



AGGIORNAMENTO DAL MONDO DELLE N.P.S.

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**

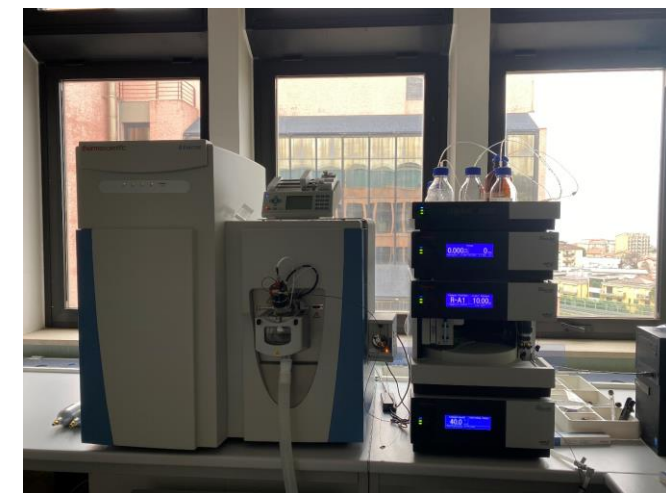
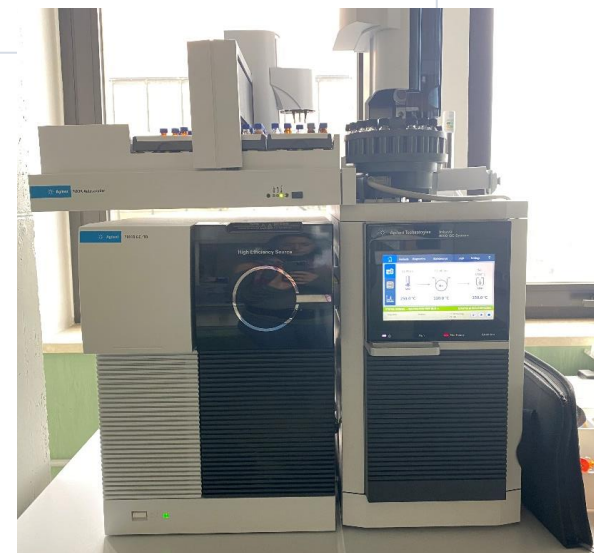
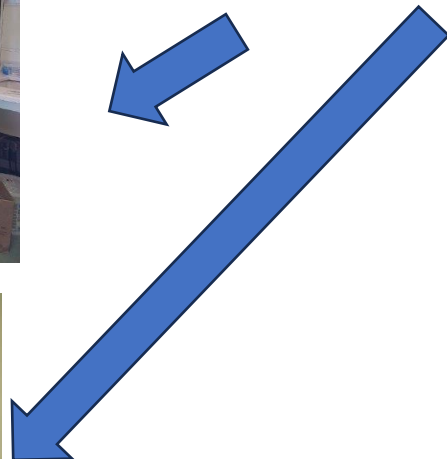
**Sezione di Medicina Legale
Unità di Tossicologia
Forense**



Il laboratorio

Preparativa

Strumentazione



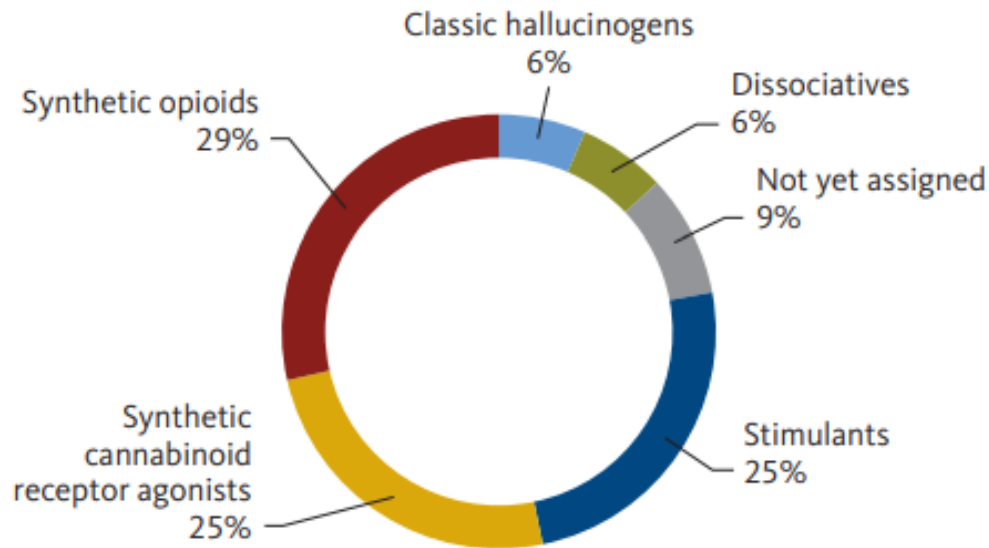


DALLE SETTE SORELLE...

- 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”



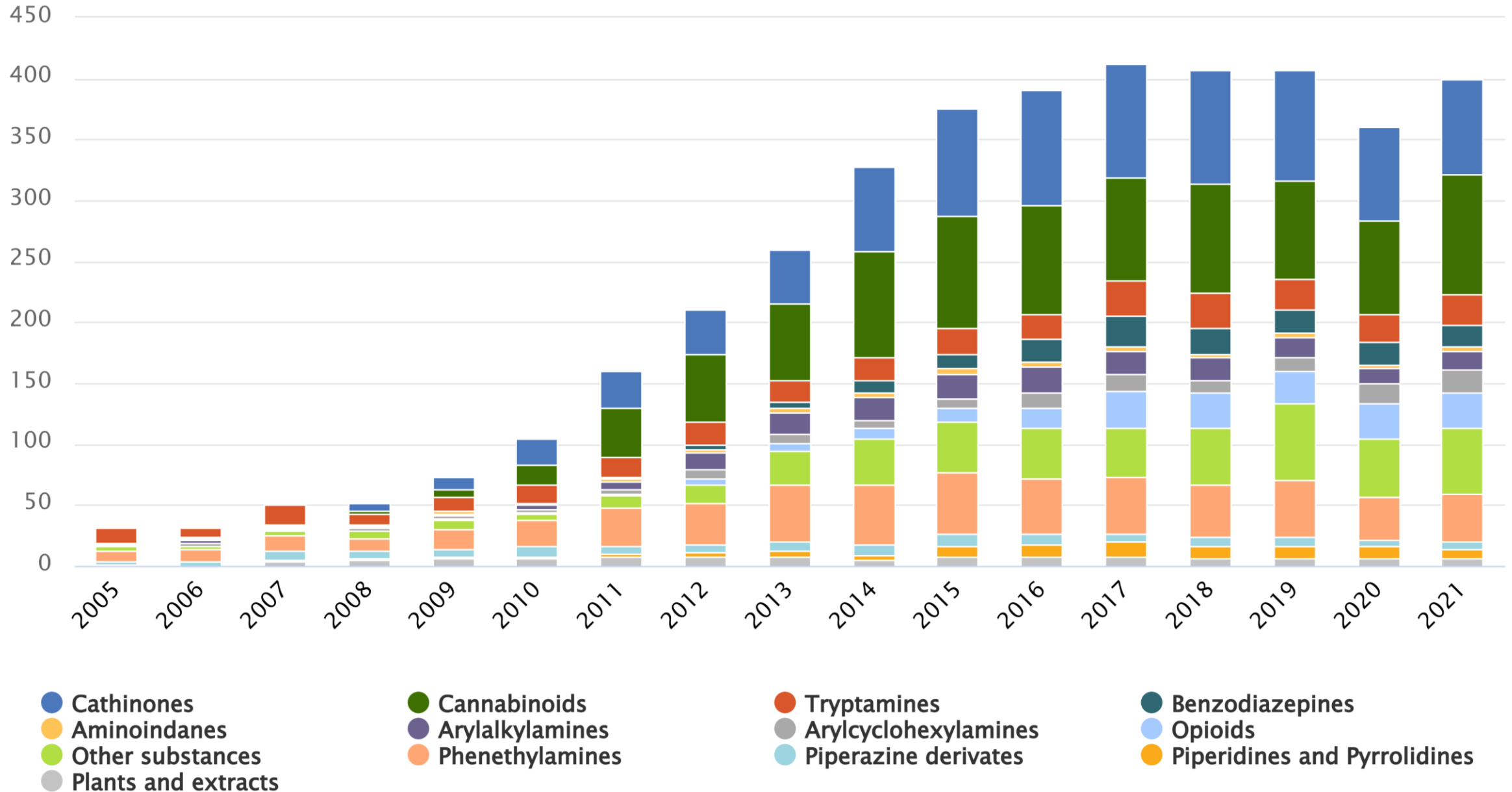
Distribuzione delle nuove sostanze psicoattive segnalate per la prima volta a livello globale, per gruppo di effetti, 2020

«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

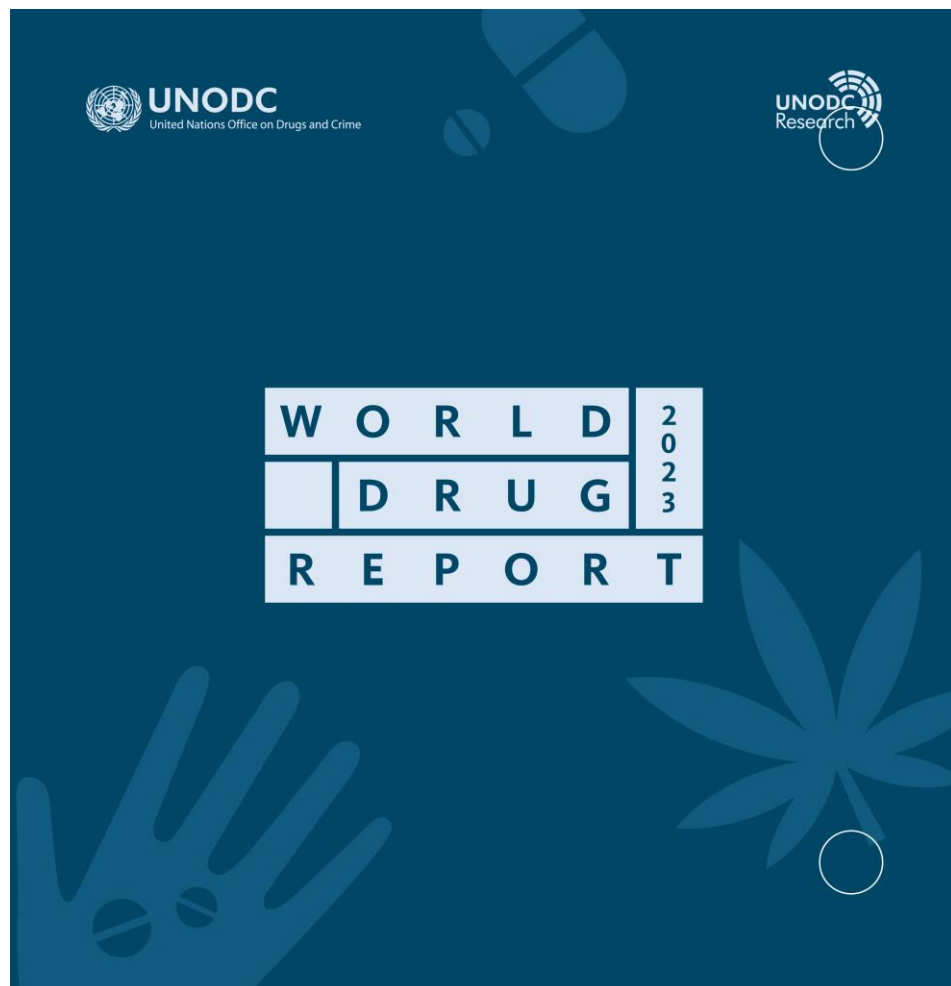


Queste sostanze non sono utilizzate da emarginati o tossicodipendenti, ma attraversano trasversalmente la società nel suo complesso, rappresentando, agli occhi del pubblico, “nuove situazioni” più tollerate (o considerate tollerabili)

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.



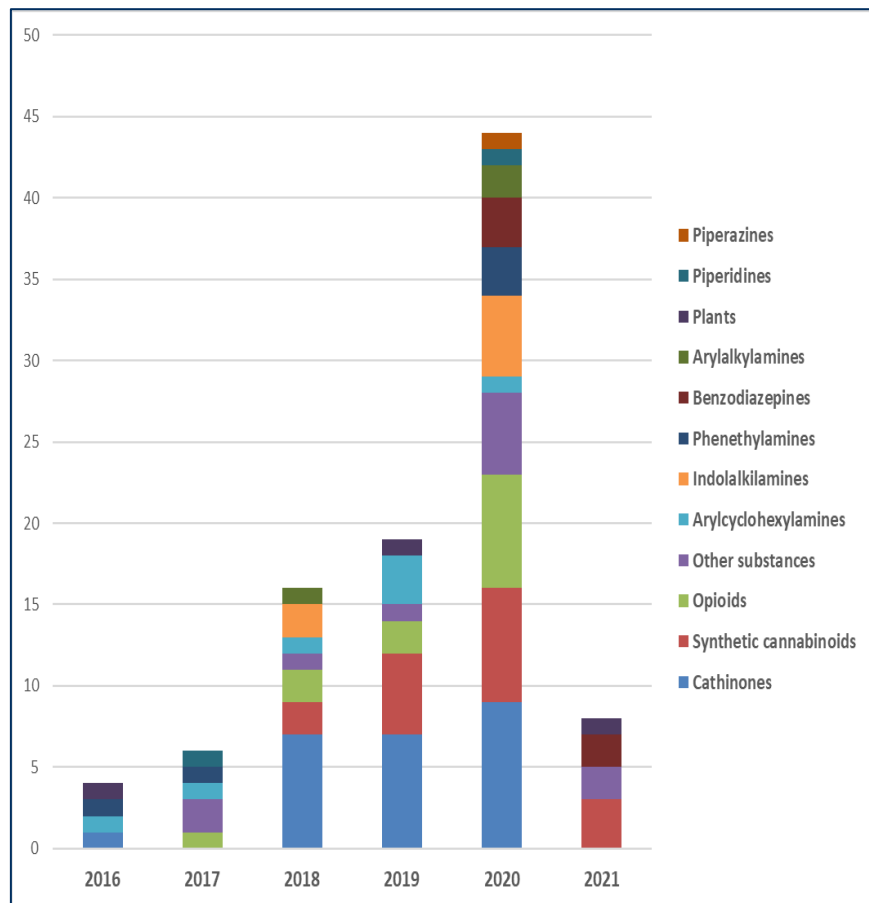
Oltre 1100 NPS sono state riportate da 133 paesi e territori all'UNODC Early Warning Advisory sulle Nuove Sostanze Psicoattive



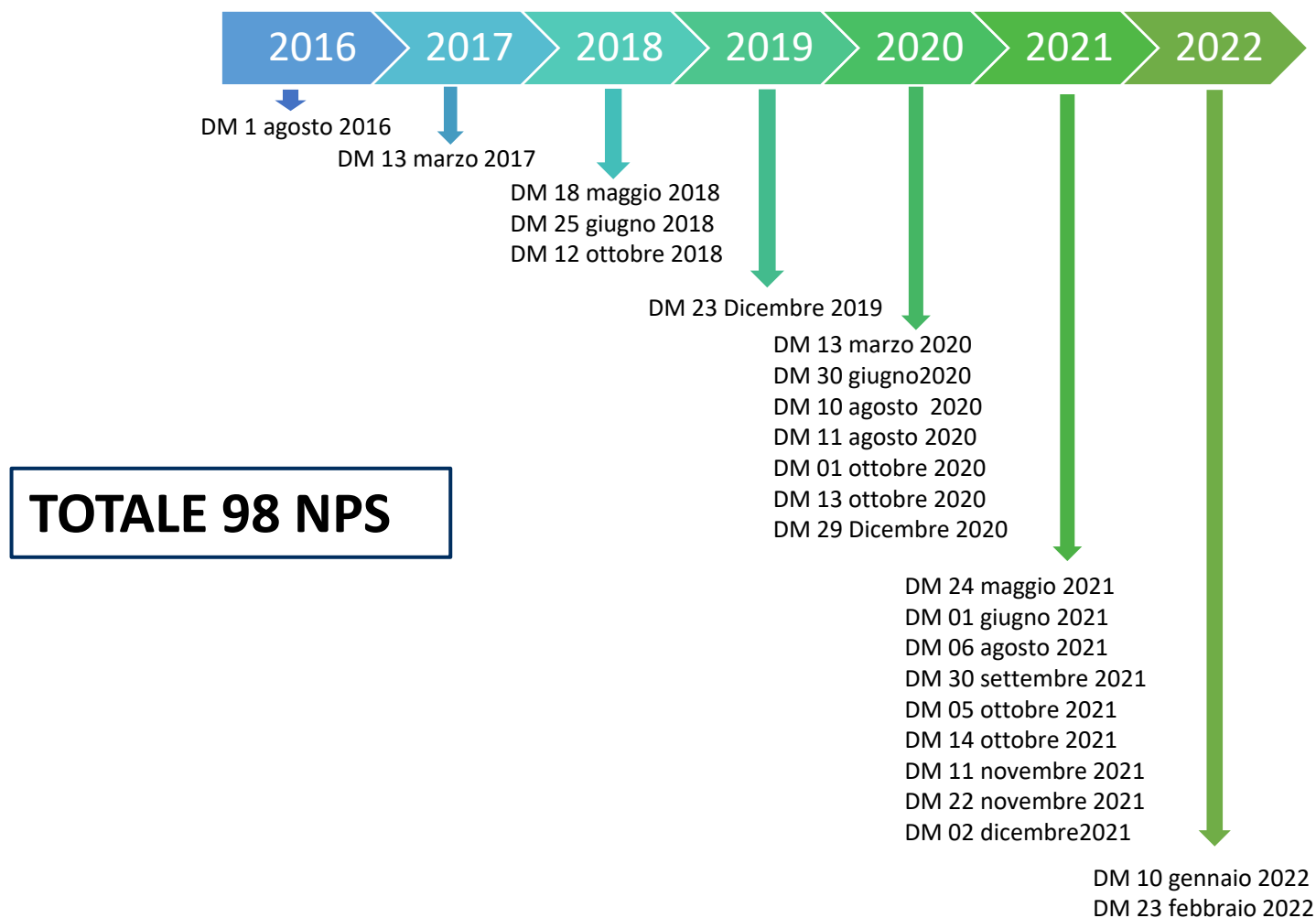
Alla fine del 2022, l'EMCDDA ha monitorato circa 930 nuove sostanze psicoattive, 41 delle quali sono state segnalate per la prima volta in Europa nel 2022



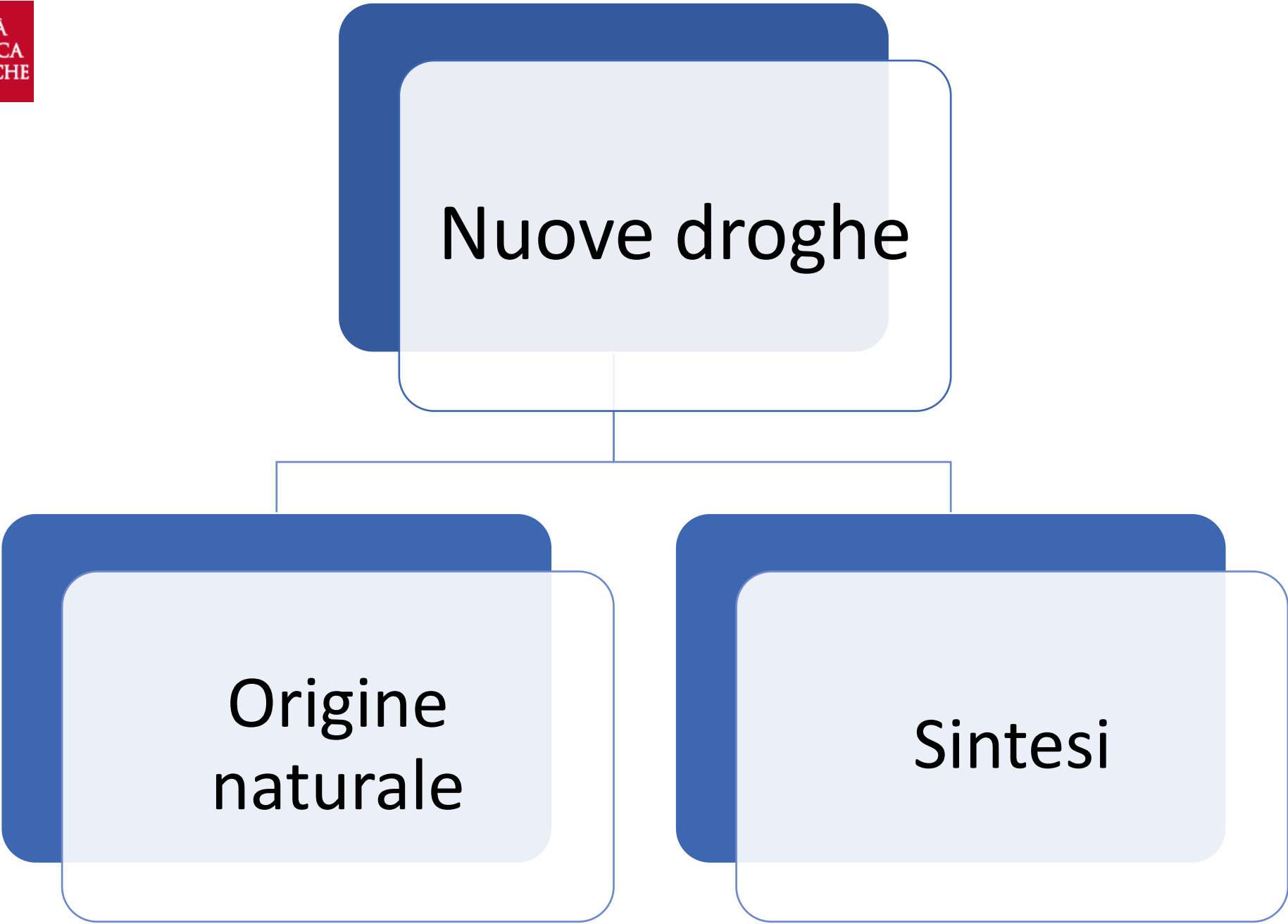
SISTEMA NAZIONALE ALLERTA PRECOCE



Nuove Sostanze Psicoattive in ITALIA



Nuove droghe



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

Origine
naturale

Sintesi

SOSTANZE «NATURALI»



Ipomoea violacea



Argemone nervosa



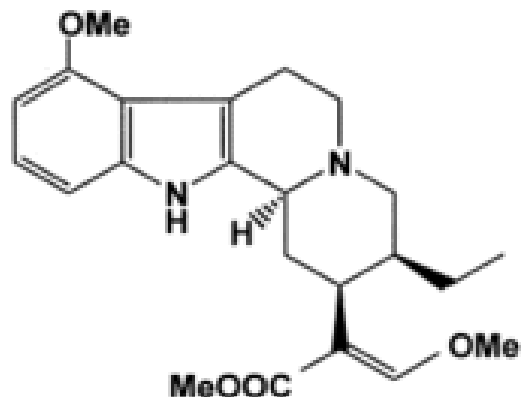
Rivea Corymbosa



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

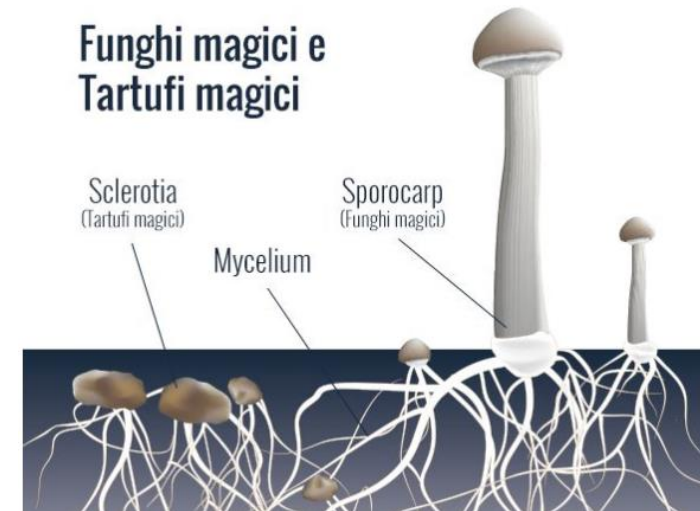
aggiornamento del 01.08.2016

Tartufi magici o pietre filosofali

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



Psilocybe semilanceata



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 sclerozi di funghi *Psilocybe* sviluppatisi sottoterra. Pertanto, non sono altro che una parte sotterranea del fungo stesso e perfettamente identico, 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 baeocystina, 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 baeocystina/norbaeocystina. Diciamo pure che i funghi e gli sclerozi 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 sclerozi contengono una maggior quantità di principi attivi rispetto ad un normale corpo fruttifero. Fino ad oggi, questa affermazione non è stata ancora scientificamente provata.

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



**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

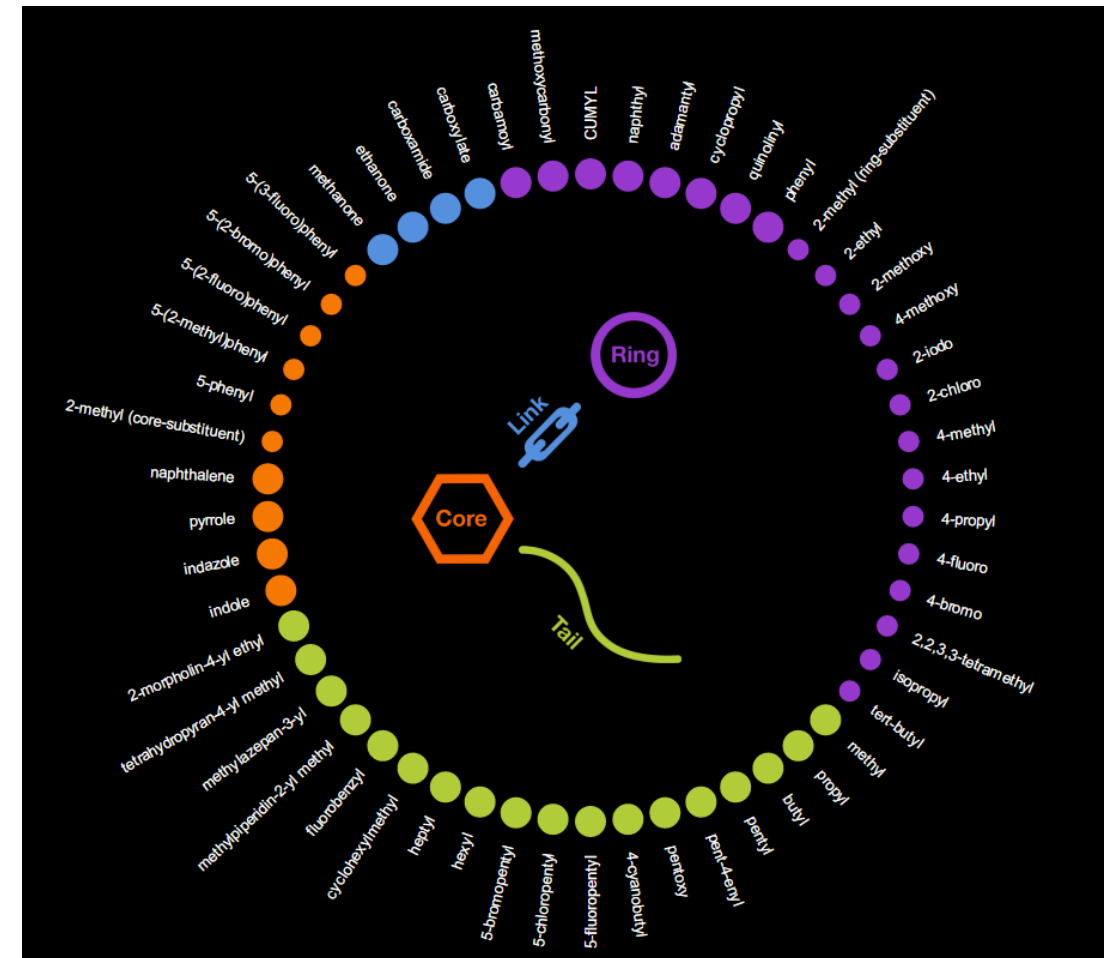
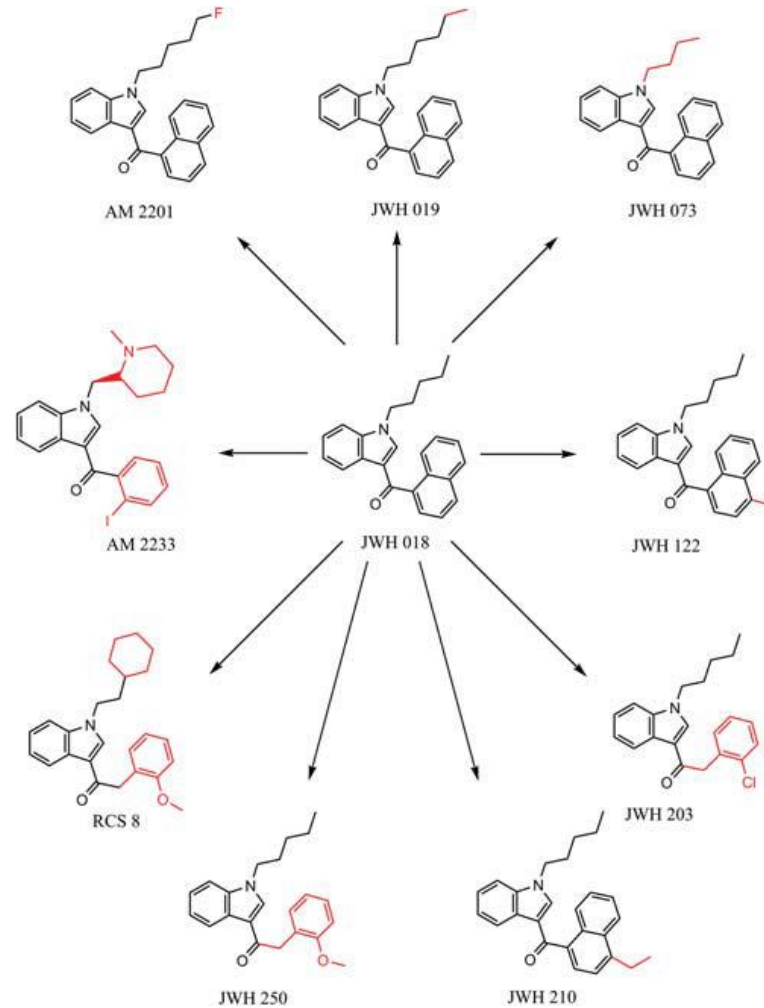
Alcuni Stati europei (Germania, Austria, Danimarca ed Olanda) iniziarono a segnalare la presenza, in questi prodotti, di composti sintetici psicoattivi con azione sui recettori cannabinoidi



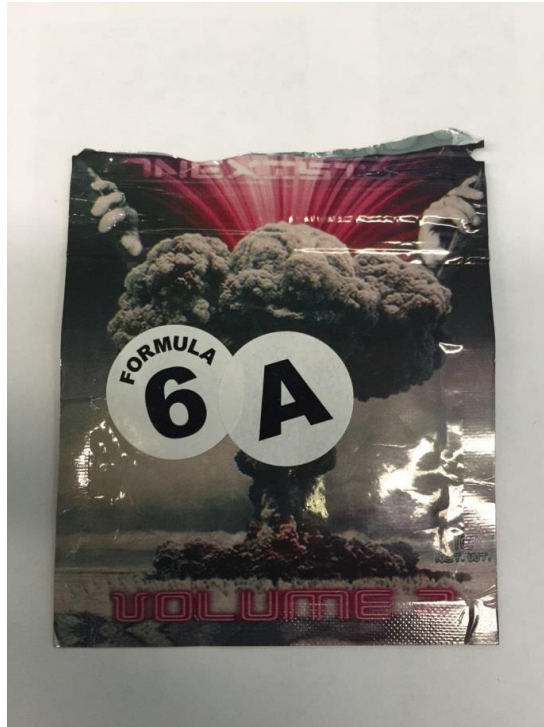
2010

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

Cannabinoidi Sintetici



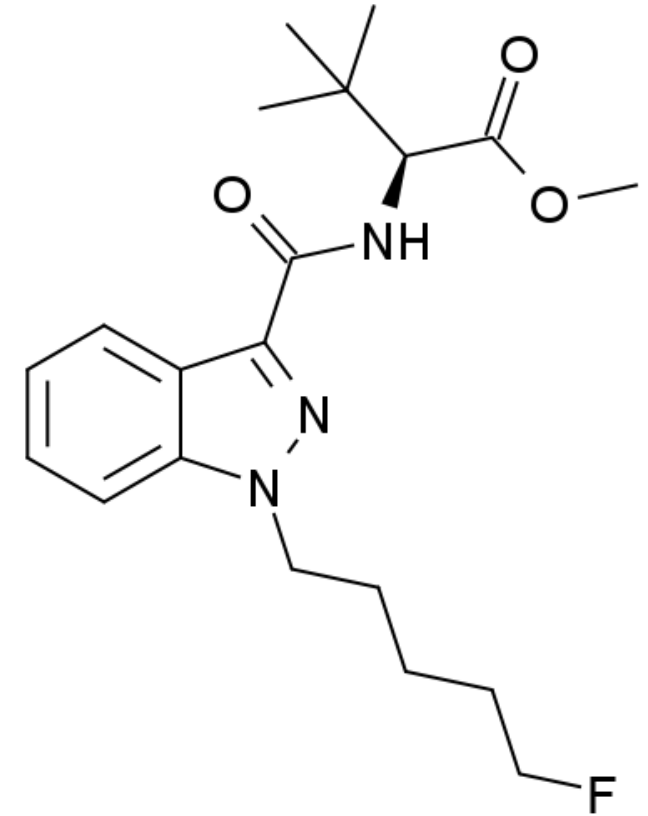
Cannabinoide sintetico 5F-ADB



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).

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



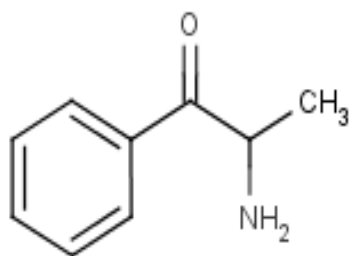
International Journal of
Molecular Sciences



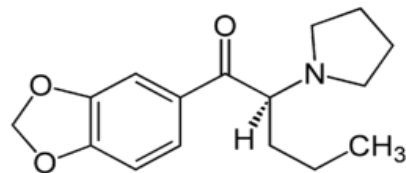
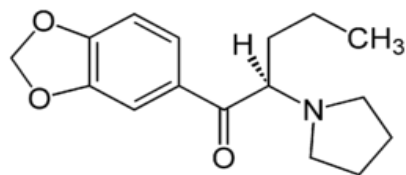
Review

Synthetic Cathinones and Neurotoxicity Risks: A Systematic Review

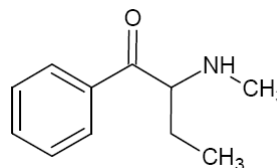
Gloria Daziani ^{1,†}, Alfredo Fabrizio Lo Faro ^{1,†,✉}, Vincenzo Montana ², Gaia Goteri ^{1,✉}, Mauro Pesaresi ^{1,✉}, Giulia Bambagiotti ¹, Eva Montanari ^{1,✉}, Raffaele Giorgetti ^{1,✉} and Angelo Montana ^{1,*}



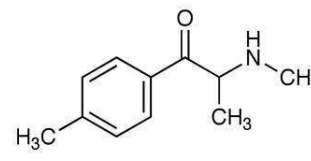
Catinone



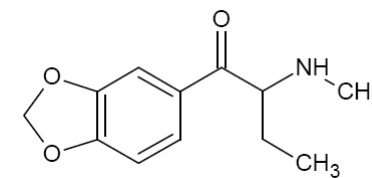
Metilenediossiprovalerone (MDPV)



Bufedrone



Mefedrone



Butilone

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

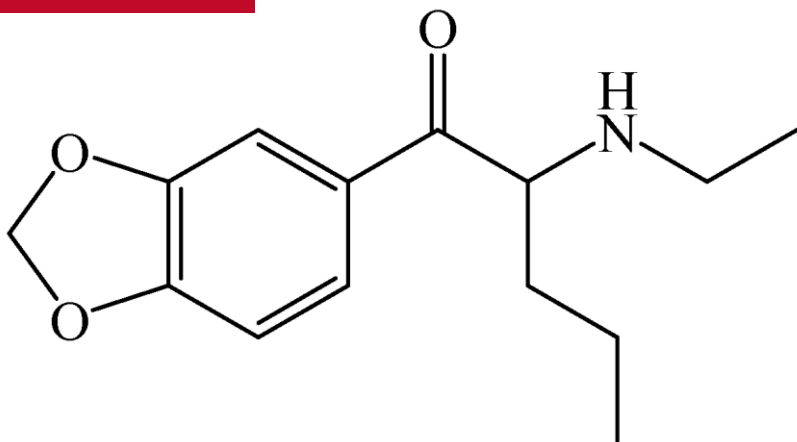
Giorgia Sprega ¹, Alessandro Di Giorgi ¹, Lourdes Poyatos ^{2 3}, Esther Papaseit ^{2 3}, Clara Pérez-Mañá ^{2 3}, Anastasio Tini ¹, Simona Pichini ⁴, Francesco Paolo Busardò ¹, Alfredo Fabrizio Lo Faro ¹, Magí Farré ^{2 3}

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

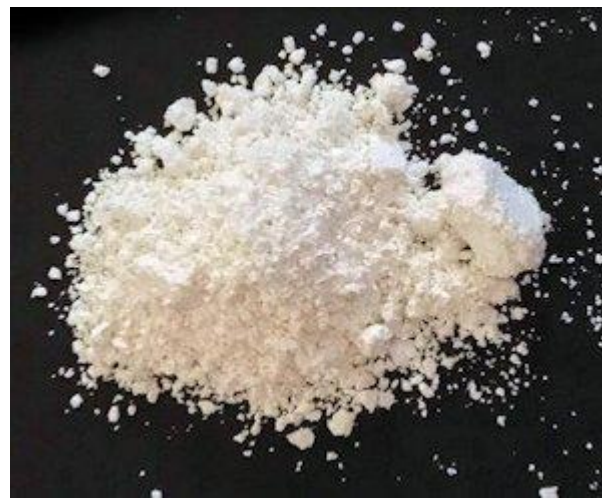
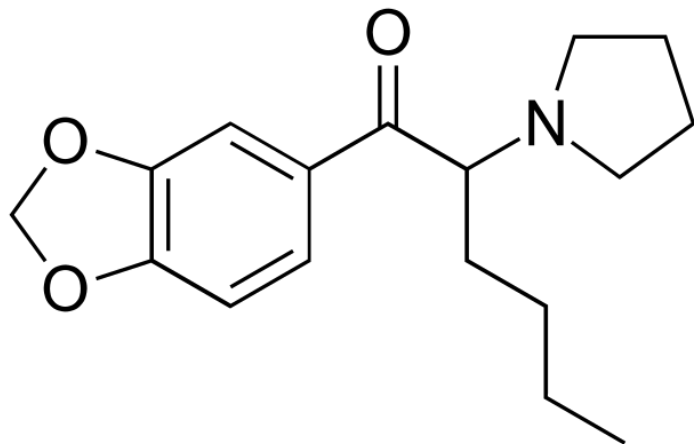
* controllata



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).



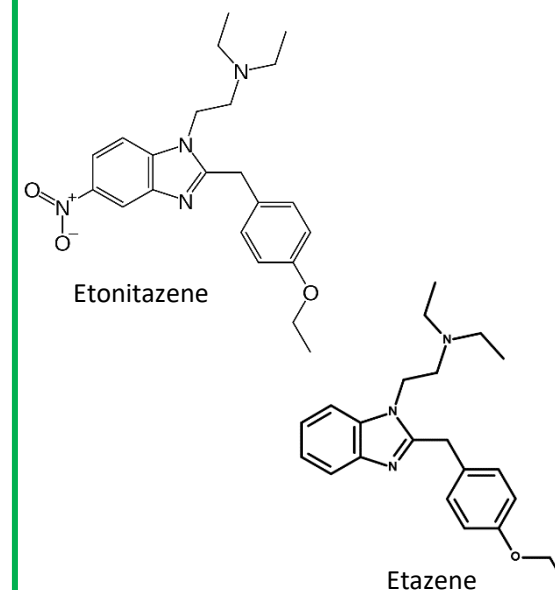
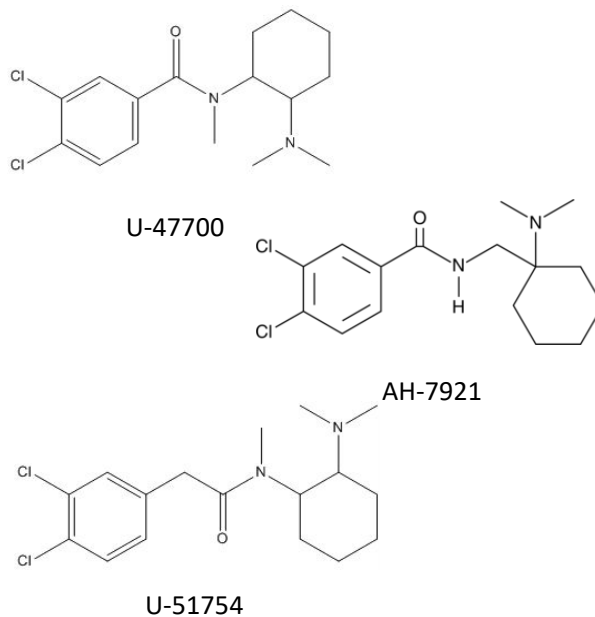
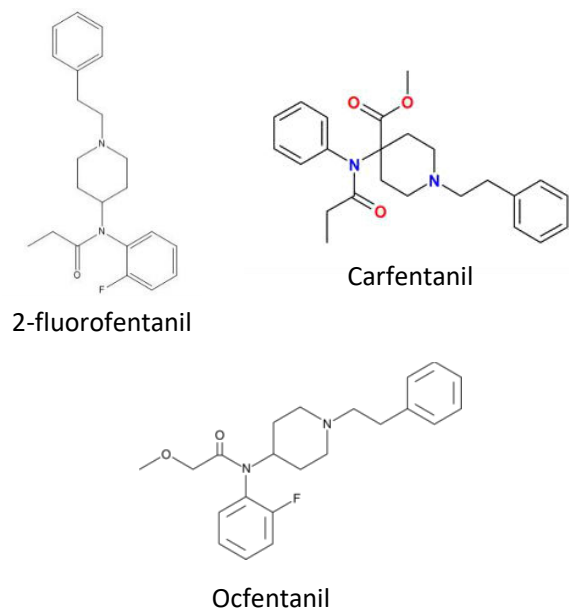
❖ **Oppioidi Sintetici**

❖ **Esaidrocannabinolo**

Oppioidi Sintetici

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

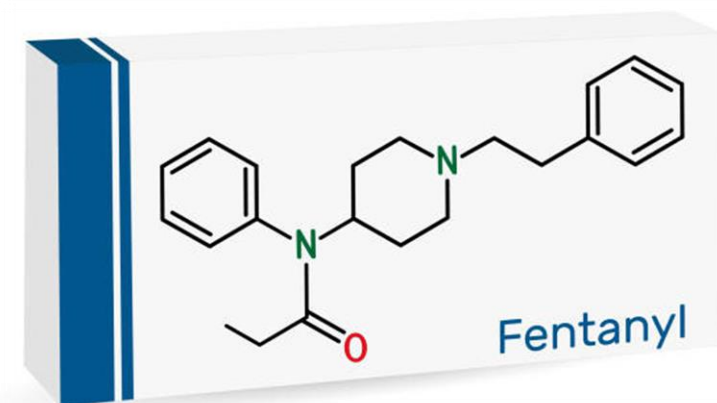
Oppioidi sintetici: sostanze completamente sintetiche e comprendono il fentanil ed i suoi derivati (fentanili) e molecole con una diversa struttura chimica (**Nuovi oppioidi Sintetici**)



FENTANYL

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

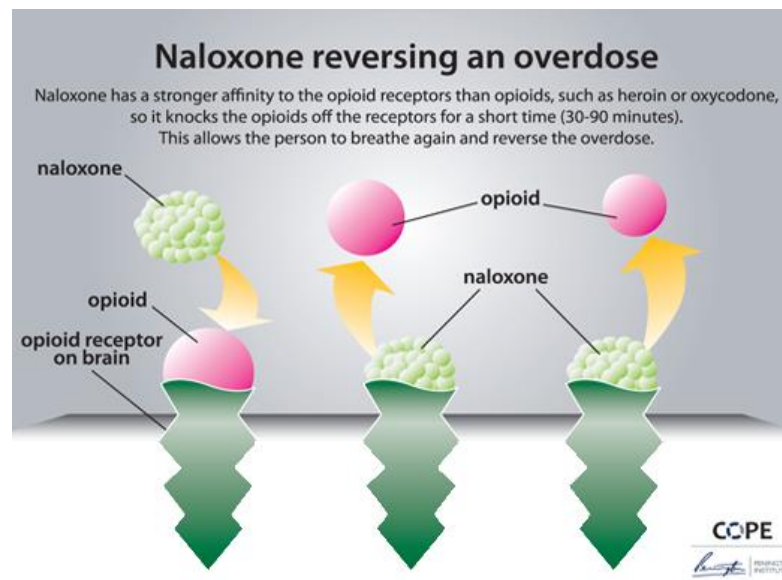
- Utilizzato come analgesico e anestetico
- Ha una potenza approssimativamente 100 volte maggiore rispetto alla morfina
- Agisce sui recettori oppioidi μ -, δ -, e κ a livello del sistema nervoso centrale e periferico



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..



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

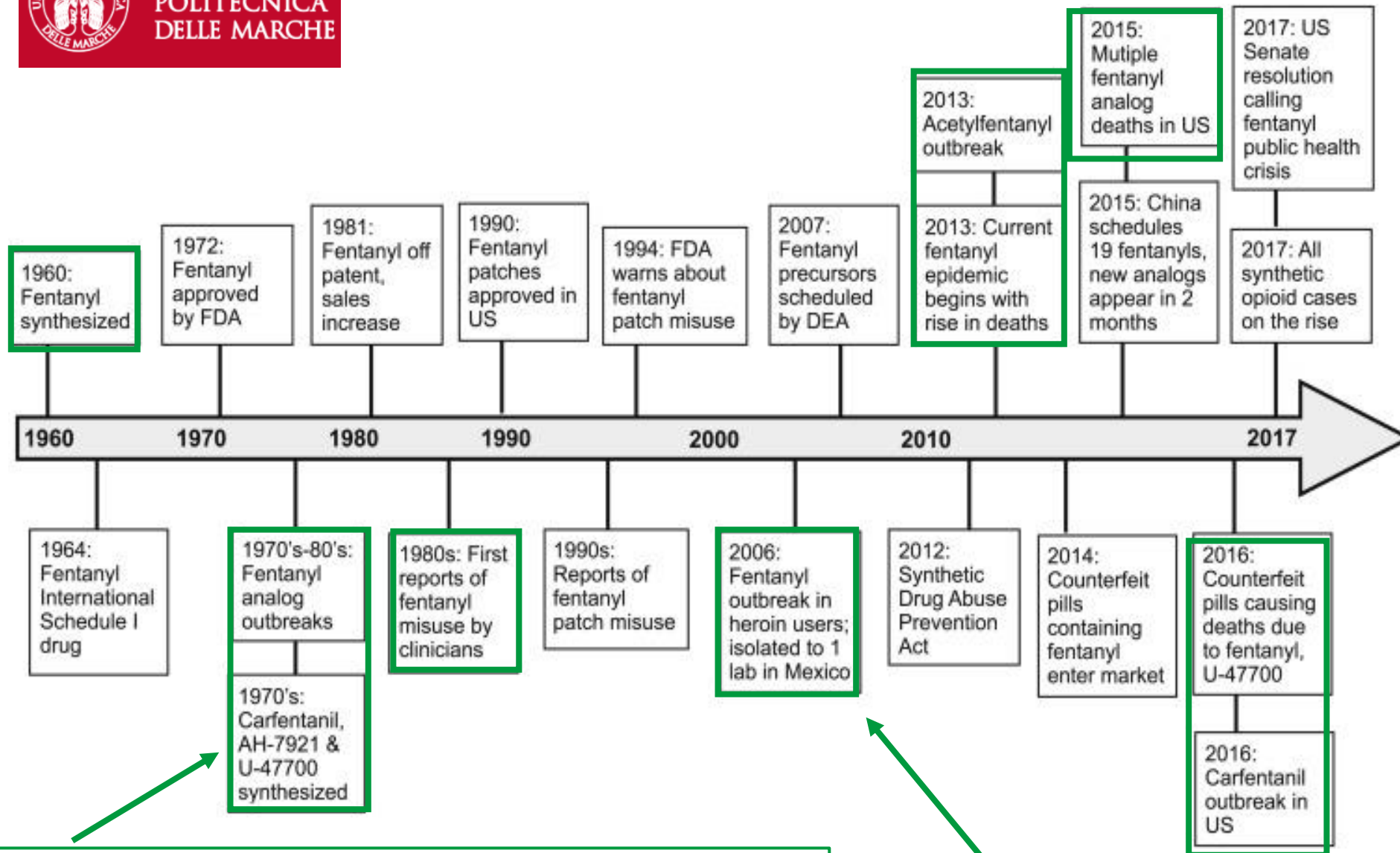
Formulazioni farmaceutiche



Fentanyl illegale



Fentanyl: dall'uso all'abuso

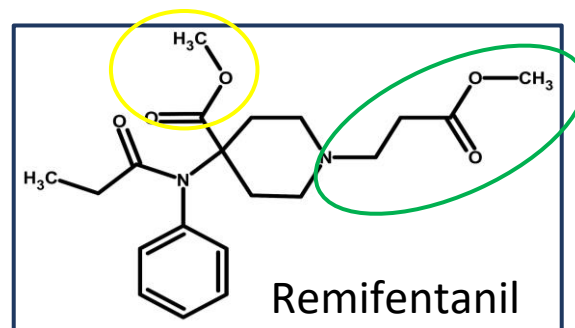
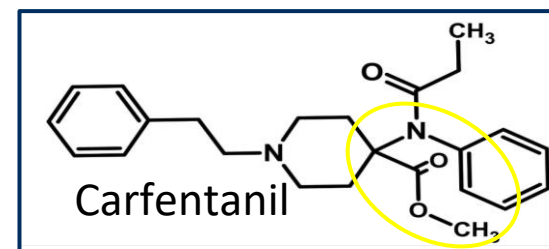
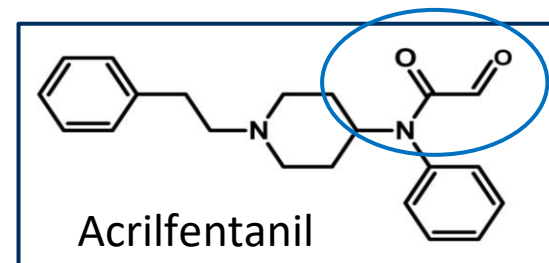
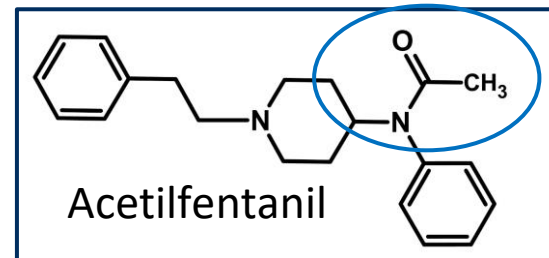
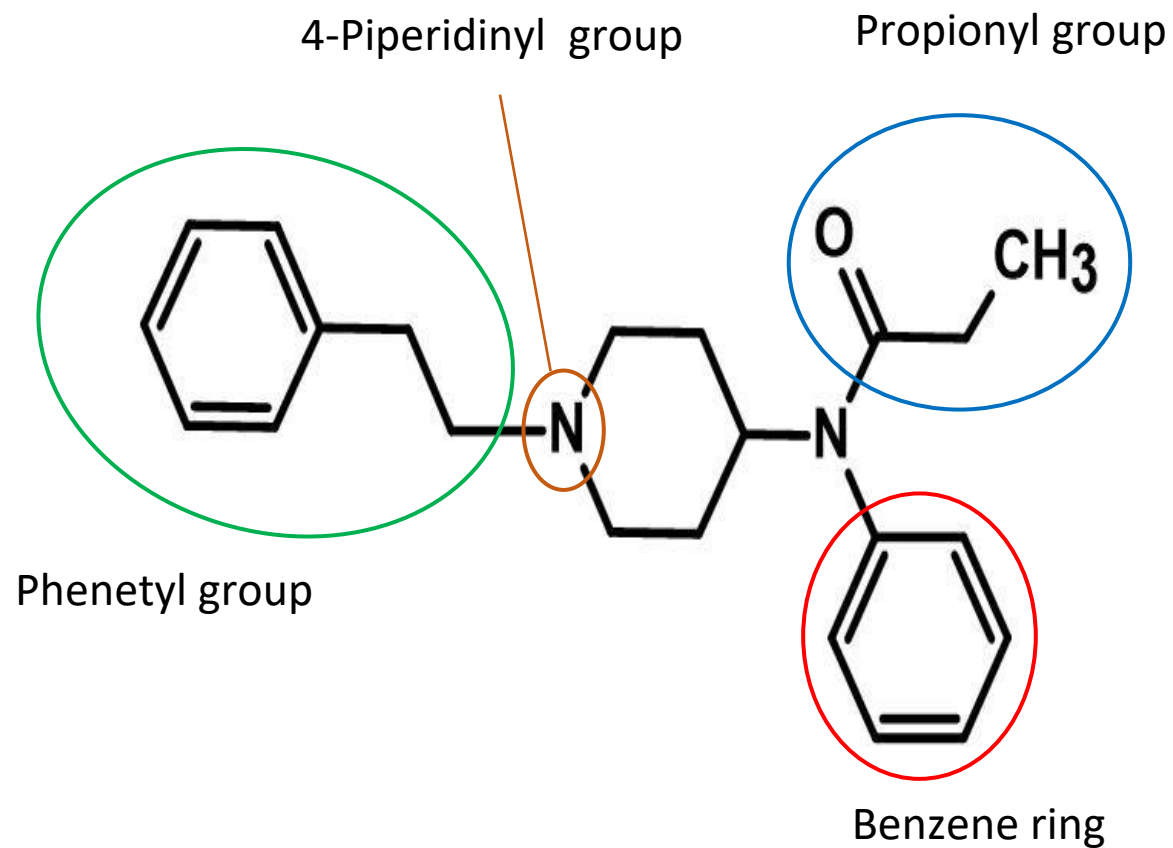


Nel corso di 20 anni, prima in America, poi in Europa c'è stata un'epidemia da oppiacei che ha causato numerose morti ed intossicazioni

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

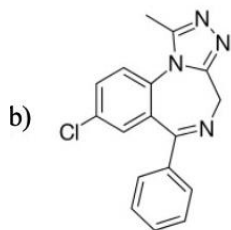
Primo caso di misuso di fentanyl

Analoghi del Fentanyl

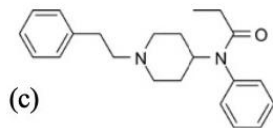


Fentanili: Dove?

Venduti ed utilizzati
come farmaci
contraffatti



Alprazolam



Fentanyl

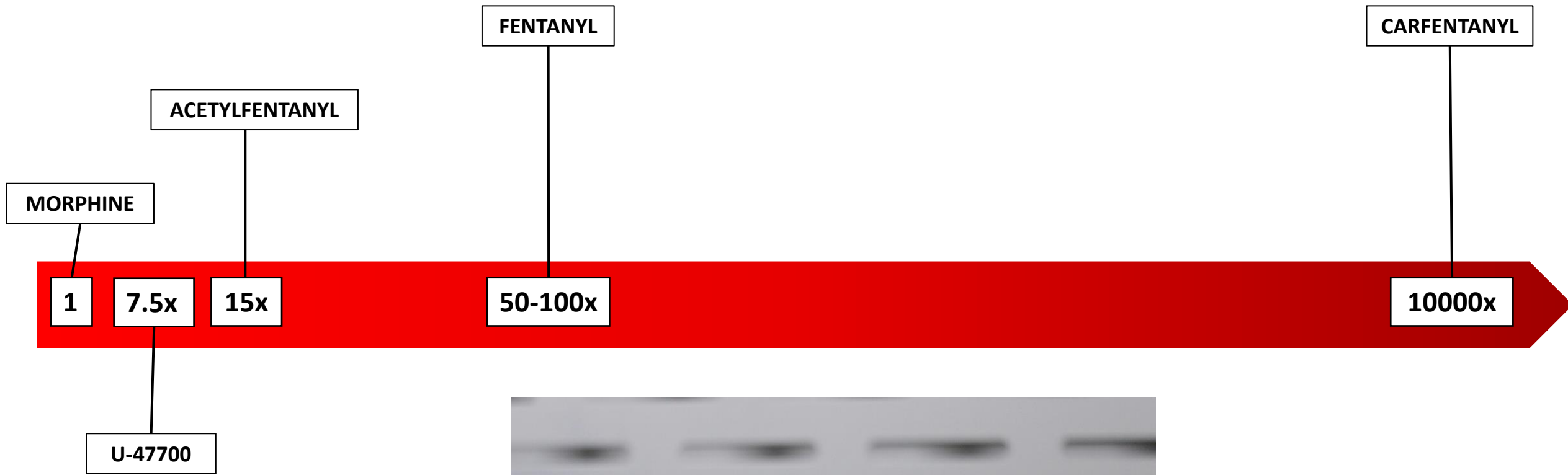


Venduto come eroina
oppure adulterata con
altri oppioidi sintetici,
cocaina e stimolanti

Disponibilità:

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

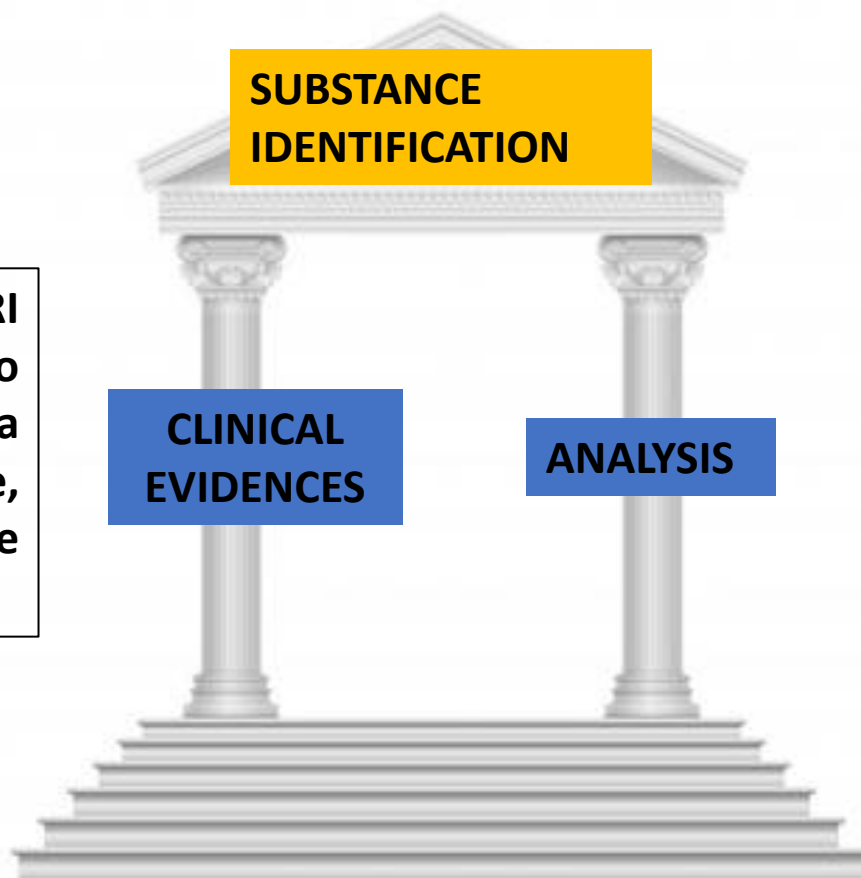




Fentanyl, analoghi e NSO: la sfida

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

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



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



Contents lists available at ScienceDirect

Trends in Analytical Chemistry

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

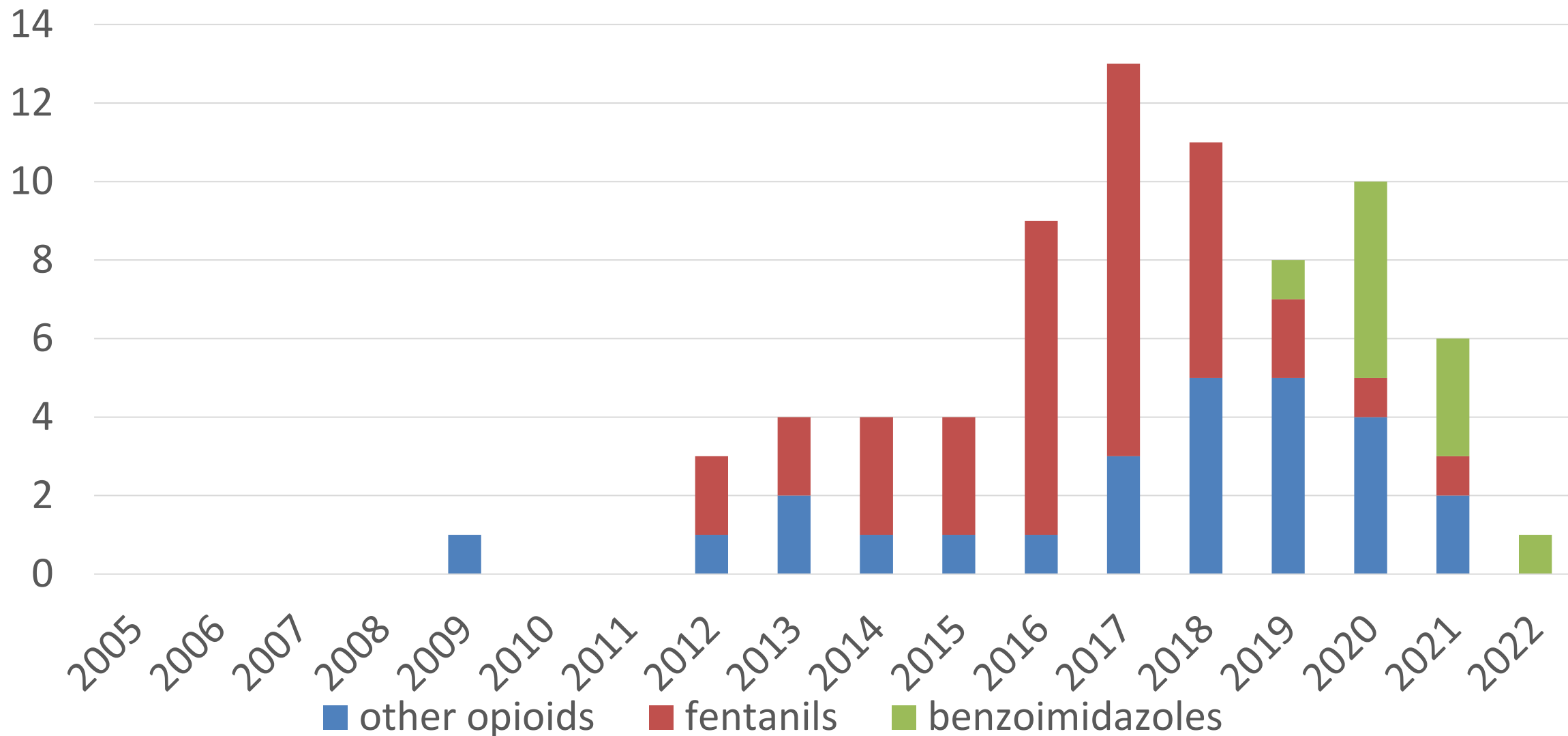


New synthetic opioids in biological and non-biological matrices:
A review of current analytical methods

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 →

 UNODC Early Warning Advisory
on New Psychoactive Substances

Home About

April 2019 - China: Announcement to place all fentanyl-related substances under national control

BEIJING, China – April 2019: The Government of China announced to add fentanyl-related substances to the *Supplementary List of Controlled Narcotic Drugs* and effective as of 1st May 2019.

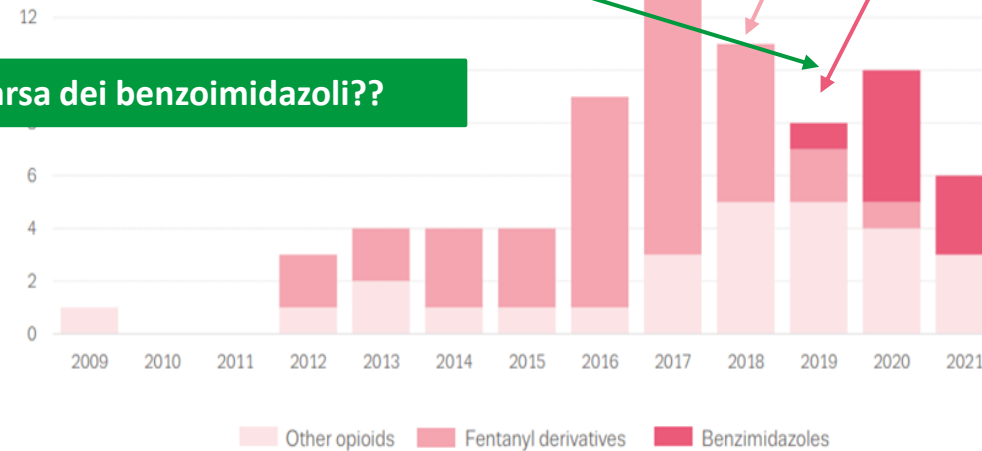
- What are NPS?
- NPS Substance Groups
 - Aminoindanes
 - Benzodiazepines

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



Controllo fentanili in USA

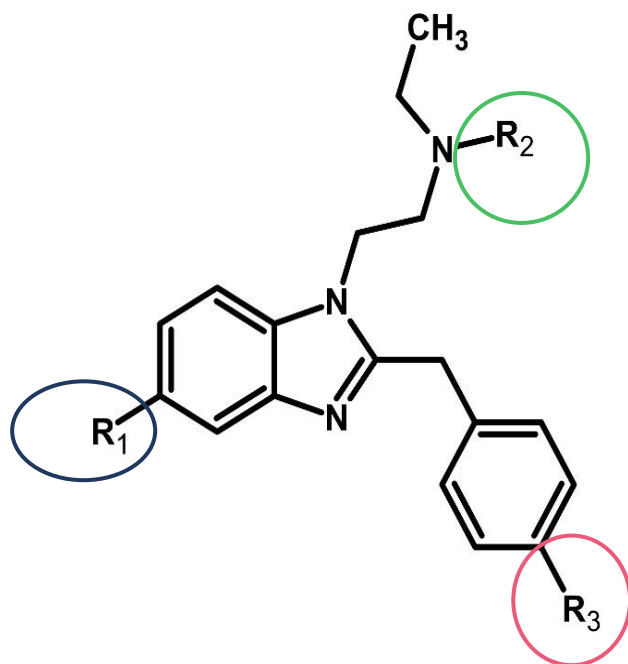
Comparsa di benzoimidazoli, tiambuteni e cinnamylpiperazine

Related case study:

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

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*



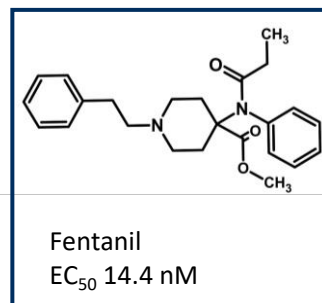
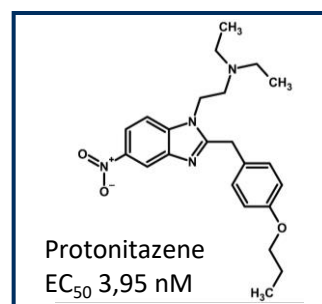
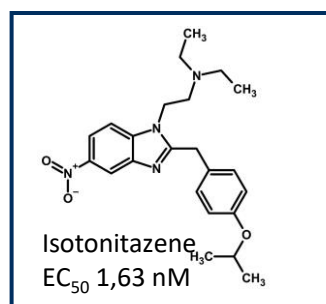
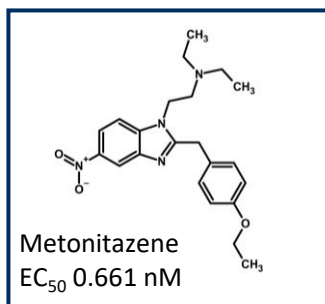
	R ₁	R ₂	R ₃
1. Isotonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OCH(CH ₃) ₂
2. N-desethyl-isotonitazene	-NO ₂	-H	-OCH(CH ₃) ₂
3. 4'-OH-nitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OH
4. 5-aminoisotonitazene	-NH ₂	-C ₂ H ₅	-OCH(CH ₃) ₂
5. Metonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OCH ₃
6. Etonitazene	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅
7. N-desethyl-etonitazene	-NO 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

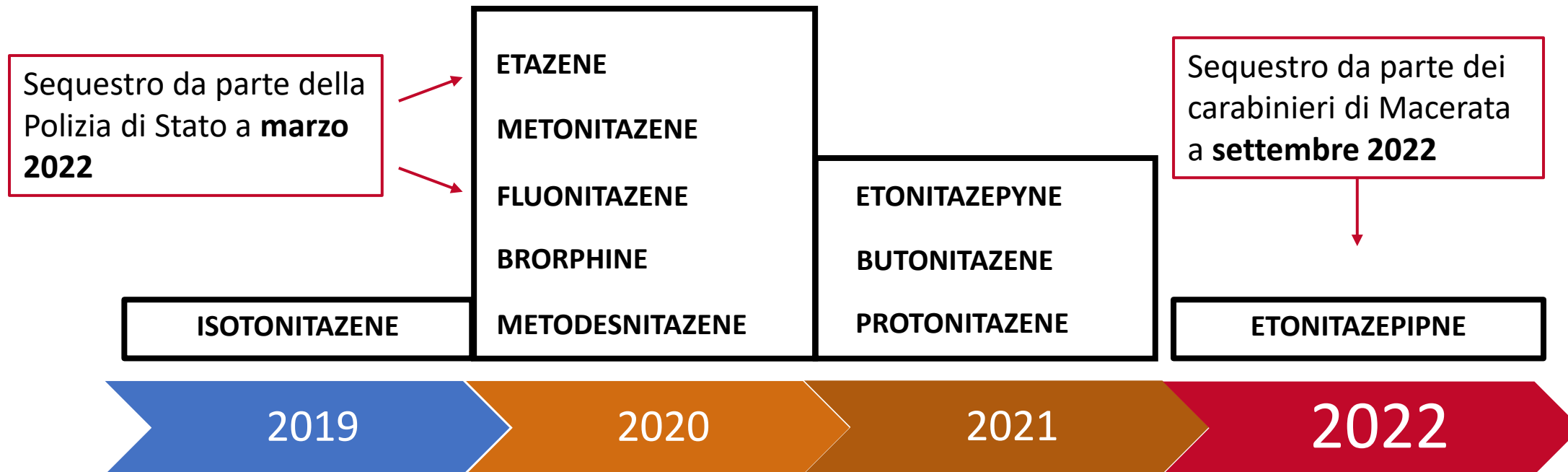
NUOVI OPPIOIDI EMERGENTI: BENZOIMIDAZOLI

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

NUOVI OPPIOIDI EMERGENTI: BENZOIMIDAZOLI

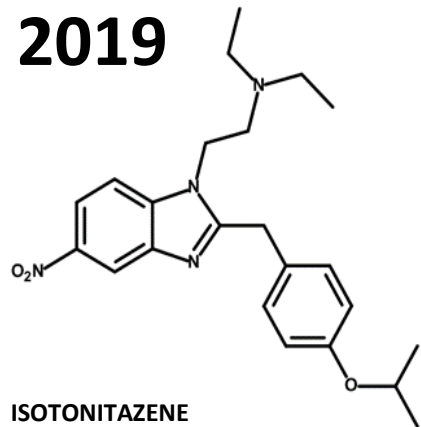


A partire dal **2 marzo 2021**, qualsiasi sostanza appartenente al gruppo di **oppioidi benzoimidazoli** viene automaticamente aggiunta alla lista di sostanze sotto monitoraggio intensivo al momento di notifica formale da parte dell' EWS.

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

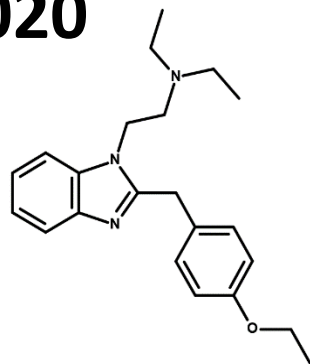
Molecole individuate dall'Unione europea

2019

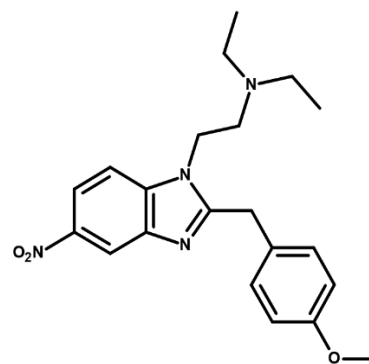


ISOTONITAZENE

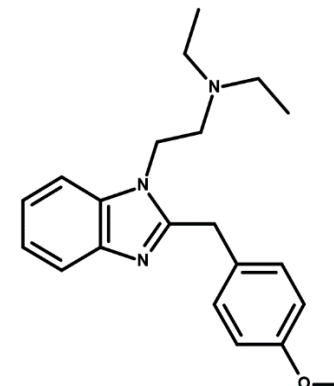
2020



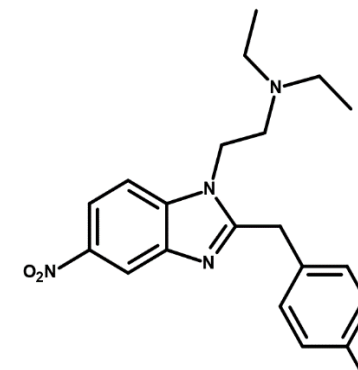
ETAZENE



METONITAZENE

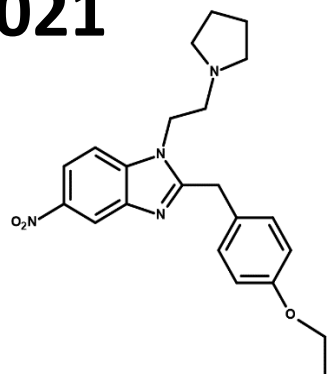


METODESNITAZENE

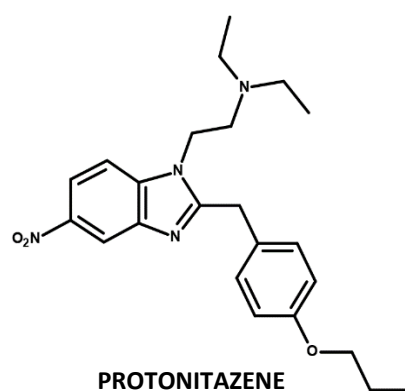


FLUONITAZENE

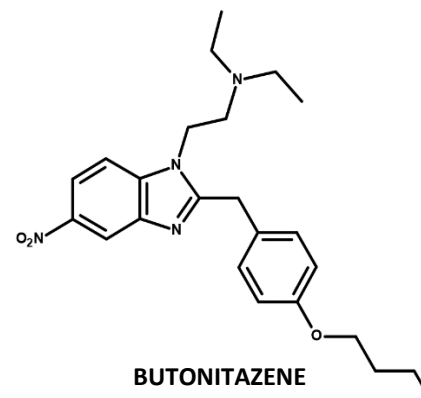
2021



ETONITAZEPINA

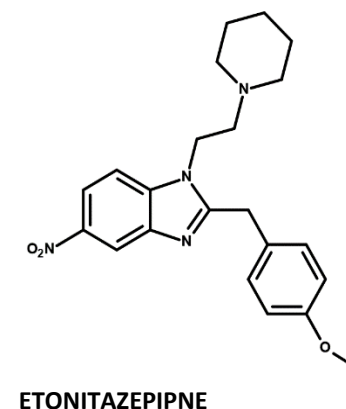


PROTONITAZENE



BUTONITAZENE

2022



ETONITAZEIPNE

NUOVI OPPIOIDI EMERGENTI: BENZOIMIDAZOLI



Synthetic Benzimidazole Opioids: The Emerging Health Challenge for European Drug Users

Annagiulia Di Trana¹, Simona Pichini^{2*}, Roberta Pacifici², Raffaele Giorgetti¹ and
Francesco Paolo Busardò¹

¹ Unit of Forensic Toxicology, Section of Legal Medicine, Department of Excellence of Biomedical Sciences and Public Health, Marche Polytechnic University, Ancona, Italy, ² National Centre on Addiction and Doping, National Institute of Health, Rome, Italy

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 indentificare **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.

REVIEW ARTICLE

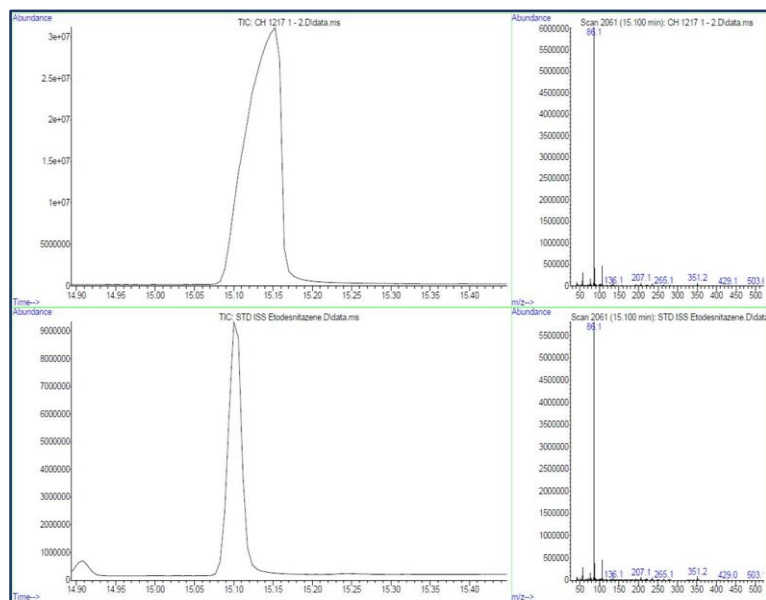
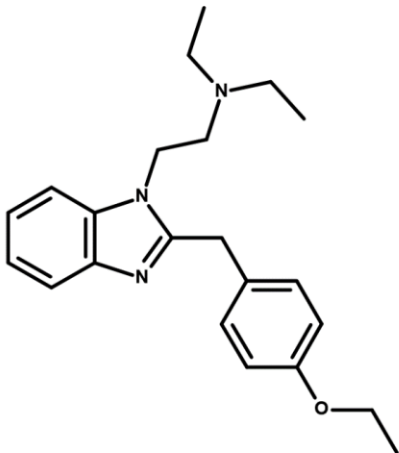
Acute Intoxications and Fatalities Associated With Benzimidazole Opioid (Nitazene Analog) Use: A Systematic Review

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

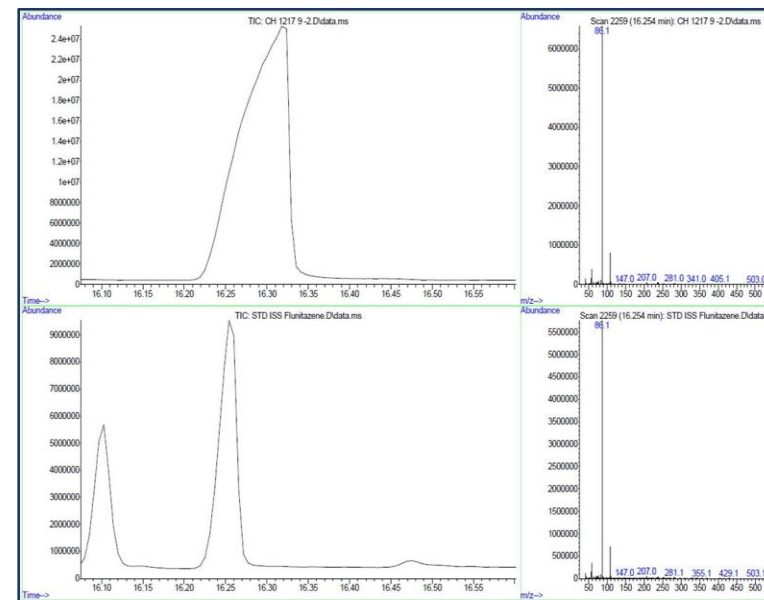
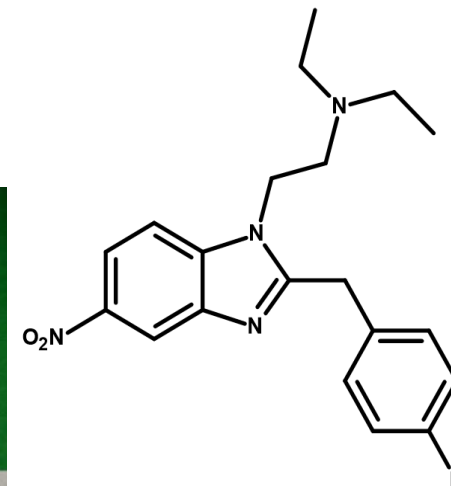
- Tra il 2019 e 2020 **l'isotonitazene** è stata la molecola più identificata, successivamente rimpiazzata dal **metonitazene** dopo essere stata posta sotto controllo in America.
- Questi risultati vanno interpretati cautamente, considerando la mancanza di report relativi a casi di morte dovuti a benzoimidazoli.

BENZOIMIDAZOLI IN ITALIA

ETAZENE

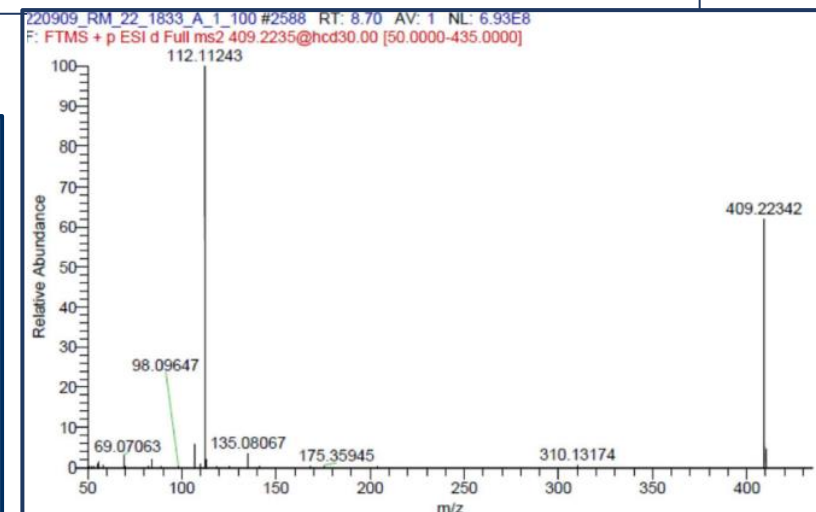
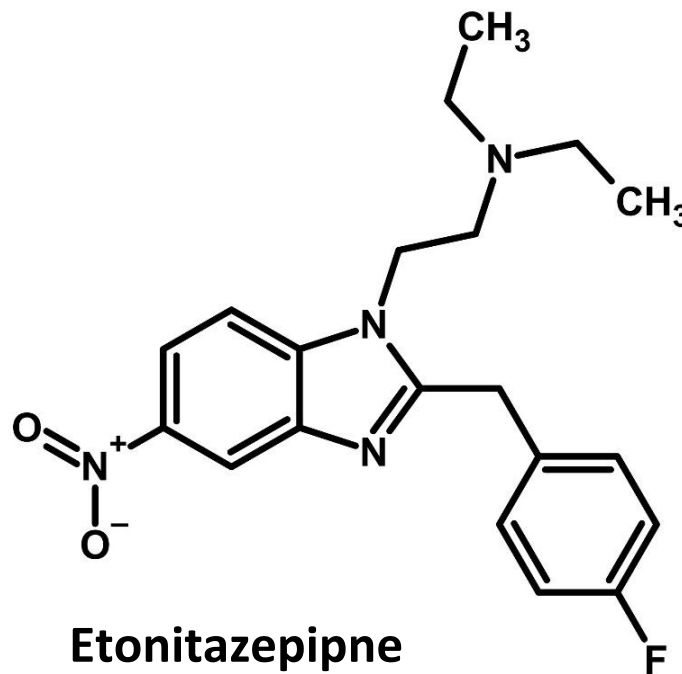
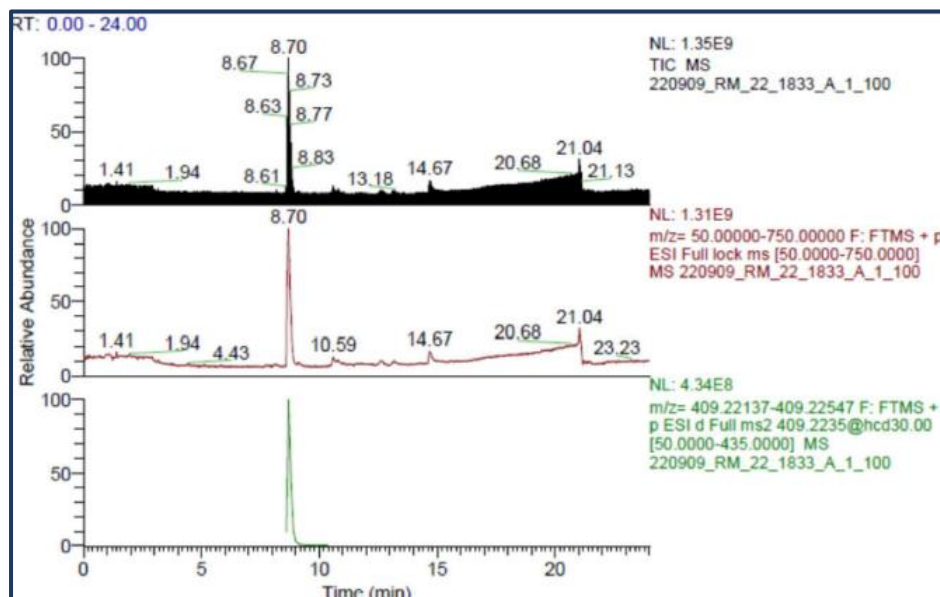


FLUNITAZENE



Oggetto: Allerta di grado 3 – Rilevamento dell'oppioide etonitazepipne e del catinone alfa-Pirrolidinoesanofoenone (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

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 catinoni 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, reconstituzione in fase mobile
- **Urine e saliva**: dilute and shoot con il reagente M3®

Ad oggi il **METODO** è stato implementato con ulteriori **9 NPS**, per un totale di **110 sostanze d'abuso e 30 metaboliti**

Special Issue

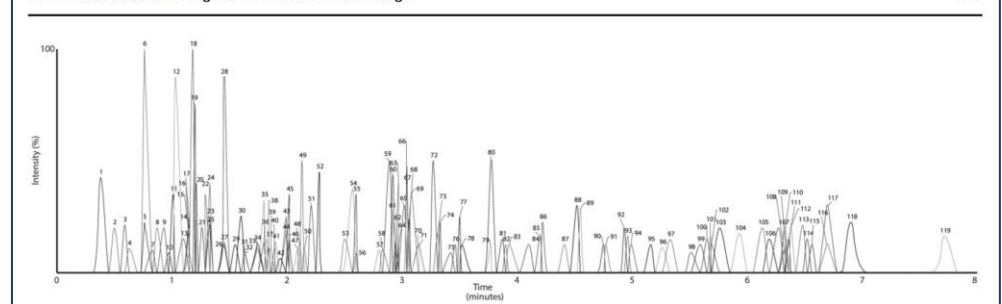
A Comprehensive HPLC–MS-MS Screening Method for 77 New Psychoactive Substances, 24 Classic Drugs and 18 Related Metabolites in Blood, Urine and Oral Fluid

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)

isms | Published: 28 April 2022

al evaluation and forensic case series of
etonitazene (etonitazepyne), a newly
nzybenzimidazole 'nitazene' synthetic

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.

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.



3° CASO

Risultati:

Sangue periferico

- Etonitazepipne → Tracce

- Cocaina → Tracce

Urine

- Etonitazepipne → 0.48 ng/ml

- Cocaina → 83.3 µg/ml

- Beg → 8.52 µg/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.

Esaidrocannabinolo (HHC)

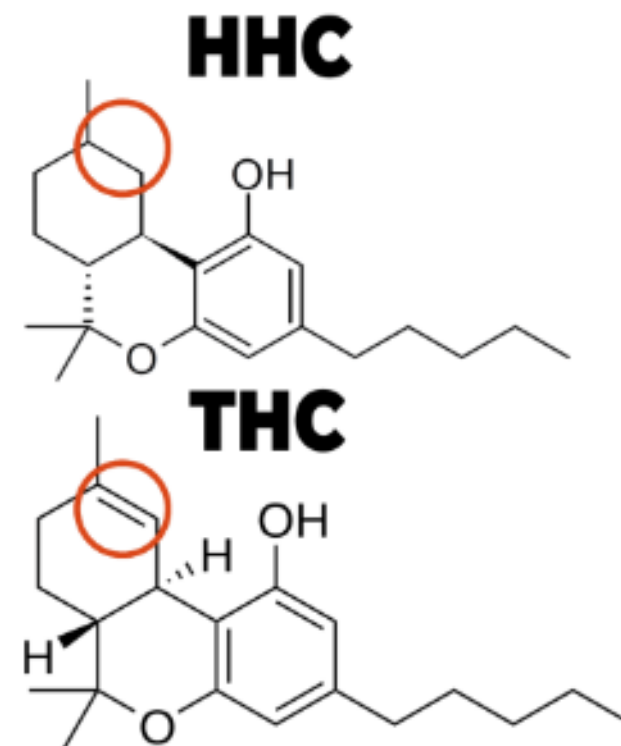
Sintetizzato per la prima volta nel 1947 da Roger Adams et al. usando il THC naturale trovato nella *Cannabis sativa*.

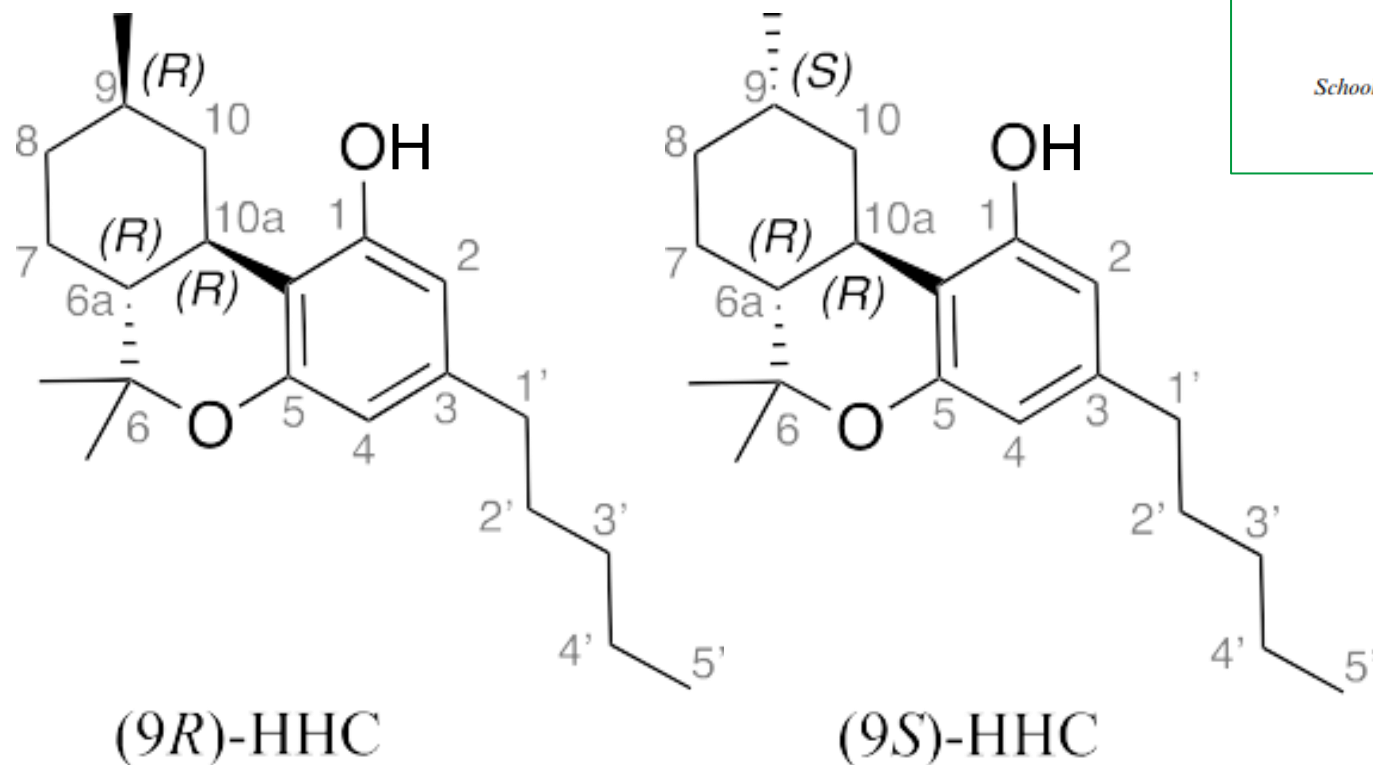
Tetrahydrocannabinol Homologs and Analogs with Marihuana Activity. X¹

BY ROGER ADAMS, C. M. SMITH AND S. LOEWE

IN COLLABORATION WITH THE TREASURY DEPARTMENT, NARCOTICS LABORATORY, WASHINGTON, D. C.

L'HHC che si trova in commercio non è naturale ma viene sintetizzato mescolando l'estratto di cannabis ricco di THC con l'idrogeno che spezza il doppio legame di carbonio.





Efficient one-pot synthetic approaches for cannabinoid analogues and their application to biologically interesting (–)-hexahydrocannabinol and (+)-hexahydrocannabinol

Yong Rok Lee*, Likai Xia

School of Chemical Engineering and Technology, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Republic of Korea

Received 25 January 2008; revised 11 March 2008; accepted 17 March 2008

Available online 20 March 2008

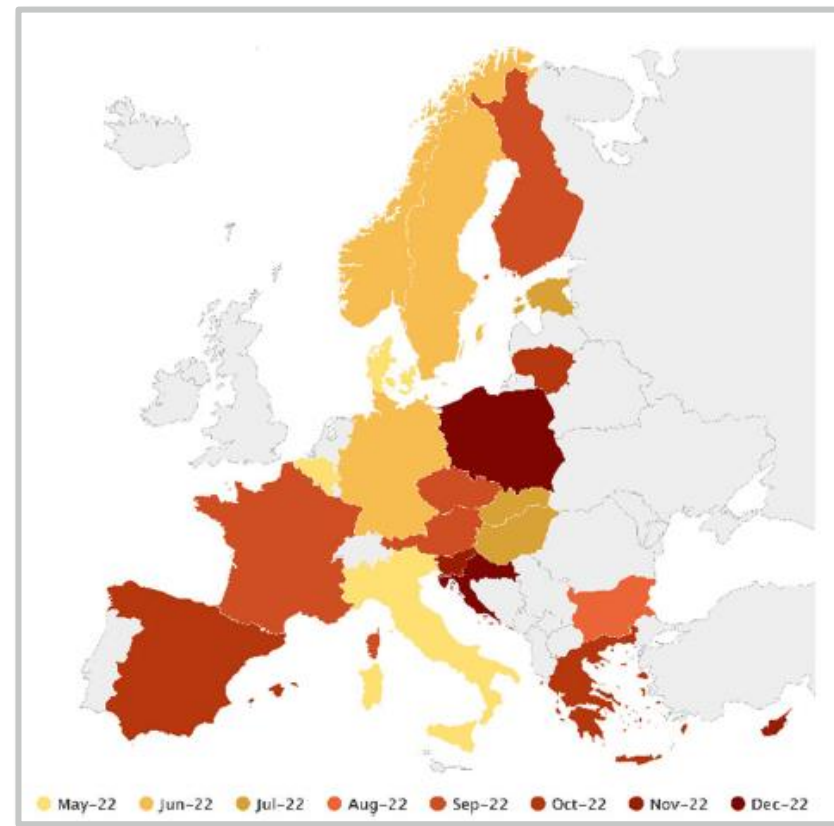


The Importance of the Orientation of the C9 Substituent to Cannabinoid Activity

Patricia H. Reggio,* Kaylar V. Greer, and Stephanie M. Cox

Department of Chemistry, Kennesaw State College, Marietta, Georgia 30061. Received August 26, 1988

STATO LEGALE



Paesi europei che segnalano le identificazioni HHC all'EWS, 1 maggio 2022 - 31 marzo 2023, EMCDDA, Relazione tecnica, Esaidrocannabinolo (HHC) e sostanze correlate.

Esaidrocannabinolo: Stato Legale



Aprile-Marzo 2023:
Austria, Finland and Estonia

Da Giugno 2023:
Svezia, Belgio, Danimarca, Regno Unito
e Francia

13 Luglio, 2023:
L'Italia include l'HHC nelle tabelle delle sostanze narcotiche e
psicotrope

PRIMO STUDIO NELL'UOMO

- Primo studio sulla separazione e la quantificazione degli stereoisomeri dell'HHC in campioni reali
- Somministrazione di 25 mg di 9R- e 9S-HHC a 7 volontari sani
- Primi dati sulla farmacocinetica dell'HHC nell'uomo

The first LC-MS/MS stereoselective bioanalytical method for quantitative determination of the 9R- and 9S-hexahydrocannabinol and their metabolites in human blood, oral fluid and urine

Giorgi Kobidze¹, Giorgia Sprega¹, Eva Montanari¹, Omayema Taoussi¹, Giulia Bambagiotti¹, Maria Sofia Fede¹, Annagiulia Di Trana², Simona Pichini², Francesco Paolo Busardò^{1*}, Anastasio Tini¹, Bezhan Chankvetadze³, Alfredo Fabrizio Lo Faro¹

Development and validation of a quantitative LC-MS/MS method for the stereoisomers 9R- and 9S-hexahydrocannabinol in blood, oral fluid and urine: application to authentic human samples

Alfredo Fabrizio Lo Faro¹, Giorgia Sprega¹, Giorgi Kobidze¹, Eva Montanari¹, Omayema Taoussi¹, Simona Pichini², Francesco Paolo Busardò¹, Anastasio Tini¹

¹Department of Excellence-Biomedical Sciences and Public Health, Università Politecnica delle Marche, 60121 Ancona

²National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome, Italy

ESAIDROCANNABINOLO (HHC): PRIMO STUDIO NELL'UOMO



25 mg



500 mg



Time 0

10 min.

20 min.

30 min.

1 h

2 h

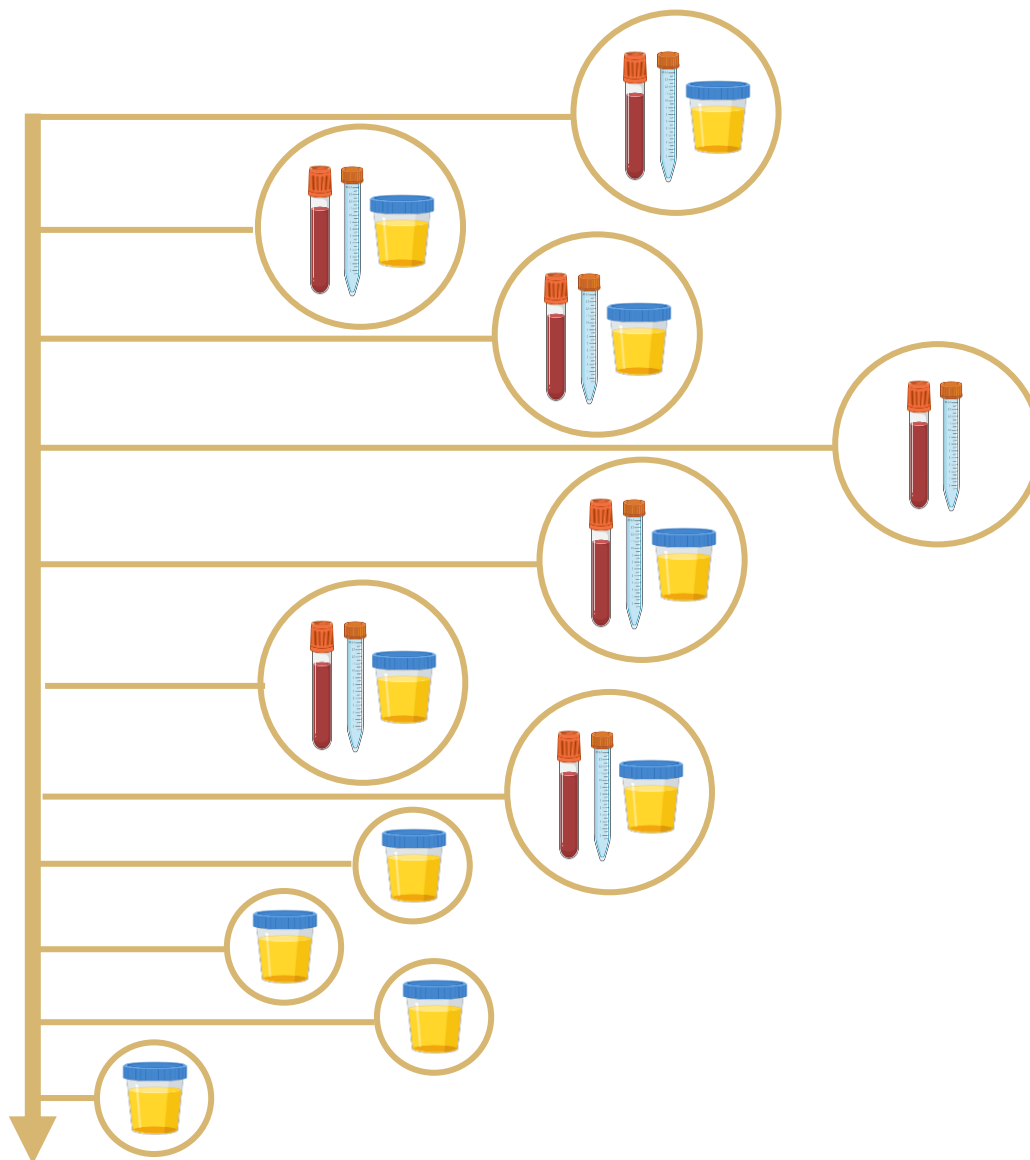
3 h

6 h

12 h

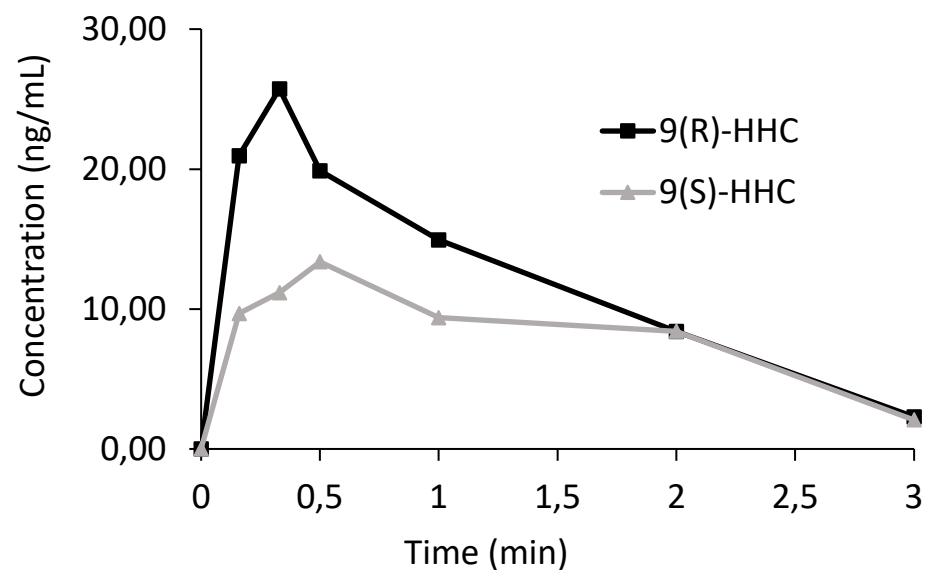
24 h

48 h

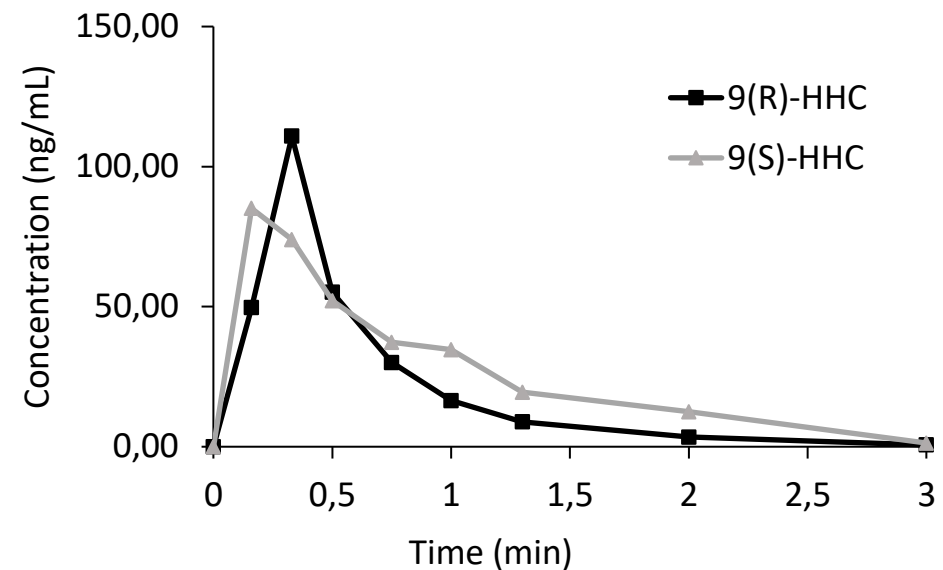


DATI PRELIMINARI DI FARMACOCINETICA

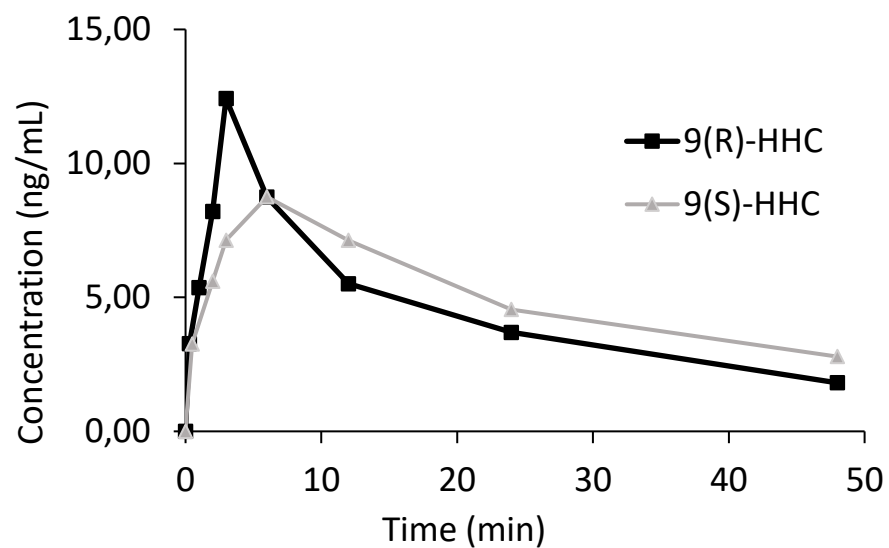
BLOOD



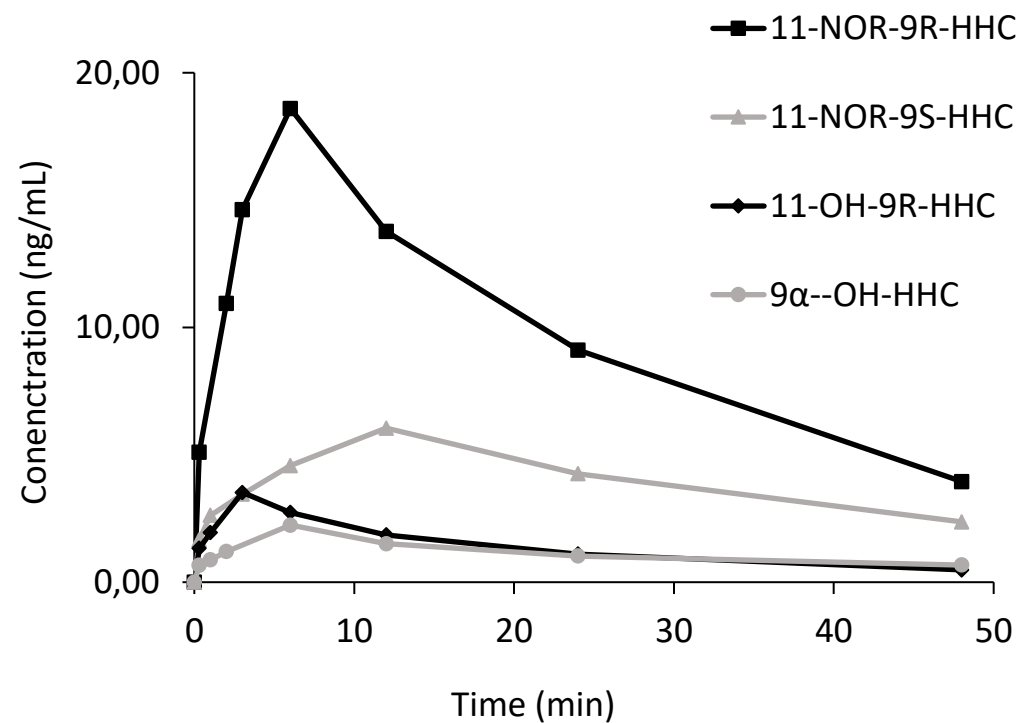
ORAL FLUID



URINE



Metaboliti in urine



Metabolita in sangue

