



FeDerSerD

XIII CONGRESSO NAZIONALE FEDERSERD

Dipendenze:
le dimensioni del fenomeno,
l'efficacia dei percorsi di cura
Nuovi Trattamenti, nuovi Servizi

ROMA
9 | 10 | 11
OTTOBRE
2024

**Il Laboratorio di Tossicologia: le caratteristiche
analitiche delle NPS e del Fentanyl**

A. FABRIZIO LO FARO

**Professore Aggregato di Medicina Legale &
Tossicologia forense**

Università Politecnica delle Marche, Ancona





UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

**Dipartimento di
Eccellenza**

**Scienze Biomediche e
Sanità Pubblica**

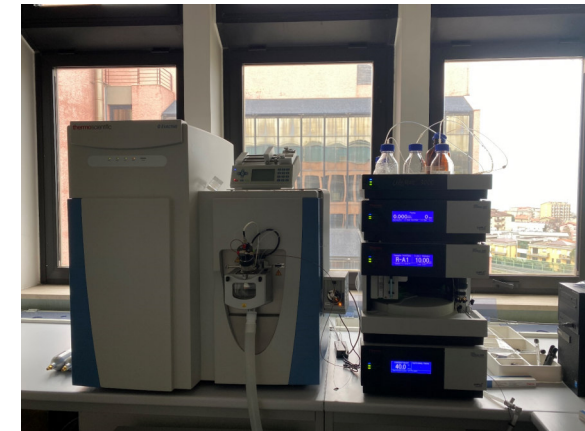
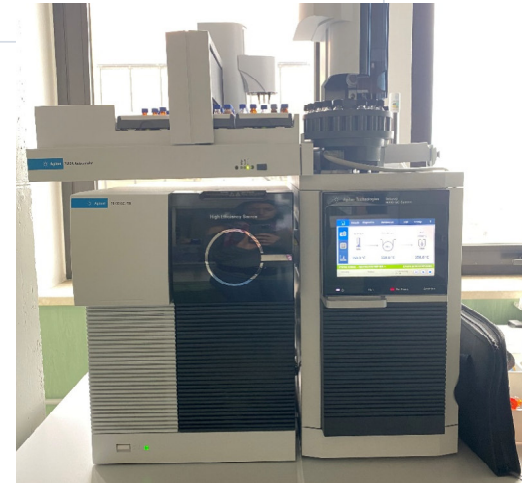
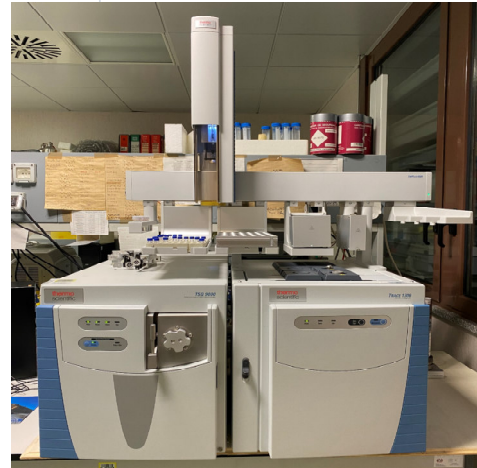
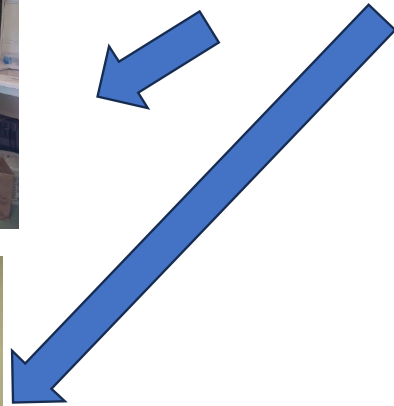
**Sezione di Medicina Legale
Unità di Tossicologia
Forense**



Il laboratorio

Preparativa

Strumentazione



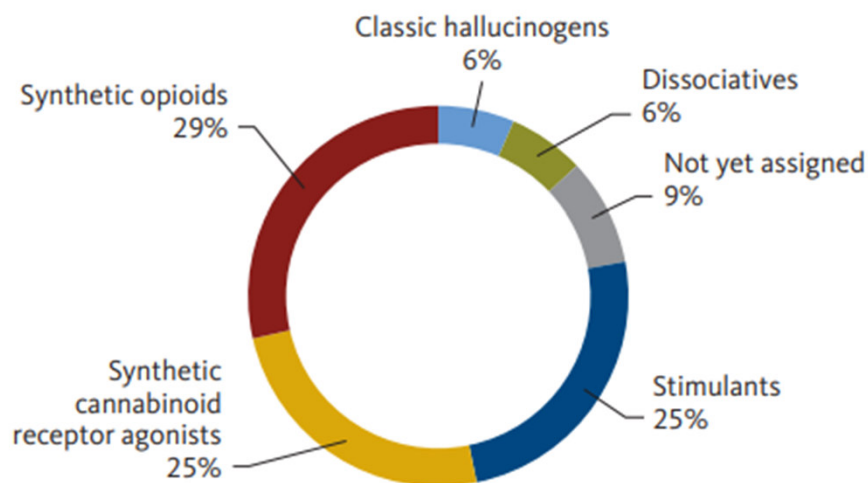


DALLE SETTE SORELLE...

- Amfetamine
- Barbiturici
- Benzodiazepine
- Cannabinoidi
- Cocaina
- Fenciclidina
- Oppiacei

...ALLE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE (NPS)

“Sostanze di abuso, in forma pura o in un preparato, che non sono controllate dalla Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 o dalla Convenzione del 1971 sulle sostanze psicotrope, ma che possono rappresentare una minaccia per la salute pubblica”



Distribuzione delle nuove sostanze psicoattive segnalate per la prima volta a livello globale, per gruppo di effetti, 2020

«Droghe Sintetiche»

«Droghe di Design»

«Smart Drugs»

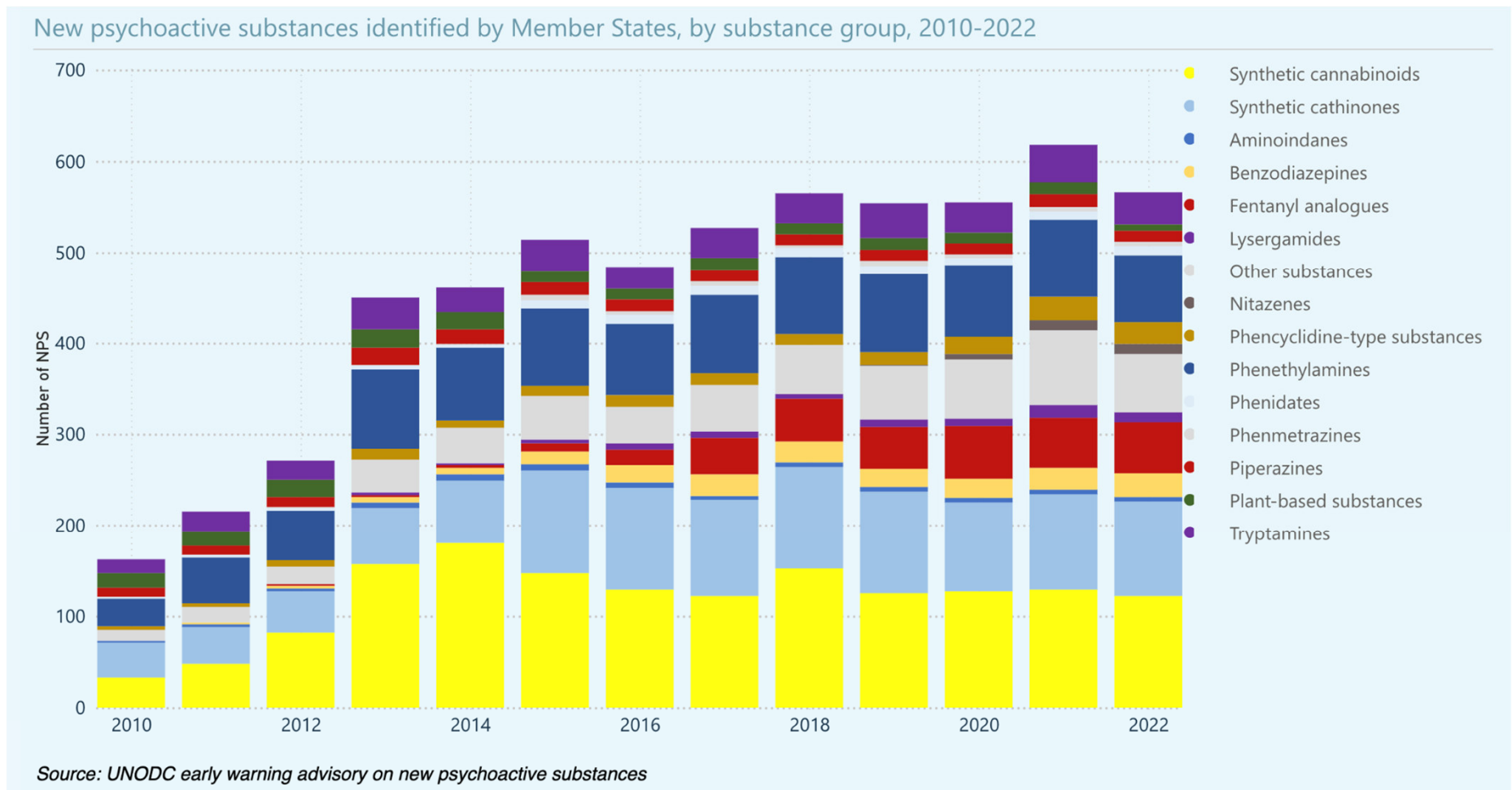
«Sali da Bagno»

«Droghe Legali»



NON sono inserite nelle
Tabelle Ministeriali
(legge 309/90)

Numero di nuove sostanze psicoattive segnalate per la prima volta al EU Early Warning System, per categoria, 2005-2022

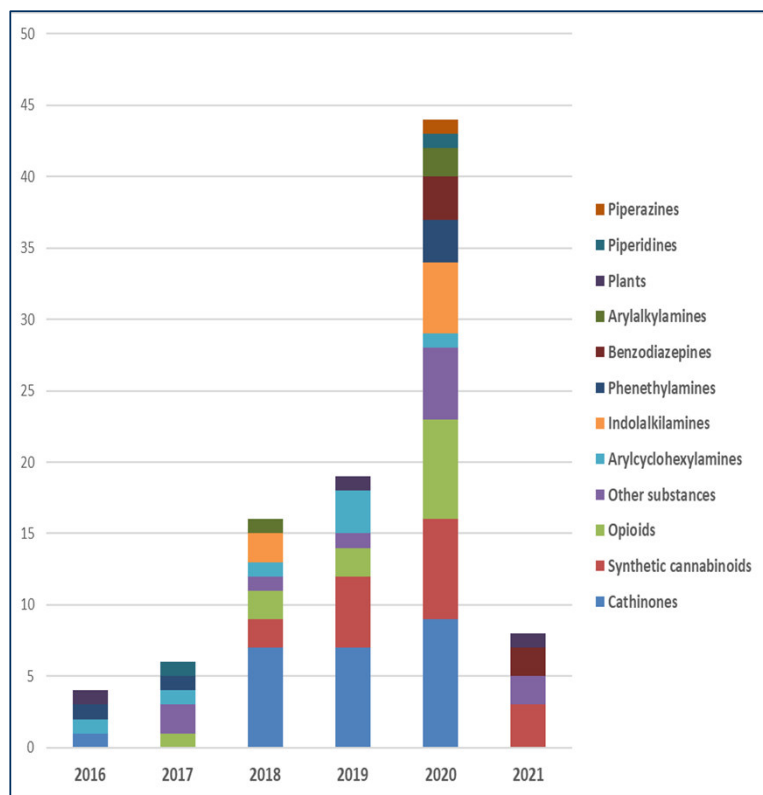


Queste sostanze non sono utilizzate da emarginati o tossicodipendenti, ma attraversano trasversalmente la società nel suo complesso, rappresentando, agli occhi del pubblico, “nuove situazioni” più tollerate (o considerate tollerabili)

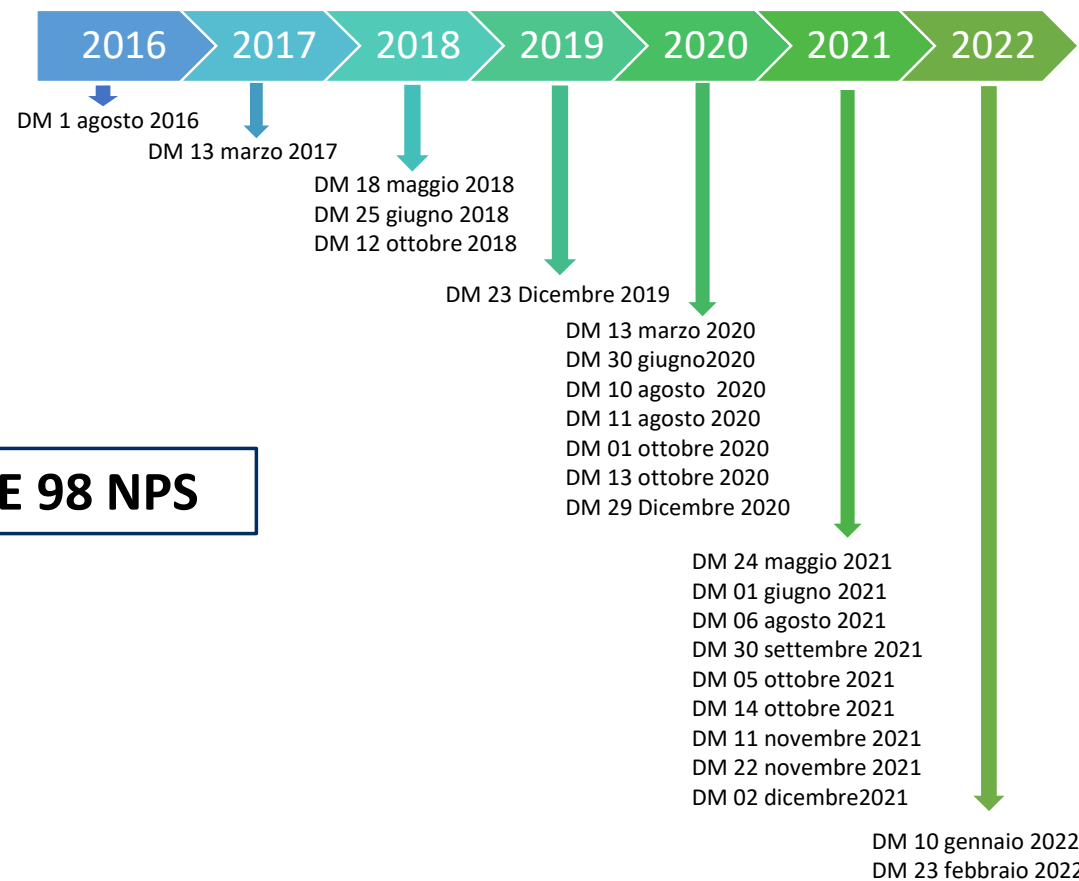
La percezione del rischio rispetto all'utilizzo delle “nuove droghe” è ancora generalmente molto bassa sia dal punto di vista individuale che da quello sociale.



Nuove Sostanze Psicoattive in ITALIA



TOTALE 98 NPS



```
graph TD; A[Nuove droghe] --> B[Origine naturale]; A --> C[Sintesi];
```

Nuove droghe

Origine
naturale

Sintesi

SOSTANZE «NATURALI»

Alcuni esempi:



Ipomoea violacea



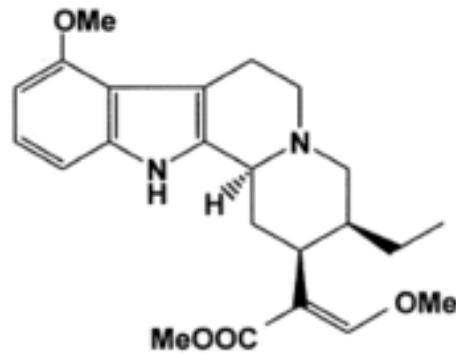
Argyeia nervosa



Rivea Corymbosa

Kratom (*Mitragyna speciosa*)

PRINCIPIO ATTIVO:
Mitraginina



Una piccola dose di Mitraginina agisce come uno stimolante, dal momento che si lega ai recettori **Delta**, ma ad alti dosaggi può legarsi anche i recettori Mu ed alleviare il dolore. Sebbene la struttura della Mitraginina sia simile a quella dell'LSD o della Psilocibina, non è in grado di indurre alcun effetto psichedelico

Segnalato a partire dal 2007 in:

- Svezia*
- Finlandia*
- Austria
- Paesi Bassi
- Francia
- Danimarca*
- Regno Unito
- Latvia*
- Lituania*
- Croazia
- Repubblica Ceca
- Spagna

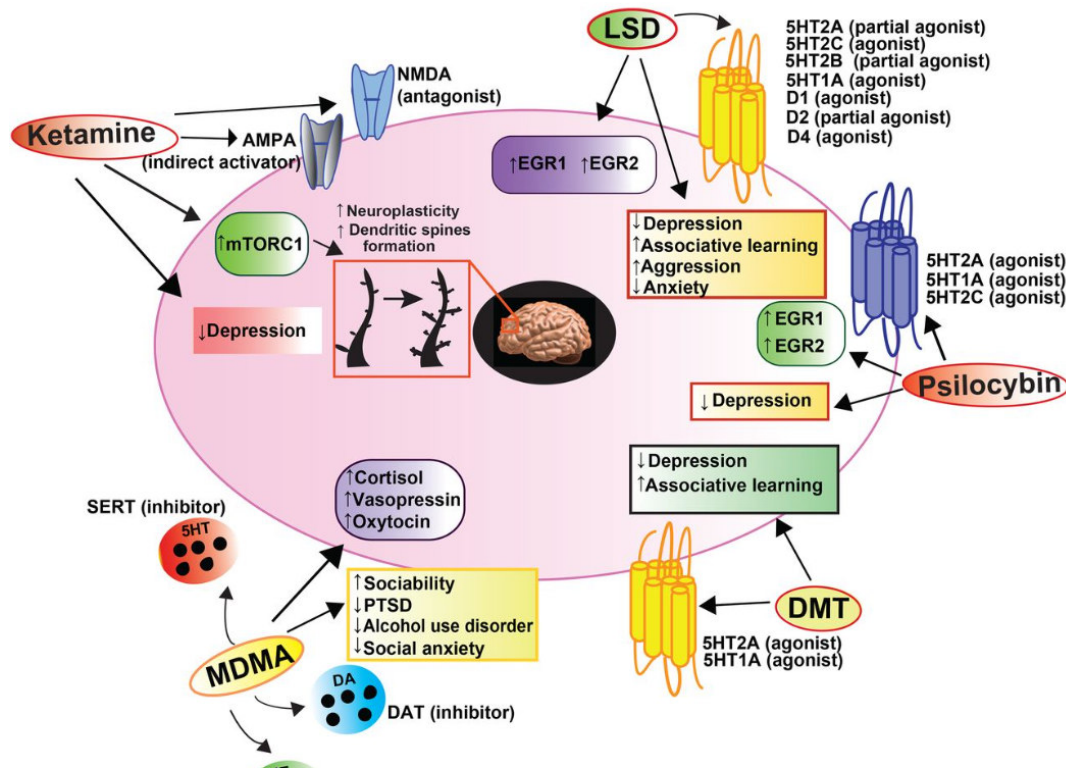
* controllata

STATO LEGALE: Tab.I D.P.R 309/90

aggiornamento del 01.08.2016

Tartufi magici o pietre filosofali

I funghi della famiglia **Psilocybe** sono proibiti internazionalmente.
To avoid this prohibition....



A parte l'aspetto visivo, non vi è nessuna differenza tra funghi magici e tartufi magici: i cosiddetti tartufi non sono, esattamente, dei tartufi veri e propri (come quelli appartenenti al genere *Tuber*), ma scleroti di funghi psilocibici sviluppati sotterranei. Pertanto, non sono altro che una parte sotterranea del fungo stesso e perfettamente identici, a livello di sostanze, alla porzione d'organismo fuori terra, il cosiddetto corpo fruttifero, chiamato normalmente fungo. Entrambi, infatti, contengono molecole allucinogene di psilocibina, psilocina e baeocistina, per cui entrambi hanno la stessa identica efficacia psichedelica.

L'esperienza che ci si può aspettare da un **tartufo magico** è perfettamente identica a quella che può essere provocata da un fungo magico. In poche parole, entrambe le forme di questo fungo contengono le stesse sostanze psicoattive: psilocibina, psilocina e baeocistina/norbaeocistina. Diciamo pure che i funghi e gli scleroti non sono altro che piccoli contenitori di queste sostanze psicoattive.

Possiamo concludere affermando che non esiste alcuna differenza tra tartufi magici e funghi magici. Entrambi fanno parte dello stesso organismo. In alcune occasioni si è sentito dire che gli scleroti contengono una maggior quantità di principi attivi rispetto ad un normale corpo fruttifero. Fino ad oggi, questa affermazione non è stata ancora scientificamente provata.



Smart Drugs

Yohimbina (antagonista recettore α_2
adrenergico) contenuta nella pausinyntalia
yohimbe

Corinanteina e Kavaina (agonista
dopaminergico) contenute nel Piper methysticum

Le preparazioni che contengono tali
sostanze attive sono liberamente vendute
dai siti web per presunti effetti
stimolanti sessuali, afrodisiaci e sedanti



Ayahuasca

Banisteriopsis caapi



Name: *Banisteriopsis caapi* (Spr. Ex Briesb)
Family: *Malpighiaceae*
Genus: *Banisteriopsis* L
Species: *Banisteriopsis caapi* (Spr. Ex Griesb)
Synonyms: Daime, Yajé, Natema
Origin: tropical regions of South America

Psychotria viridis



Name: *Psychotria viridis*
Family: *Rubiaceae*
Genus: *Psychotria*
Species: *Psychotria viridis*
Synonyms: chacruna
Origin: rain forests of South America

La morte di Alex Marangon: il decotto di ayahuasca e l'ombra del rito sciamanico

La morte di Alex Marangon: il decotto di ayahuasca e l'ombra del rito sciamanico

Il barista di Marcon ritrovato senza vita su un isolotto del fiume Piave

Discover more
Break through with Reaxys



SOSTANZE «DI SINTESI»

Cannabinoidi Sintetici

2004

Diverse miscele di erbe (herbal blends o herbal mixture) chiamate “Spice” fanno la loro comparsa in paesi europei come la Germania, Svizzera e Gran Bretagna

2008

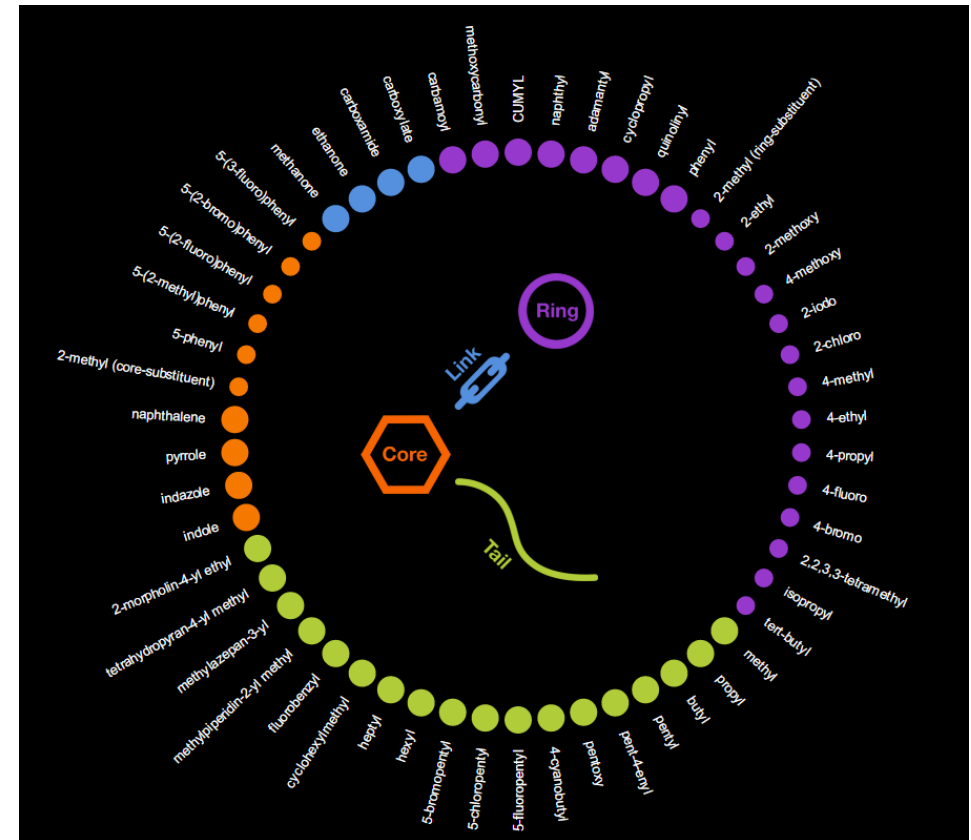
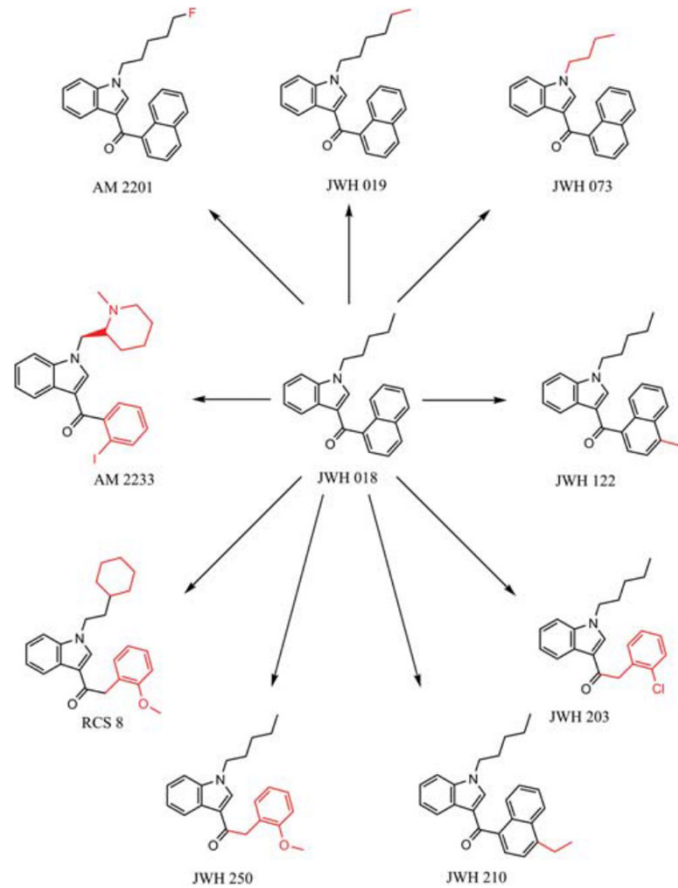
Alcuni Stati europei (Germania, Austria, Danimarca ed Olanda) iniziarono a segnalare la presenza, in questi prodotti, di composti sintetici psicoattivi con azione sui recettori cannabinoidi

2010

In Italia vengono individuati i primi cannabinoidi sintetici (JWH-018)



Cannabinoidi Sintetici



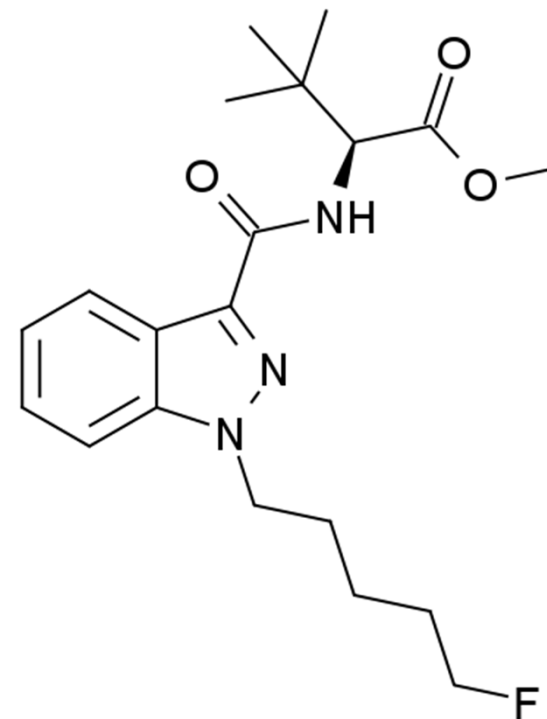
Cannabinoide sintetico 5F-ADB



5 ragazzi ricoverati al pronto soccorso per i sintomi di intossicazione da sostanza psicoattiva.

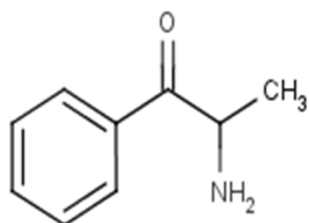
Analisi del sangue e delle urine .
Nessuna principale droga di abuso

Analisi Sistematica tossicologica delle matrici biologiche e del reperto presso IL NOSTRO LABORATORIO ha rivelato la presenza del cannabinoide sintetico 5F-ADB

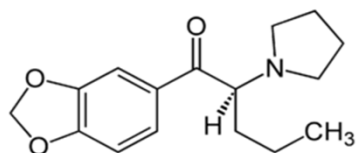
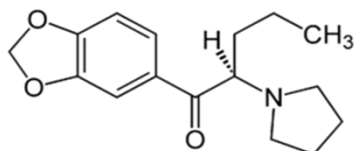


Catinoni Sintetici

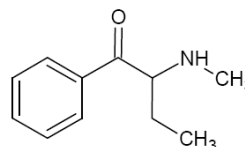
I catinoni sintetici sono una classe di molecole, sintetizzate in laboratorio, strutturalmente simili al **catinone**, una molecola naturale presente nella pianta del Khat (Catha Edulis).



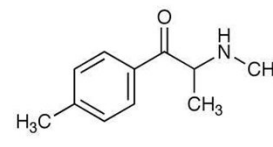
Catinone



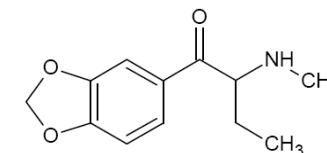
Metilenediospirovalerone (MDPV)



Bufedrone



Mefedrone



Butilone

Letter

Clin Ter 2022; 173 (6):524-525

doi: 10.7417/CT.2022.2475

Synthetic cathinones and cardiotoxicity risks

A. F. Lo Faro¹, P. Berretta², A. Montana¹

¹ Department of Excellence of Biomedical Science and Public Health, Faculty of medicine, University "Politecnica delle Marche", Ancona, Italy; ² National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Synthetic Cathinones and Neurotoxicity Risks: A Systematic Review

Gloria Daziani ^{1,†}, Alfredo Fabrizio Lo Faro ^{1,†}, Vincenzo Montana ², Gaia Goteri ¹, Mauro Pesaresi ¹, Giulia Bambagiotti ¹, Eva Montanari ¹, Raffaele Giorgetti ¹ and Angelo Montana ^{1,*}

Metilone

Il metilone rappresenta il catinone corrispondente dell'MDMA e per questo viene anche definito beta-keto MDMA (o più brevemente bk-MDMA).

Segnalata a partire dal 2005 in:

- Paesi Bassi
- Austria*
- Repubblica Ceca*
- Svezia*
- Croazia*
- Ungheria*
- Regno Unito*
- Estonia*
- Slovacchia*
- Grecia
- Germania*
- Turchia*
- Finlandia*
- Francia*
- Lussemburgo
- Norvegia
- Belgio*
- Romania*
- Danimarca*
- Irlanda*
- Bulgaria*
- Spagna



Stato legale: Tab.I D.P.R 309/90
aggiornamento del 01.08.2016



International Journal
of Molecular Sciences



International Journal of
Molecular Sciences



metabolites

Article

Methylone and Sweat Testing for Controlled Administration

Lourdes Poyatos ^{1,†}, Alfredo Fabrizio Lo Faro ^{1,†}, Simona Pichini ³, Marilyn Annagiulia Di Trana ⁴, Maria I and Magi Farré ¹

Communication

Sweat Testing for Administration

Alessandro Di Giorgi ^{1,†}, Gior Annagiulia Di Trana ⁴, Maria I Alfredo Fabrizio Lo Faro ^{1,†}

Article

Usefulness of Oral Flu Metabolites: Correlation and the Effect of Oral

Giorgia Sprega ^{1,†}, Alessandro Di Giorgi Anastasio Tini ¹, Simona Pichini ⁴, Franc



ELSEVIER

Journal of Chromatography B 1228 (2023) 123824

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Chromatography B

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jchromb



Development of enantioselective high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantitative determination of methylone and some of its metabolites in oral fluid

Alfredo Fabrizio Lo Faro ^a, Giorgia Sprega ^a, Diletta Berardinelli ^a, Anastasio Tini ^a, Lourdes Poyatos ^c, Simona Pichini ^b, Magi Farré ^c, Tivadar Farkas ^d, Francesco Paolo Busardò ^{a,*}, Lasha Giunashvili ^e, Bezhan Chankvetadze ^e

Metilone

Il metilone rappresenta il catinone corrispondente dell'MDMA e per questo viene anche definito beta-keto MDMA



Stato legale: Tab.I D.P.R 309/90 aggiornamento del 01.08.2016

[Randomized Controlled Trial](#) > [Int J Mol Sci.](#) 2022 Nov 23;23(23):14636.

doi: 10.3390/ijms232314636.

Methylone and MDMA Pharmacokinetics Following Controlled Administration in Humans

Lourdes Poyatos ¹, Alfredo Fabrizio Lo Faro ², Diletta Berardinelli ², Giorgia Sprega ², Sara Malaca ², Simona Pichini ³, Marilyn A Huestis ⁴, Esther Papaseit ¹, Clara Pérez-Mañá ¹, Francesco Paolo Busardò ², Magí Farré ¹

Affiliations + expand

PMID: 36498963 PMCID: [PMC9736016](#) DOI: [10.3390/ijms232314636](#)

[Free PMC article](#)

> [Int J Mol Sci.](#) 2023 Apr 17;24(8):7395. doi: 10.3390/ijms24087395.

Sweat Testing for the Detection of Methylone after Controlled Administrations in Humans

Alessandro Di Giorgi ¹, Giorgia Sprega ¹, Lourdes Poyatos ^{2 3}, Esther Papaseit ^{2 3}, Clara Pérez-Mañá ^{2 3}, Annagiulia Di Trana ⁴, Maria Rosaria Vari ⁴, Francesco Paolo Busardò ¹, Simona Pichini ⁴, Simona Zaami ⁵, Alfredo Fabrizio Lo Faro ¹, Magí Farré ^{2 3}

Affiliations + expand

PMID: 37108557 PMCID: [PMC10138602](#) DOI: [10.3390/ijms24087395](#)

[Free PMC article](#)

> [Metabolites.](#) 2023 Mar 24;13(4):468. doi: 10.3390/metabo13040468.

Usefulness of Oral Fluid for Measurement of Methylone and Its Metabolites: Correlation with Plasma Drug Concentrations and the Effect of Oral Fluid pH

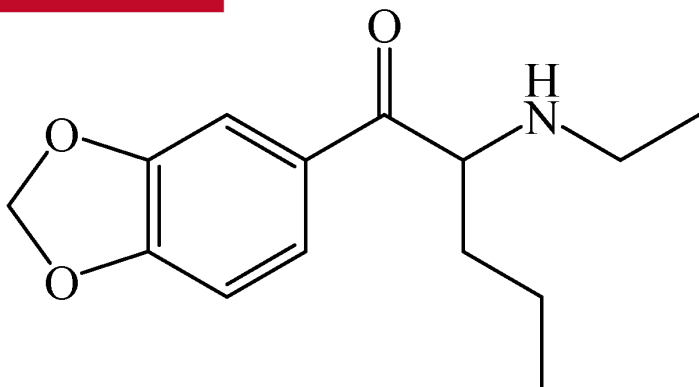
Giorgia Sprega ¹, Alessandro Di Giorgi ¹, Lourdes Poyatos ^{2 3}, Esther Papaseit ^{2 3}, Clara Pérez-Mañá ^{2 3}, Anastasio Tini ¹, Simona Pichini ⁴, Francesco Paolo Busardò ¹, Alfredo Fabrizio Lo Faro ¹, Magí Farré ^{2 3}

Affiliations + expand

PMID: 37110127 PMCID: [PMC10143603](#) DOI: [10.3390/metabo13040468](#)

[Free PMC article](#)

N-etilpentilone “Efilone”



Segnalato a partire dal 2016 in:

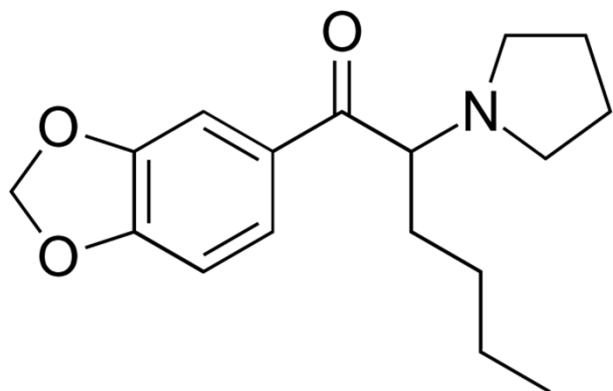
- Slovenia
- Ungheria*
- Svezia*
- Regno Unito
- Francia*
- Norvegia*
- Germania
- Spagna
- Romania
- Turchia*
- Grecia
- Belgio
- Austria
- Portogallo
- Lituania*
- Repubblica Ceca*
- Lettonia*
- Irlanda

* controllata



STATO LEGALE: risulta presente nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo di struttura derivante dal 2-amino-1-fenil-1-propanone, per una o più sostituzioni sull'anello aromatico e/o sull'azoto e/o sul carbonio terminale.

Decreto-Legge 20 marzo 2014, n. 36 (GU n.67 del 21-3-2014).



MDPHP



Segnalato a partire dal 2014 in:

- Svezia*
- Slovenia
- Regno Unito
- Germania
- Francia*
- Polonia
- Lussemburgo
- Lettonia*
- Ungheria*
- Portogallo

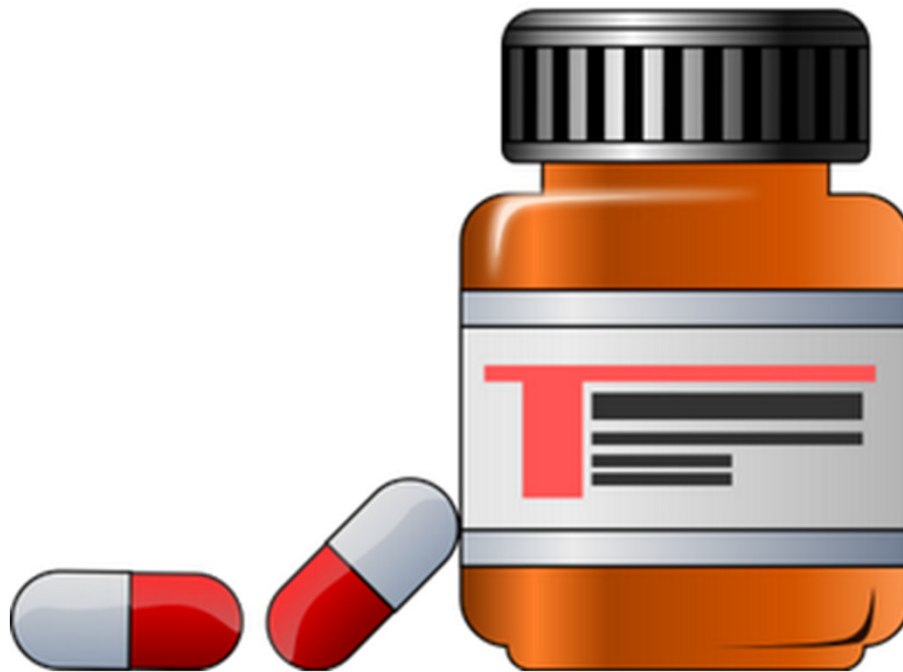
* controllata

STATO LEGALE: risulta presente nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo di struttura derivante dal 2-amino-1-fenil-1-propanone, per una o più sostituzioni sull'anello aromatico e/o sull'azoto e/o sul carbonio terminale.

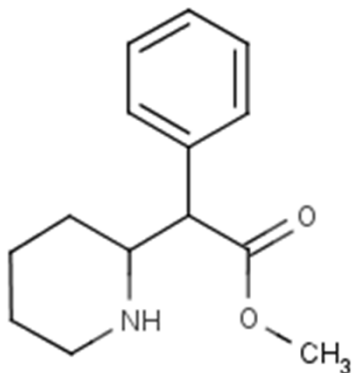
Decreto-Legge 20 marzo 2014, n. 36 (GU n.67 del 21-3-2014).

IMPIEGO DI MOLECOLE

"OFF-LABEL"



METILFENIDATO



è uno psicostimolante amfetamino-simile ed aumenta l'attenzione e diminuisce l'irrequietezza.

Se ne fa abuso fra gli adolescenti per i suoi effetti stimolanti.

I nomi gergali comuni includono: Diet Coke (Coca dietetica), Kiddie Cocaine (la cocaina dei bambini), Vitamina R, R-ball, Rids, Skittles e Smarties.



Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.se

Current Neuropharmacology, 2016, 14, 17-27

17

From Clinical Application to Cognitive Enhancement: The Example of Methylphenidate

Francesco Paolo Busardò^{1,*}, Chrystalla Kyriakou¹, Luigi Cipolloni¹, Simona Zaami¹ and Paola Frati^{1,2}

¹Department of Anatomical, Histological, Forensic and Orthopaedic Sciences, Sapienza University of Rome, Viale Regina Elena 336, 00161, Rome, Italy; ²Neuromed, Istituto Mediterraneo Neurologico (IRCCS), Via Atinense 18, Pozzilli, 86077 Isernia, Italy

Abstract: Methylphenidate (MPD) is a central nervous system (CNS) stimulant, which belongs to the phenethylamine group and is mainly used in the treatment of attention deficit hyperactive disorder (ADHD). However, a growing number of young individuals misuse or abuse MPD to sustain attention, enhance intellectual capacity and increase memory. Recently, the use of MPD as a cognitive enhancement substance has received much attention and raised concerns in the literature and academic circles worldwide. The prescribing frequency of the drug has increased sharply as consequence of the more accurate diagnosis of the ADHD and the popularity of the drug itself due to its beneficial short-term effect. However, careful monitoring is required, because of possible abuse.

In this review different aspects concerning the use of MPD have been approached. Data showing its abuse among college students are given, when the drug is prescribed short term beneficial effects and side effects are provided; moreover studies on animal-models suggesting long lasting negative effects on healthy brains are discussed. Finally, emphasis is given to the available formulations and pharmacology.



F.P. Busardò



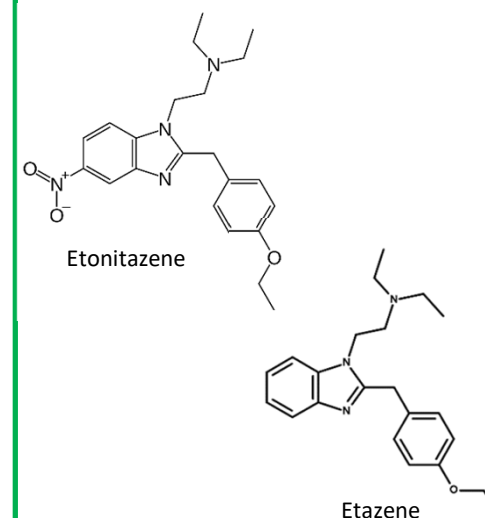
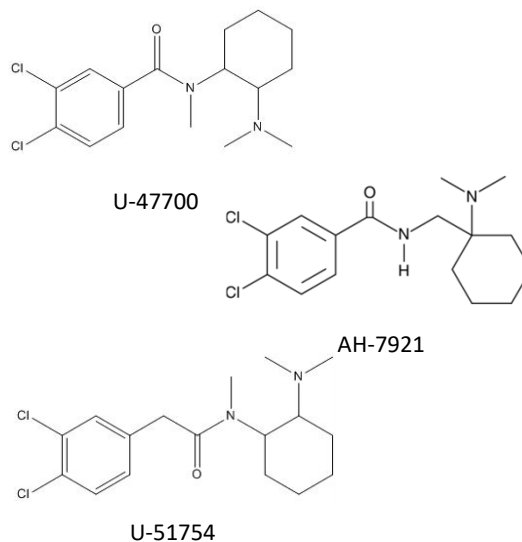
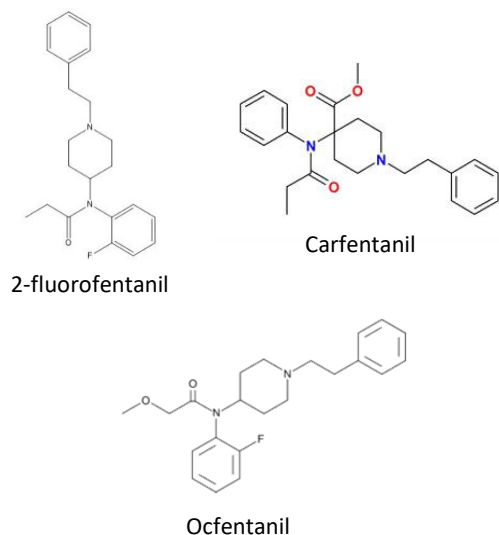
❖ **Oppioidi Sintetici**

❖ **Nitazeni**

Oppioidi Sintetici

Oppioide: qualunque sostanza di sintesi in grado di produrre effetti simili a quelli della morfina

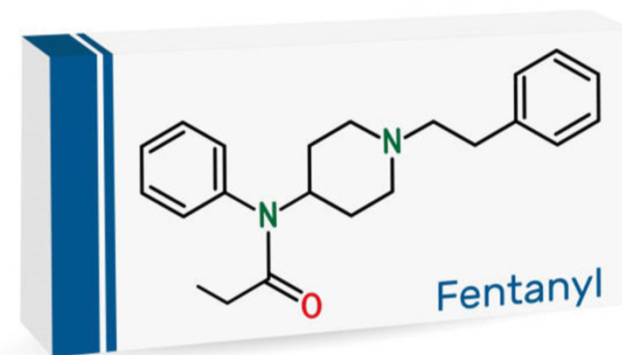
Oppioidi sintetici: sostanze completamente sintetiche e comprendono il fentanil ed i suoi derivati (fentanili) e molecole con una diversa struttura chimica (**Nuovi oppioidi Sintetici**)



FENTANYL

Sintetizzato per la prima volta nel 1960, come principale sostituto della morfina e meperidina nel trattamento del dolore

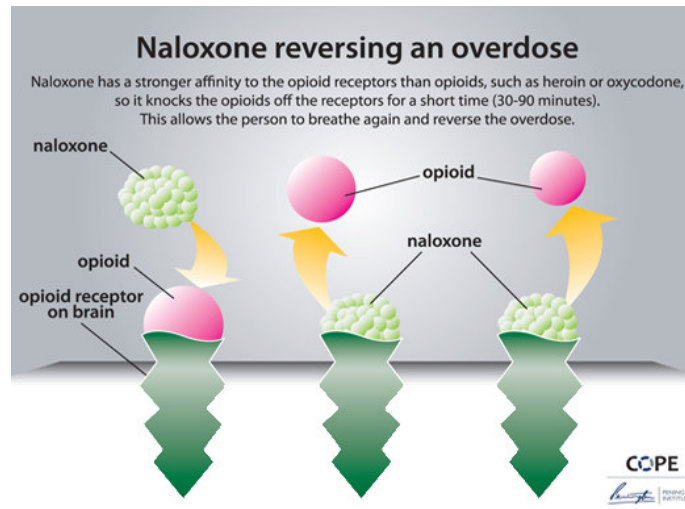
- Utilizzato come analgesico e anestetico
- Ha una potenza approssimativamente 100 volte maggiore rispetto alla morfina
- Agisce sui recettori oppioidi μ -, δ -, e κ a livello del sistema nervoso centrale e periferico



GLI EFFETTI NEL FENTANYL

GLI EFFETTI PRINCIPALI INCLUDONO

- Analgesia
- Sedazione/sonnolenza
- Nausea/vomito
- Secchezza delle fauci
- Stipsi
- Alterazioni cognitive
- Allucinazioni
- Disforia
- Miosi
- Depressione respiratoria



Tolleranza e dipendenza si sviluppano molto velocemente.

I sintomi di **astinenza** più comuni riscontrati sono sudorazione, diarrea, dolore osseo, crampi addominali etc..

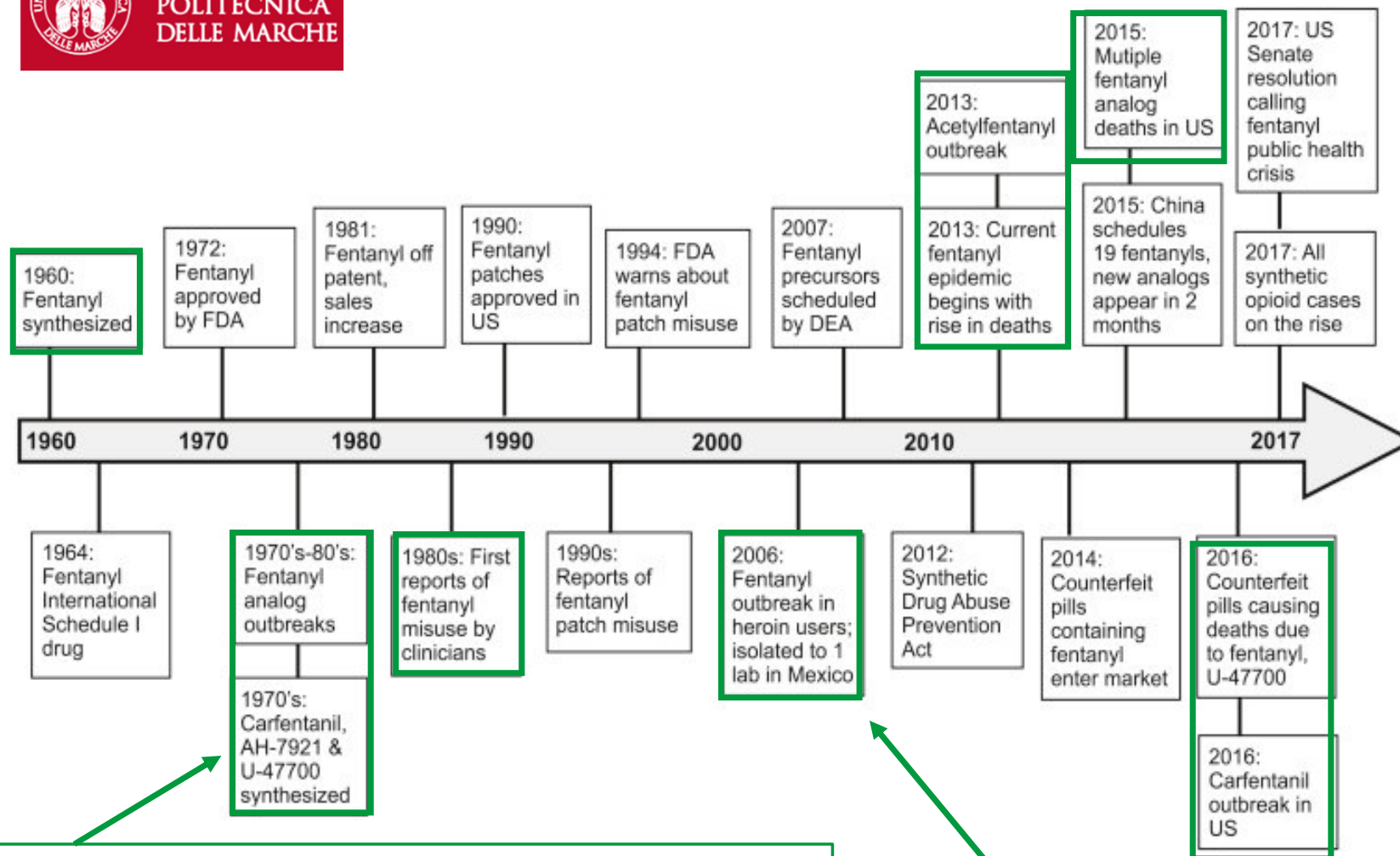
Formulazioni farmaceutiche



Fentanyl illegale



Fentanyl: dall'uso all'abuso

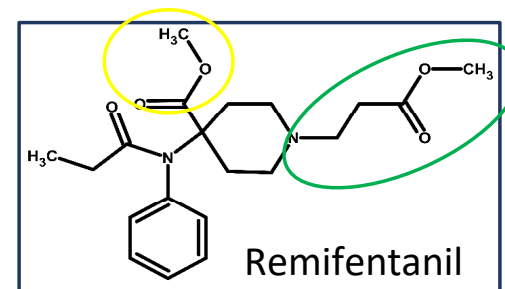
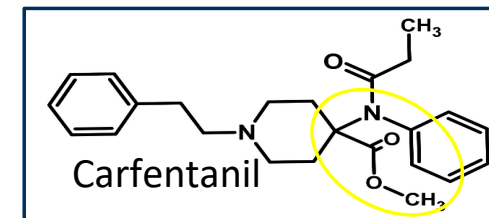
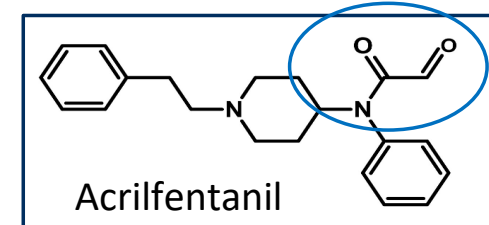
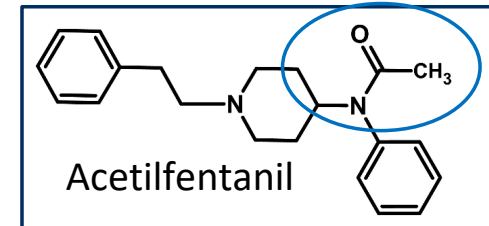
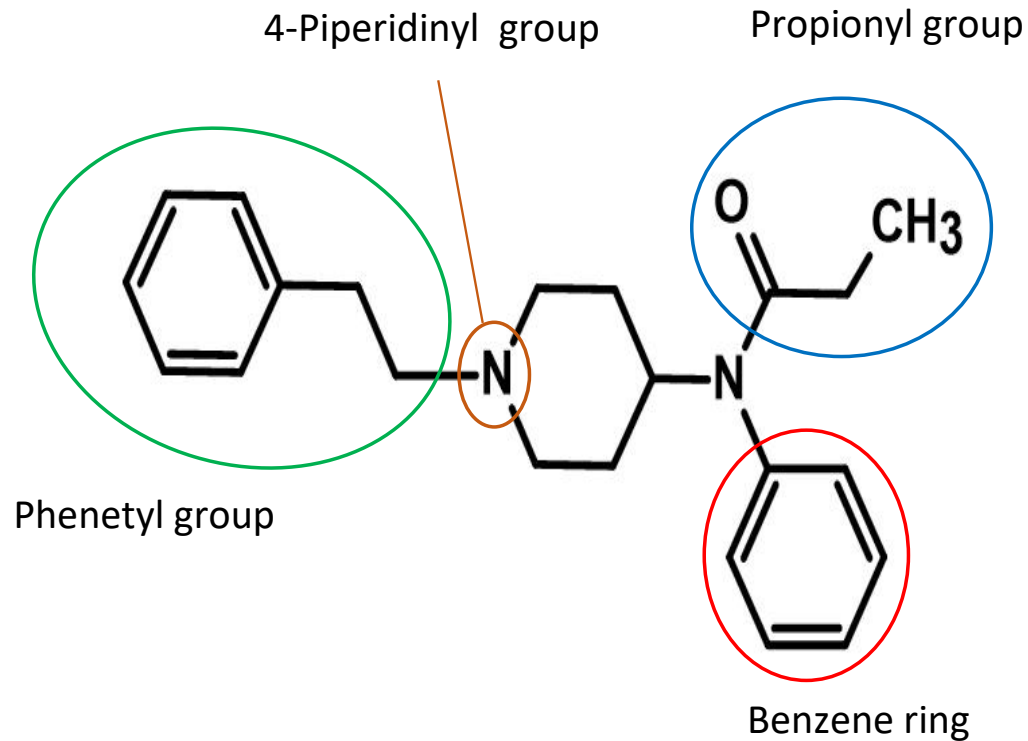


Nel corso di 20 anni, prima in America, poi in Europa c'è stata un'epidemia da oppiacei che ha causato numerose morti ed intossicazioni

Circa 10 anni dopo la sintesi del fentanyl, a partire dagli anni 70-80 inizia la comparsa degli analoghi del fentanyl

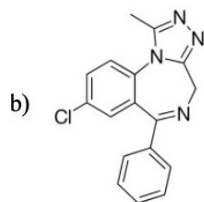
Primo caso di misuso di fentanyl

Analoghi del Fentanyl

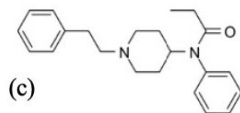


Fentanili: Dove?

Venduti ed utilizzati
come farmaci
contraffatti



Alprazolam



Fentanyl

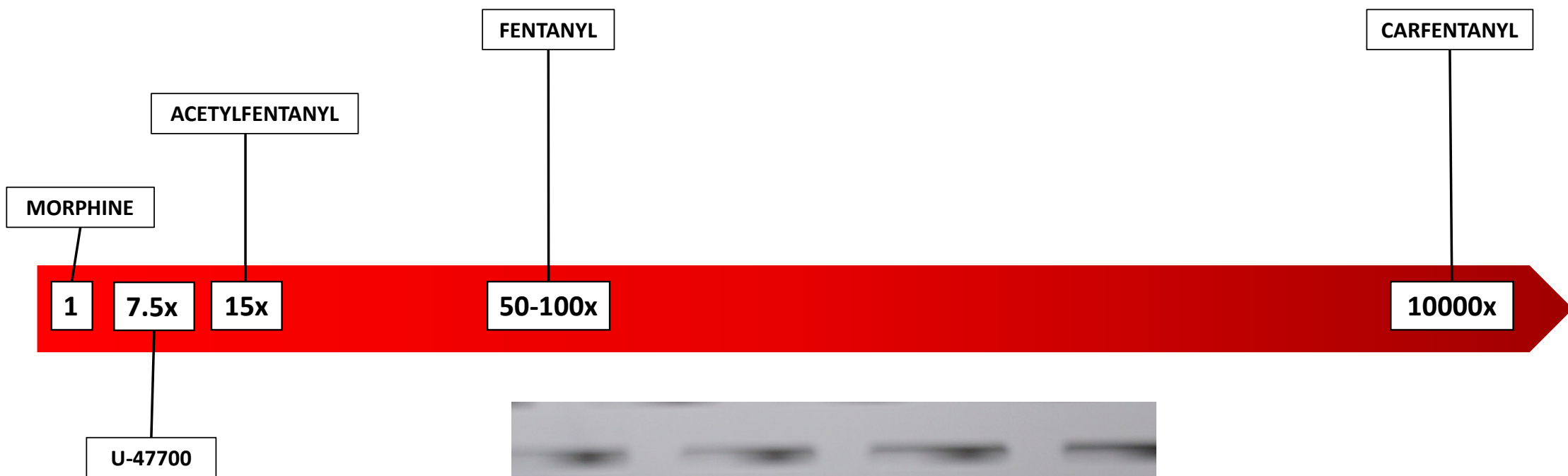


Venduto come eroina
oppure adulterata con
altri oppioidi sintetici,
cocaina e stimolanti

Disponibilità:

- Darknet e "surface" Web
- Laboratori illegali (Cina ed Europa)

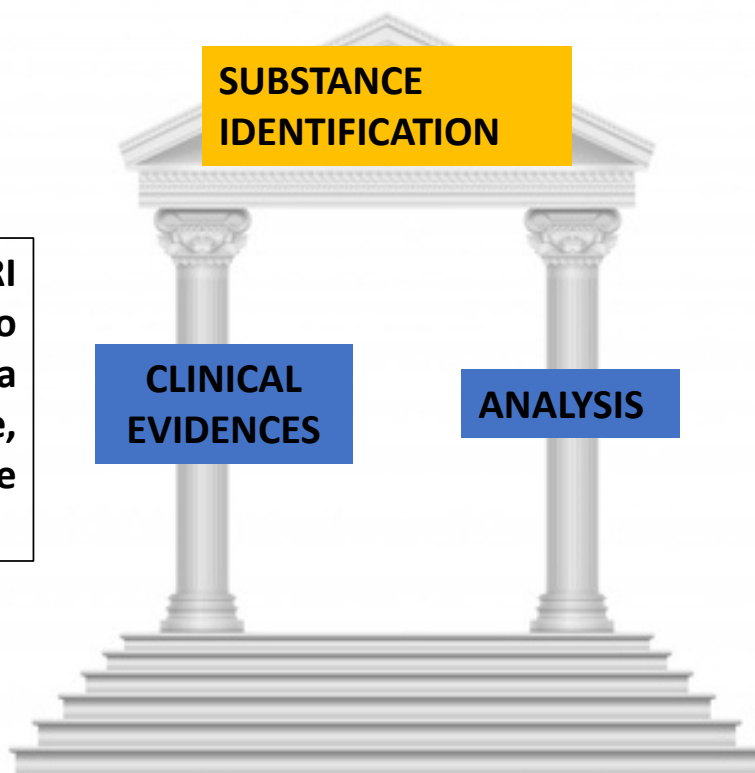




Fentanyl, analoghi e NSO: la sfida

Il numero di intossicazioni acute e/o fatali legate al consumo di oppioidi sintetici è considerato sottostimato.

EFFETTI SIMILI A QUELLI CAUSATI DA ALTRI AGONISTI DEGLI OPPIOIDI (classico tossicodramma dell'intossicazione da oppioidi: Respirazione lenta o assente, sonnolenza o mancanza di reattività e pupille costrette o appuntite).



Metodi analitici
Farmacocinetica
Metabolismo



European Drug Users at Risk from Illicit Fentanyl Mix



Ultra-High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Assay for Quantifying Fentanyl and 22 Analogs and Metabolites in Whole Blood, Urine, and Hair

Francesco Paolo Busardò^{1*}, Jeremy Carlier², Raffaele Giorgetti¹, Adriano Tagliabracci¹, Roberta Pacifici³, Massimo Gottardi⁴ and Simona Pichini³



Editorial: The Challenge Posed by New Synthetic Opioids: Pharmacology and Toxicology

Simona Pichini¹, Simona Zaami², Roberta Pacifici¹, Adriano Tagliabracci³ and Francesco Paolo Busardò^{3*}

¹ National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; ² Section of Legal Medicine - SAIMLAL Department, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ³ Section of Legal Medicine, Department of Excellence SBSP - University "Politecnica delle Marche", Ancona, Italy



Metabolic Pathways and Potencies of New Fentanyl Analogs

Maurice Wilde^{1,2}, Simona Pichini³, Roberta Pacifici³, Adriano Tagliabracci⁴, Francesco Paolo Busardò^{4*}, Volker Auwärter¹ and Renata Solimini³

¹ Department of Forensic Toxicology, Institute of Forensic Medicine, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany; ² Hermann Staudinger Graduate School, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany; ³ National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; ⁴ Unit of Forensic Toxicology, Section of Legal Medicine, Department of Excellence SBSP Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

REVIEW ARTICLE

Acute Intoxications and Fatalities Associated With Benzimidazole Opioid (Nitazene Analog) Use: A Systematic Review



Contents lists available at ScienceDirect

Trends in Analytical Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trac

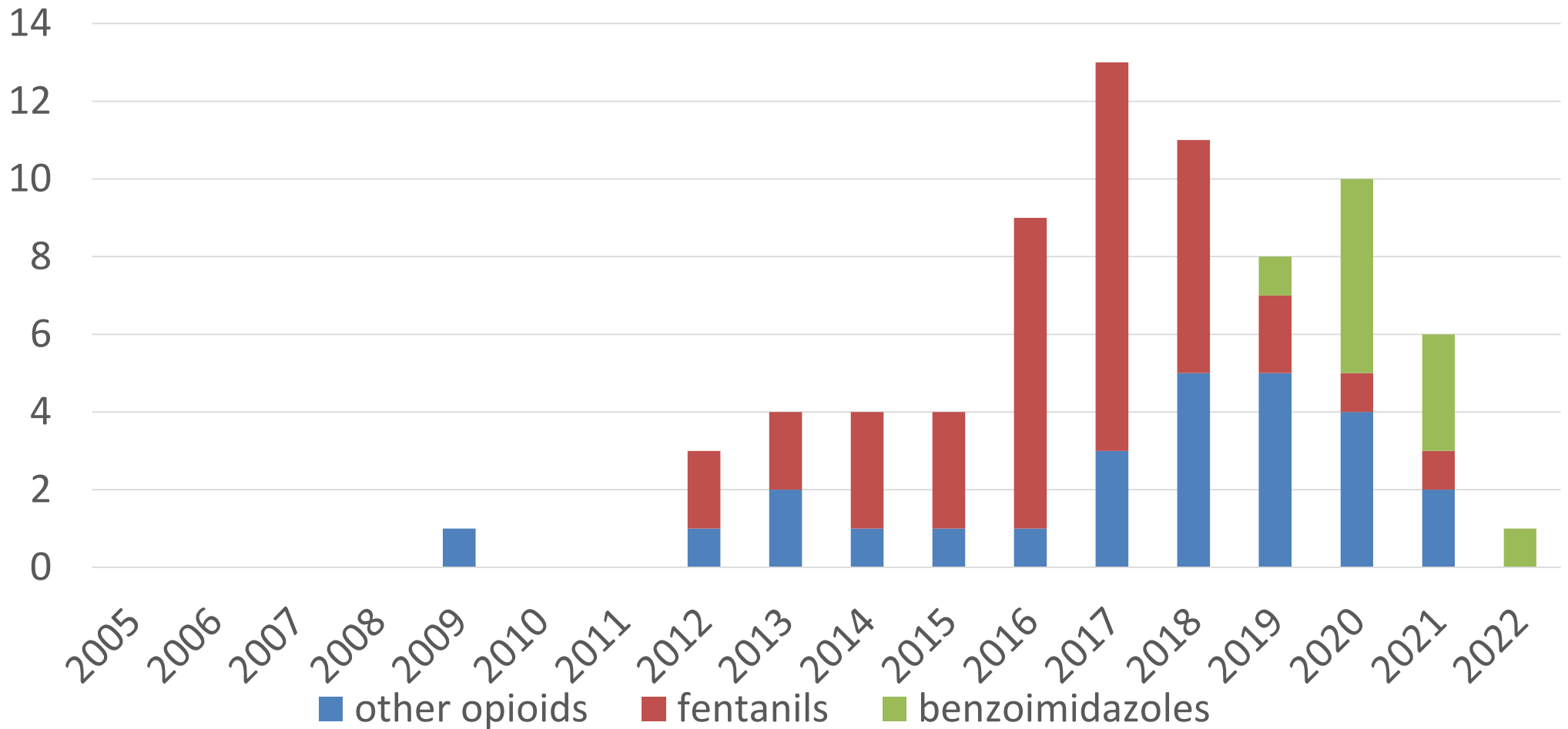


New synthetic opioids in biological and non-biological matrices:
A review of current analytical methods

Emilia Marchei^a, Roberta Pacifici^a, Giulio Mannocchi^b, Enrico Marinelli^b,
Francesco Paolo Busardò^{b,1}, Simona Pichini^{a,*,1}



Gli analoghi del fentanil iniziano ad essere
identificati in EU a partire dal 2012:



FENTANYL → FENTANILI → E POI???

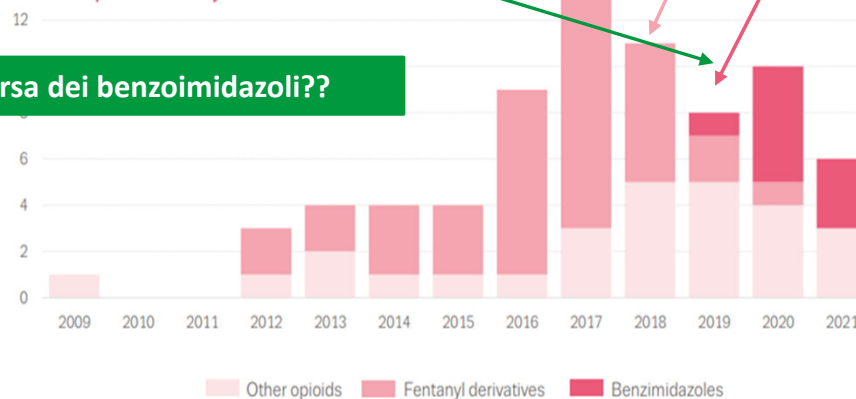


FENTANILI SOTTO CONTROLLO IN CINA → Origine della comparsa dei benzoimidazoli??

Opioids

a) Number and types of new synthetic opioids notified for the first time, 2009-2021 (EU+2)

73 opioids currently monitored



Related case study:

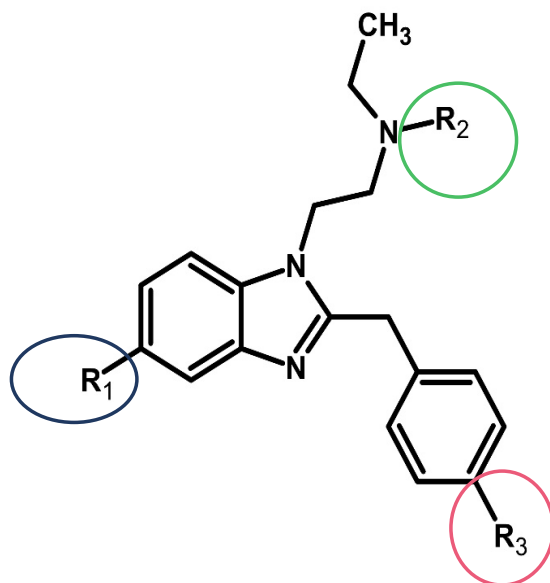
■ Fake oxycodone tablets containing benzimidazole opioids — Europe, 2021-2022

Controllo fentanili in USA

Comparsa di benzimidazoli, tiambuteni e cinnamylpiperazine

Synthesis, Chemical Characterization, and μ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of "Nitazene" 2-Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids

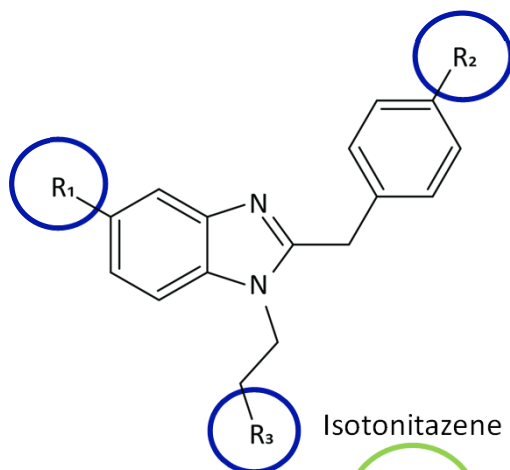
Marthe M. Vandeputte, Katleen Van Uytvanghe, Nathan K. Layle, Danielle M. St. Germaine, Donna M. Iula, and Christophe P. Stove*



	R ₁	R ₂	R ₃
1. Isotonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OCH(CH ₃) ₂
2. <i>N</i> -desethyl-isotonitazene	-NO ₂	-H	-OCH(CH ₃) ₂
3. 4'-OH-nitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OH
4. 5-aminoisotonitazene	-NH ₂	-C ₂ H ₅	-OCH(CH ₃) ₂
5. Metonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OCH ₃
6. Etonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅
7. <i>N</i> -desethyl-etonitazene	-NO ₂	-H	-OC ₂ H ₅
8. Protonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OC ₃ H ₇
9. Butonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OC ₄ H ₉
10. Clonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-Cl
11. Flunitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-F
12. Isotodesnitazene	-H	-C ₂ H ₅	-OCH(CH ₃) ₂
13. Metodesnitazene (metazene)	-H	-C ₂ H ₅	-OCH ₃
14. Etodesnitazene (etazene)	-H	-C ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅

Analoghi dei nitazeni riportati all'UNODC EWS

Fonte: UNODC, *Current NPS threats*, Vol IV, Novembre 2021



ACS Chemical
Neuroscience

pubs.acs.org/chemneuro

Research Article

Synthesis, Chemical Characterization, and μ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of "Nitazene" 2-Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids

Marthe M. Vandeputte, Katleen Van Uytvanghe, Nathan K. Layle, Danielle M. St. Germaine, Donna M. Iula, and Christophe P. Stove*

Protonitazene
Butonitazene
Etonitazepyne

2021

Ethyleneoxynitazene
5-Methyl etodesnitazene
Metonitazepyne
Protonitazepyne

2023

N-desethyl protonitazene
N,N-dimethyl etonitazene
Fluetonitazene

2024

Synthesis
of 2-benzyl
benzimidazoles

1960

2019

Flunitazene
Metonitazene
Etodesnitazene
Metodesnitazene

2020

Etonitazepyne

2022

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Etonitazepyne under intensive monitoring as of 13 January 2022

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Etomethazene under intensive monitoring as of 19 January 2023

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Protonitazepyne under intensive monitoring as of 11 December 2023

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N-desethyl isotonitazene under intensive monitoring as of 14 March 2024

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N-desethyl etonitazene under intensive monitoring as of 14 March 2024

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Ethyleneoxynitazene under intensive monitoring as of 14 March 2024

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N-pyrrolidino metonitazene (metonitazepyne) under intensive monitoring as of 14 March 2024

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N,N-Dimethyl etonitazene under intensive monitoring as of 5 July 2024

ID:	EU-EWS-NA-2024-0004	Issued by:	EMCDDA
Date issued:	14/03/2024	Transmitted by:	Action on New Drugs Sec
Recipients:	Early Warning System Network		
Read with:	EU-EWS-RCB-FN-2023-0026		

ID:	EU-EWS-NA-2024-0005	Issued by:	EUDA
Date issued:	05/07/2024	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EUDA
Recipients:	Early Warning System Network		
Read with:	EU-EWS-RCB-FN-2024-0012		

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Etonitazepine under intensive monitoring as of 13 January 2022

ID:	EU-EWS-IM-2022-0001	Issued by:	EMCDDA
Date issued:	13/01/2022	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EMCDDA
Recipients:	Early Warning System Network		

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Etomethazene under intensive monitoring as of 19 January 2023

ID:	EU-EWS-IM-2023-0003	Issued by:	EMCDDA
Date issued:	02/03/2023	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EMCDDA
Recipients:	Early Warning System Network		
Read with:	EU-EWS-RCS-FN-2023-0004		

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Protonitazepine under intensive monitoring as of 11 December 2023

ID:	EU-EWS-IM-2023-0007	Issued by:	EMCDDA
Date issued:	11/12/2023	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EMCDDA
Recipients:	Early Warning System Network		
Read with:	EU-EWS-RCS-FN-2023-0019 ; EU-EWS-RCS-AD-2023-0005-U1		

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N-desethyl isotonitazene under intensive monitoring as of 14 March 2024

ID:	EU-EWS-IM-2024-0004	Issued by:	EMCDDA
Date issued:	14/03/2024	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EMCDDA
Recipients:	Early Warning System Network		
Read with:	EU-EWS-RCS-FN-2023-0026		

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N-desethyl etonitazene under intensive monitoring as of 14 March 2024

ID:	EU-EWS-IM-2024-0003	Issued by:	EMCDDA
Date issued:	14/03/2024	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EMCDDA

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

Ethyleneoxynitazene under intensive monitoring as of 14 March 2024

ID:	EU-EWS-IM-2024-0002	Issued by:	EMCDDA
-----	---------------------	------------	--------

EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N-pyrrolidino metonitazene (metonitazepine) under intensive monitoring as of 14 March 2024

ID:	EU-EWS-IM-2024-0001	Issued by:	EMCDDA
Date issued:	14/03/2024	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EMCDDA

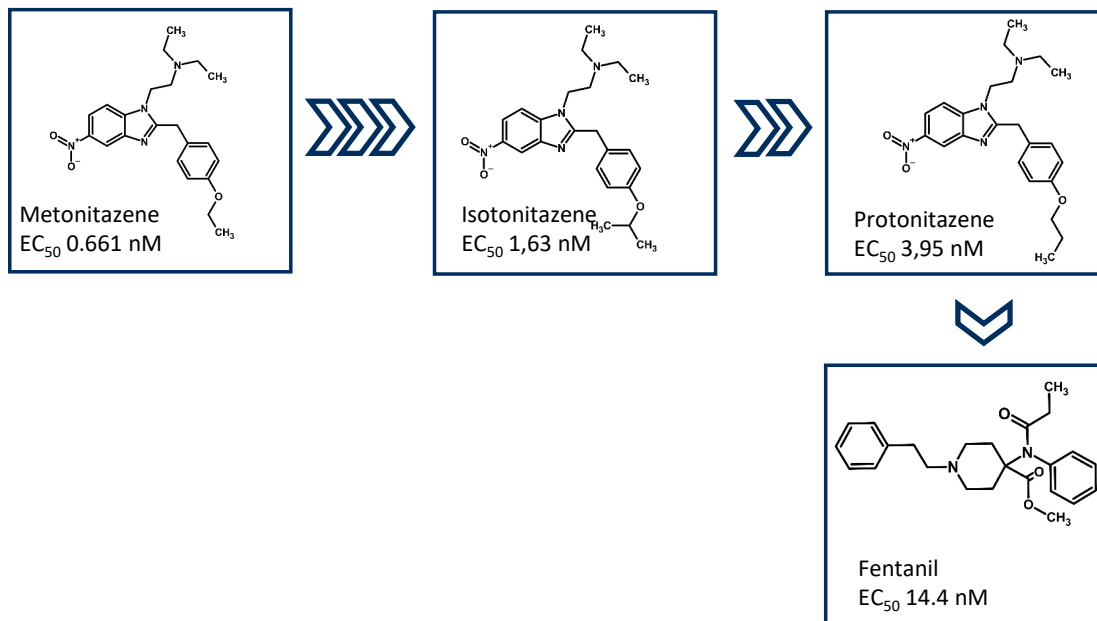
EU EARLY WARNING SYSTEM INTENSIVE MONITORING

N,N-Dimethyl etonitazene under intensive monitoring as of 5 July 2024

ID:	EU-EWS-IM-2024-0005	Issued by:	EUDA
Date issued:	05/07/2024	Transmitted by:	Action on New Drugs Sector, EUDA
Recipients:	Early Warning System Network		
Read with:	EU-EWS-RCS-FN-2024-0012		

NUOVI OPPIOIDI EMERGENTI: BENZOIMIDAZOLI

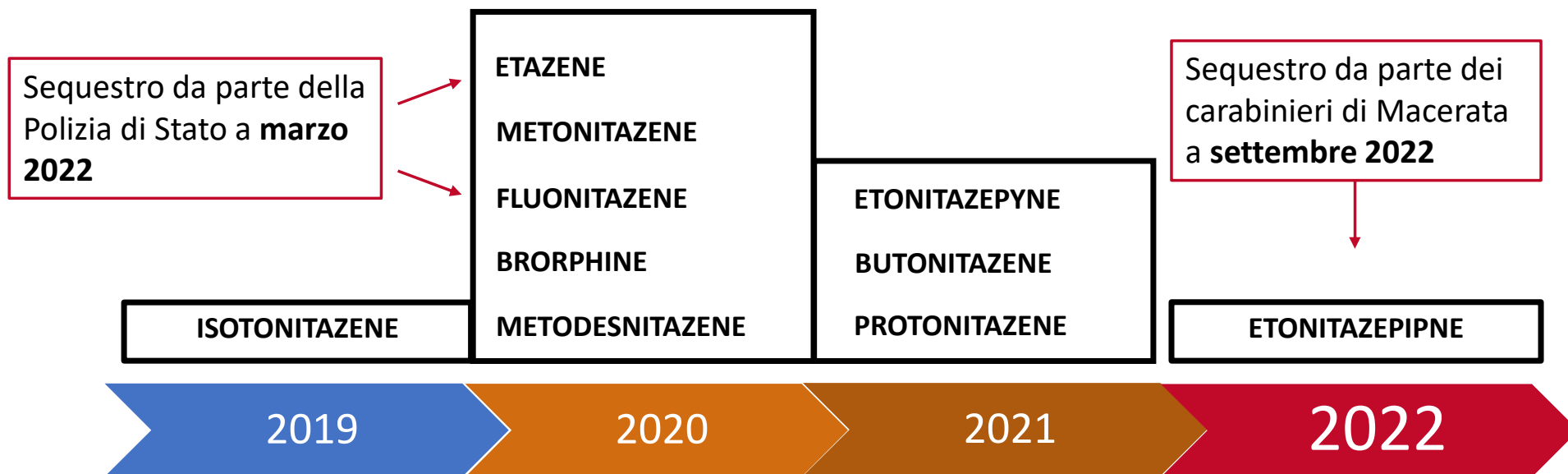
Etonitazene e i suoi metaboliti, **isotonitazene** e **protonitazene** rappresentano i più potenti benzoimidazoli identificati fino ad ora



Sostanza	Potenza relativa al fentanyl	Potenza antinocicettiva rispetto alla morfina, topi in vivo
Morphine	0.04-0.12	1
Fentanyl	1	
Etonitazene	22-45	1000
Etonitazepyne	43	
Isotonitazene	8.8	500
Etonitazepipne	6.7	100
Protonitazene	3.6	200
Metonitazene	1.6	100
Butonitazene	0.4	5
Etodesnitazene	0.3	70
Flunitazene	0.04	1
Metodesnitazene	0.03	1

From: Istvan Ujvary -22° Annual meeting EWS, EMCDDA, june 2022

NUOVI OPPIOIDI EMERGENTI: BENZOIMIDAZOLI



A partire dal **2 marzo 2021**, qualsiasi sostanza appartenente al gruppo di **oppioidi benzoimidazoli** viene automaticamente aggiunta alla lista di sostanze sotto monitoraggio intensivo al momento di notifica formale da parte dell' EWS.

Ad oggi, in Italia sono stati identificate solo 3 molecole appartenenti alla classe dei **BENZOIMIDAZOLI**

NUOVI OPPIOIDI EMERGENTI: BENZOIMIDAZOLI



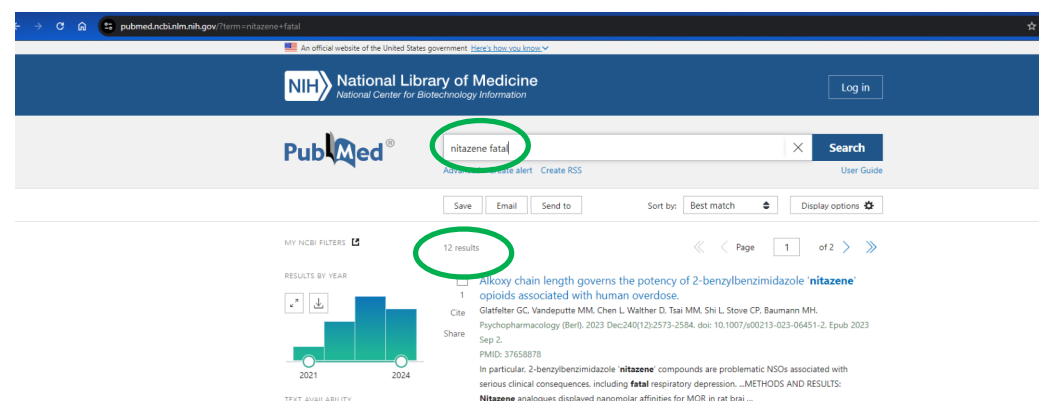
Come conseguenza dell'aumento della preoccupazione in relazione ai benzoimidazoli, da luglio 2021, l'unità di tossicologia dell' **Imperial College di Londra (UK)** ha implementato lo **screening** per le analisi di routine con l'obiettivo di identificare **l'isotonitazene** in sangue relative a casi di morte causati da oppioidi. Inaspettatamente, un numero elevato è risultato **positivo**, suggerendo che fino a quel momento, il fenomeno dei benzoimidazoli era stato sottovalutato.

NUOVI OPPIOIDI EMERGENTI: BENZOIMIDAZOLI

REVIEW ARTICLE

Acute Intoxications and Fatalities Associated With Benzimidazole Opioid (Nitazene Analog) Use: A Systematic Review

Eva Montanari, MD, PhD, Graziella Madeo, MD, PhD,† Simona Pichini, PhD,‡
Francesco Paolo Busardò, MD, PhD,* and Jeremy Carlier, PhD*§*



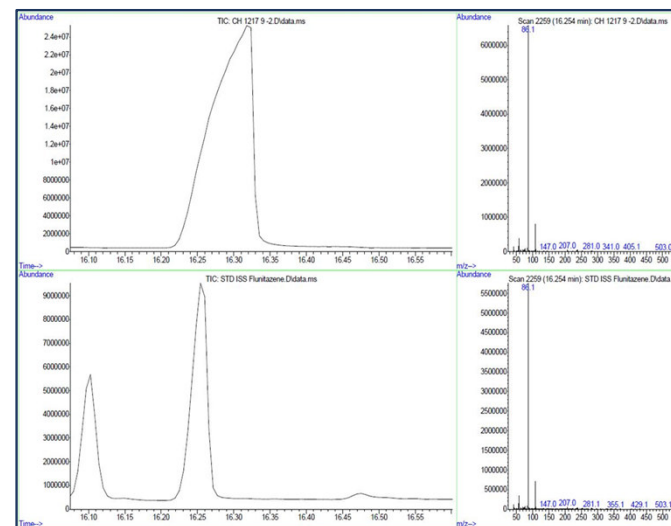
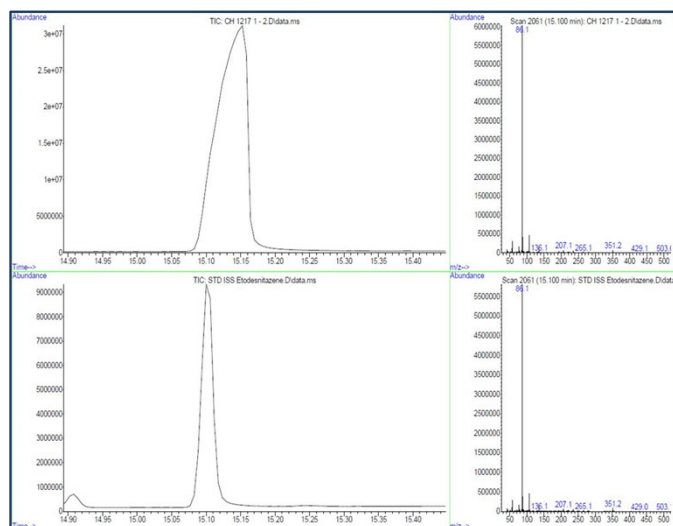
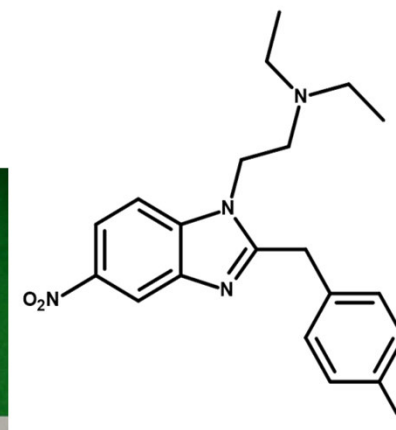
- Tra il 2019 e 2020 **l'isotonitazene** è stata la molecola più identificata, successivamente rimpiazzata dal **metonitazene** dopo essere stata posta sotto controllo in America.
- Questi risultati vanno interpretati con cautela, considerando la **mancaza di dati relativi** a casi di morte dovuti a benzoimidazoli.

BENZOIMIDAZOLI IN ITALIA

ETAZENE

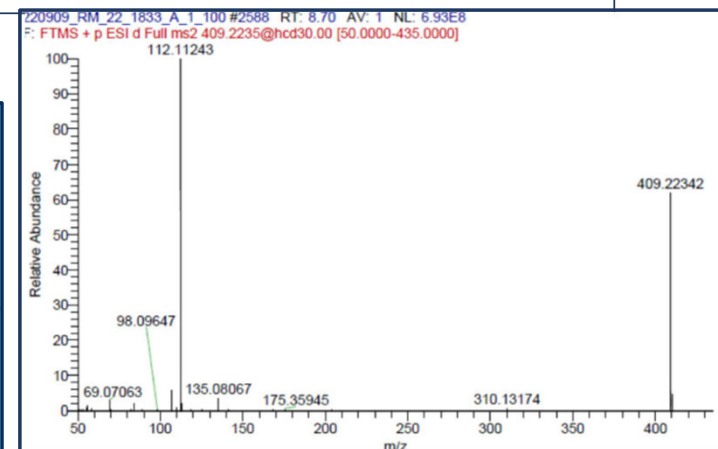
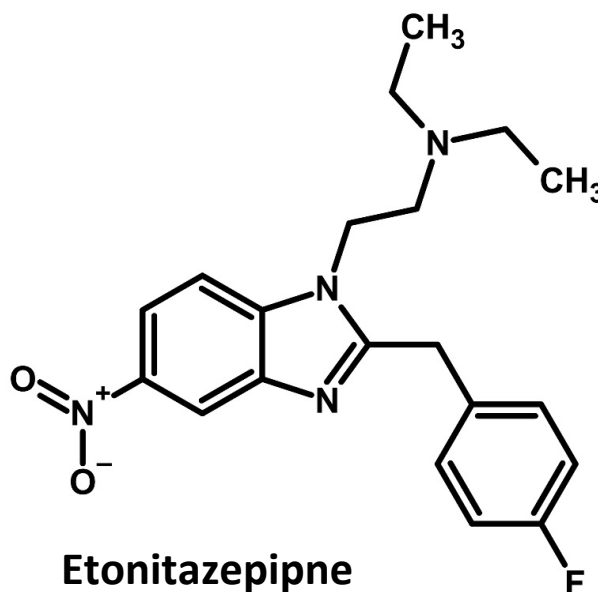
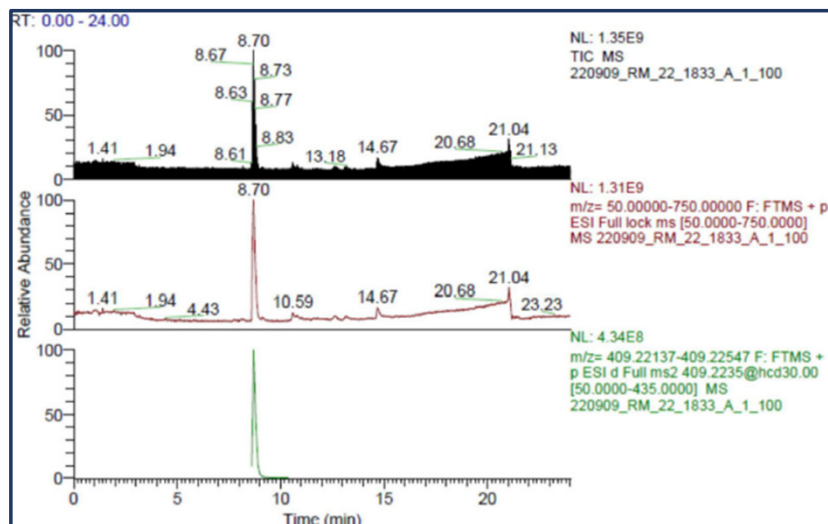


FLUNITAZENE



Oggetto: Allerta di grado 3 – Rilevamento dell'oppioide etonitazepipne e del catinone alfa-Pirrolidinoesanoenone (α -PHP) in un sequestro del Nucleo Operativo e Radiomobile dei Carabinieri di Macerata durante servizio di polizia a seguito di decesso

Viene di seguito riportata la segnalazione di prima identificazione sul suolo italiano dell'oppioide etonitazepipne a seguito di decesso trasmesso al Punto Focale Italiano nel mese di settembre 2022.



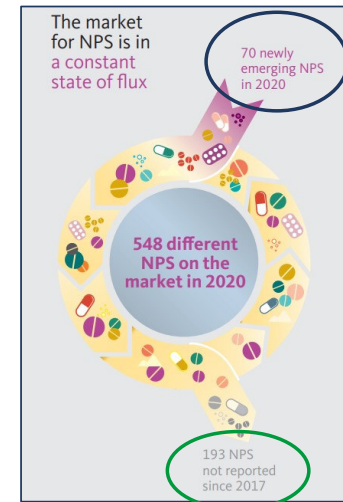
La sostanza è stata identificata nella polvere sequestrata a seguito del ritrovamento di una donna di 42 morta per overdose

NUOVI OPPIOIDI SINTETICI: IL PROBLEMA

- Nuove sostanze vengono sintetizzate illegalmente ed immesse sul mercato nero molto rapidamente
- Piccole modificazioni strutturali alterano il profilo tossicologico e farmacocinetico rendendo difficile l'identificazione della causa di morte o intossicazione

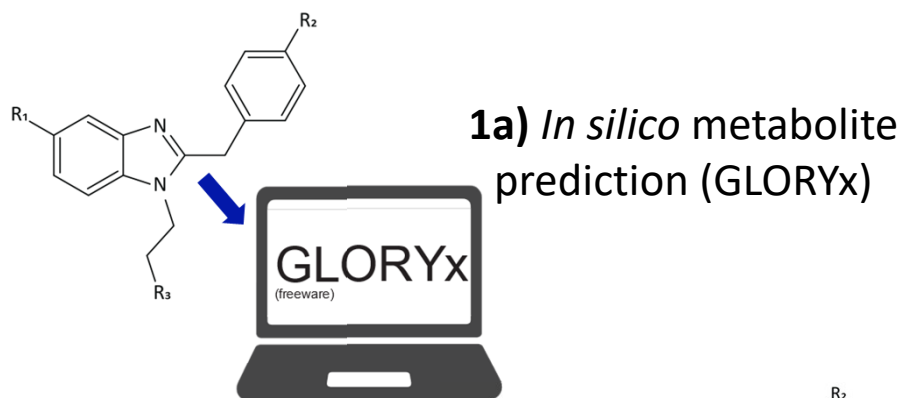
Tale **natura mutevole** rende il lavoro complicato per laboratori di tossicologia clinica e forense

1. Gli attuali metodi analitici di **screening** non sono in grado di determinare molecole **sconosciute**
2. Gli **standard** di riferimento sono **difficilmente trovabili** in commercio

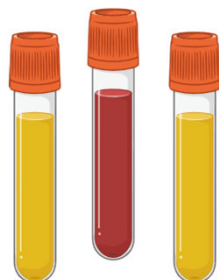
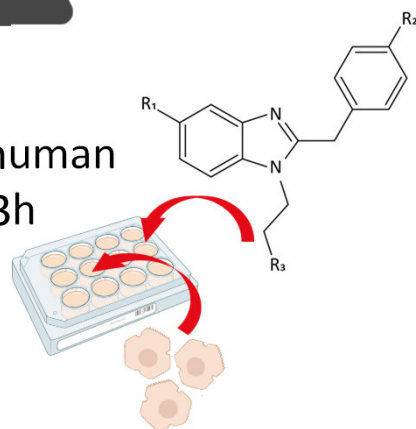


- Identification of specific markers of consumption
- Metabolism comparison between different nitazenes
- Metabolism comparison to real samples from intoxication cases to confirm the *in vivo* biotransformations

Experimental

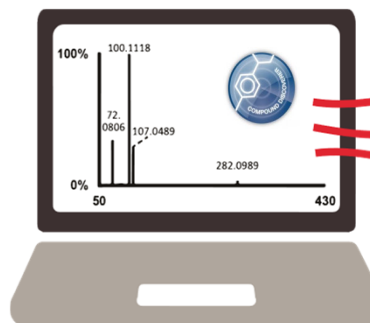
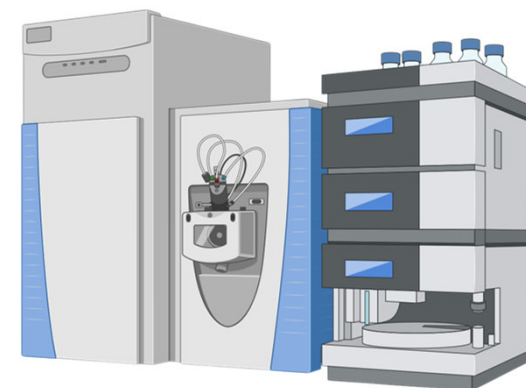


1b) Incubation with human hepatocytes for 3h



1c) Real samples (urines, bloods)

2) LC-HRMS/MS analysis of incubates and real samples (Q-Orbitrap)



Metabolite 1

Metabolite 2

3) Data mining of LC-HRMS/MS data (Compound Discoverer)

Project description – experimental step

Structural identification

LIQUID CHROMATOGRAPHIC – HIGH RESOLUTION
MASS SPECTROMETRIC ANALYSES

Development of specific screening
analytical method

The analysis will be performed with a liquid chromatography coupled to high resolution tandem mass spectrometry via a Q-Exactive quadrupole-Orbitrap hybrid high resolution mass spectrometer with heated electrospray ionization source



Raw data analysis

DATA MINING TECHNOLOGY

Raw data screening through software
Compound Discoverer

The software allows the analysis of the large amount of information obtained during the analytical session with a targeted/untargeted approach

The proper workflow construction allows the identification of metabolites in traces



METODO DI SCREENING IN HPLC-MS-MS

La cromatografia liquida ad alta prestazione accoppiata alla spettrometria di massa rappresenta il «**gold standard**» fra le varie strumentazioni esistenti, in quanto permette:

- Alta risoluzione, accuratezza e massima precisione
- Lo **sviluppo** di metodi analitici di screening **targeted** e **untargeted** che comprendono un'ampia varietà di **NPS**
- **Implementazione** di metodi già esistenti, per una più rapida inclusione di nuove sostanze e nuovi metaboliti simultaneamente alla loro identificazione

Special Issue

A Comprehensive HPLC–MS-MS Screening Method for 77 New Psychoactive Substances, 24 Classic Drugs and 18 Related Metabolites in Blood, Urine and Oral Fluid

**Annagiulia Di Trana¹, Giulio Mannocchi², Filippo Pirani¹,
Nunzia La Maida¹, Massimo Gottardi³, Simona Pichini^{4,*}
and Francesco Paolo Busardò¹**

¹Department of Excellence of Biomedical Sciences and Public Health, University “Politecnica delle Marche” of Ancona, Via Tronto 71, 60124, Ancona, Italy, ²University of Camerino, Piazza Cavour 19/f, 62032, Camerino, Italy, ³Comedical S.r.l, Via Della Cooperazione 27, 38123, Trento, Italy and ⁴National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161, Rome, Italy

NUOVI OPPIOIDI SINTETICI: IMPLEMENTAZIONE DI METODI ANALITICI

Il metodo comprende 36 cannabinoidi sintetici, 12 analoghi del fentanyl, 16 cationi sintetici, 7 triptamine, 6 fenetilamine e relativi 10 metaboliti, 24 droghe d'abuso e 8 metaboliti

Tecnica di estrazione **rapida ed efficiente**:

- Volume ridotto di sangue, urine e saliva (100 µL)
- **Sangue**: precipitazione proteica, evaporazione, ricostituzione in fase mobile
- **Urine e saliva**: dilute and shoot con il reagente M3®

Ad oggi il **METODO** è stato implementato con ulteriori 15 **NPS**, per un totale di **270 sostanze d'abuso** e **30 metaboliti**

Special Issue

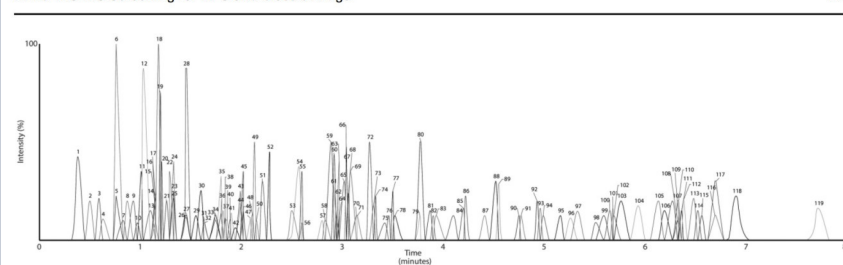
A Comprehensive HPLC–MS–MS Screening Method for 77 New Psychoactive Substances, 24 Classic Drugs and 18 Related Metabolites in Blood, Urine and Oral Fluid

Annagiulia Di Trana¹, Giulio Mannocchi², Filippo Pirani¹, Nunzia La Maida¹, Massimo Gottardi³, Simona Pichini^{4,*} and Francesco Paolo Busardò¹

¹Department of Excellence of Biomedical Sciences and Public Health, University "Politecnica delle Marche" of Ancona, Via Tronto 71, 60124, Ancona, Italy, ²University of Camerino, Piazza Cavour 19/f, 62032, Camerino, Italy, ³Comedical S.r.l., Via Della Cooperazione 27, 38123, Trento, Italy and ⁴National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161, Rome, Italy

HPLC–MS–MS Screening for NPS and Classic Drugs

777



A. Di Trana, G. Mannocchi, F. Pirani, N. La Maida, M. Gottardi, S. Pichini, F. P. Busardò, A Comprehensive HPLC–MS–MS Screening Method for 77 New Psychoactive Substances, 24 Classic Drugs and 18 Related Metabolites in Blood, Urine and Oral Fluid, *JAT*. 44 [8], 2020, 769–783

RECENTI TRENDS DI CONSUMO DI NITAZENI NEL CENTRO ITALIA



3 casi di intossicazione fatale con rilievo analitico
di N-piperidinyl etonitazene (Marche, centro
Italia)

[J. Krotulski, Donna Walther, Grant C. Glatfelter, Donna Papsun, Sara E. Walton, ...](#)
[baumann & Christophe P. Stove](#) 

845–1863 (2022) | [Cite this article](#)

Luglio

Agosto

Settembre

1° CASO

Risultati:

Umor vitreo

- Etonitazepipne → 1,07 ng/ml

Contenuto gastrico

- Etonitazepipne → 14,7 ng/ml

Sangue periferico

- Etonitazepipne → Tracce

Donna di 42 anni con una storia pregressa di tossicodipendenza da oppioidi.

Highlight:

L'assunzione di Etonitazepipne è

stata la causa del decesso.
Umor vitreo, Contenuto gastrico e Sangue periferico analizzati mediante GC-MS/MS e LC-HRMS.

2° CASO

Uomo di 40 anni con una storia pregressa di tossicodipendenza da eroina e cocaina.

Risultati:

Sangue periferico

- Morfina → Tracce

Urine

Etonitazepipne → 1.62 ng/ml

Morfina → 50.0 ng/ml

6-MAM → 90.7 ng/ml

Cocaina → 5.85 µg/ml

Beg → 5.72 µg/ml

Highlight:

- Caso di poliassunzione con etonitazepipne

Sangue periferico e Urine analizzati mediante GC-MS/MS e LC-HRMS.



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

3° CASO

Risultati:

Sangue periferico

- Etonitazepipne → Tracce

- Cocaina → Tracce

Urine

- Etonitazepipne → 0.48 ng/ml

- Cocaina → 83.3 µg/ml

- Beg → 8.52 ng/ml

Highlight:

Uomo di 43 anni con una storia pregressa di tossicodipendenza da cocaina.

La sostanza è stata ritrovata in tracce a livello ematico.

Sangue periferico e Urine analizzati mediante GC-MS/MS e LC-HRMS.

Bastano piccole dosi assunte della sostanza in questione per

determinare morte.



Department of
Biomedical Sciences
and Public Health

THANK YOU FOR THE ATTENTION

a.lofaro@univpm.it