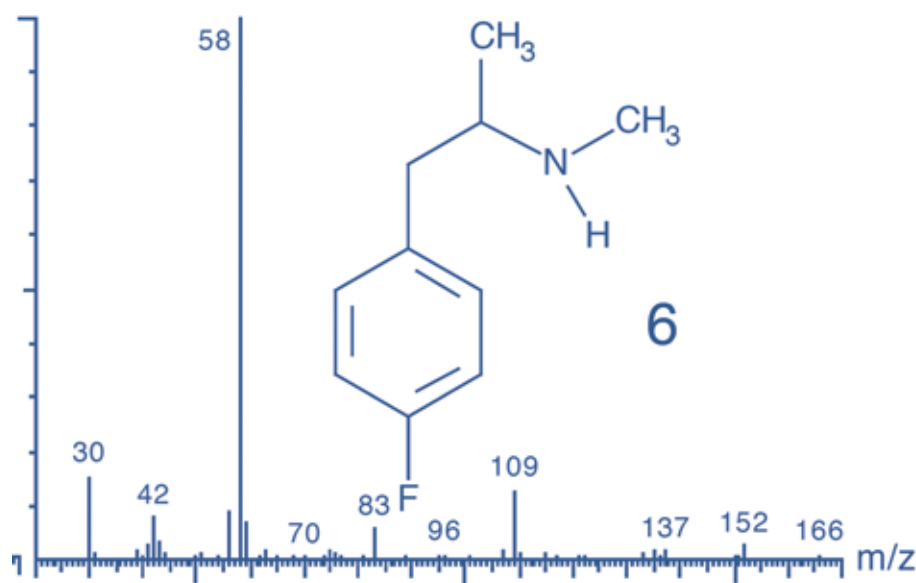
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 4-FMA.

Caratterizzazione analitica

L'articolo riporta la caratterizzazione analitica di alcune designer drug. In particolare, viene descritta la metodologia impiegata per distinguere tra loro i tre diversi isomeri delle fluorometamfetamine, ovvero la orto, la meta e la para, utilizzando tecniche di gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS), risonanza magnetica nucleare 1H e ^{13}C (NMR), e gas cromatografia

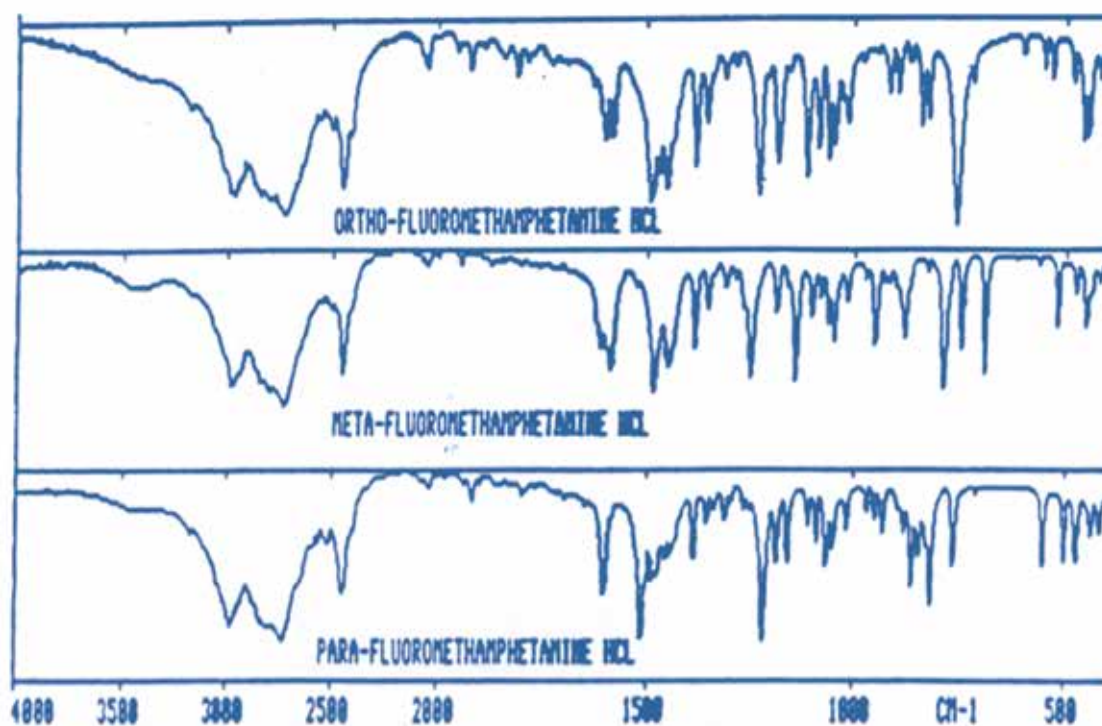
accoppiata alla spettroscopia infrarossa (GC-IR). Nell'articolo vengono riportati gli spettri di massa dei prodotti e dei corrispondenti derivati acetilati e i dati della caratterizzazione IR ed NMR. Di seguito si riporta lo spettro MS della 4-FMA.

Rösner P; Quednow B; Girreser U; Junge T. *Isomeric Fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs)*. *Forensic Science International*. 2005. 148: 143-156.



Fonte: Rösner P; Quednow B; Girreser U; Junge T. *Isomeric Fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs)*. *Forensic Science International*. 2005. 148: 143-156.

Di seguito si riporta lo spettro Infrarosso degli isomeri posizionali delle fluoro metamfetamine cloridate:



Fonte: Microgram, Vol. 27, No. 8, agosto 1994, p. 276.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile attraverso il sito <http://buzz-wholesale.co/index.php/4-fma> (ultimo accesso 29 agosto 2013).

Stato legale

La molecola 4-FMA non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Finlandia, Germania, Ungheria, Lituania, Portogallo, Turchia, Regno Unito, Russia.
EMCDDA, EDND database, 4-FMA.2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

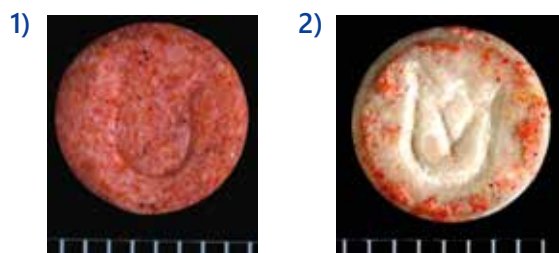


Figura 1: Immagine della compressa sequestrata a Moss, Norvegia, risultata contenere 4-fluorometamfetamina (4-FMA) (Fonte: Punto Focale Norvegese) (Prot. EWS 98/10 dello 06/04/2010).

Figura 2: Immagine di una pasticca bianca contenente amfetamina e caffeina. La polvere rosa sul bordo proviene da un'altra pasticca di colore rosa schiacciata, i cui residui si sono attaccati alla superficie della pasticca bianca (Fonte: Punto Focale Norvegese) (Prot. EWS 98/10 dello 06/04/2010).