



# DOLORE E OPPIACEI: DALL'USO TERAPEUTICO ALL'USO COME STUPEFACENTI

La Clinica delle Dipendenze  
VIII Congresso Nazionale FeDerSerD  
Milano, 9 ottobre 2019

**FeDerSerD**

**Marica Orioli**

Direttore Lab Tossicologia Forense



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE,  
CHIRURGICHE E ODONTOIATRICHE

# DOLORE

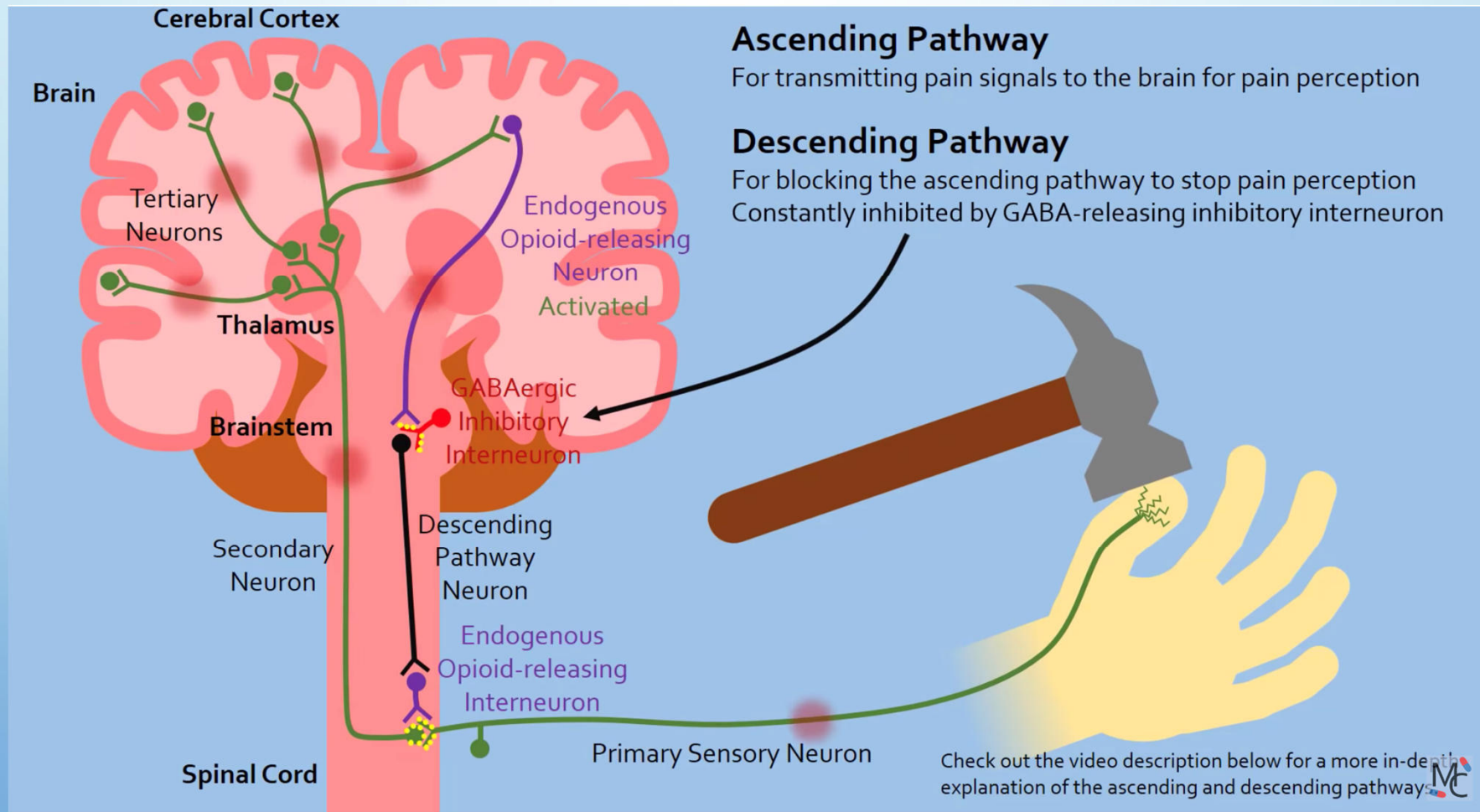
*"un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale."* IASP (International Association for the Study of Pain), 1979

La natura soggettiva della sensazione dolorosa:

*"Il dolore è sempre soggettivo. Ogni individuo apprende il significato di tale parola attraverso le esperienze correlate ad una lesione durante i primi anni di vita. Essendo una esperienza spiacevole, alla componente somatica del dolore si accompagna anche una carica emozionale".*



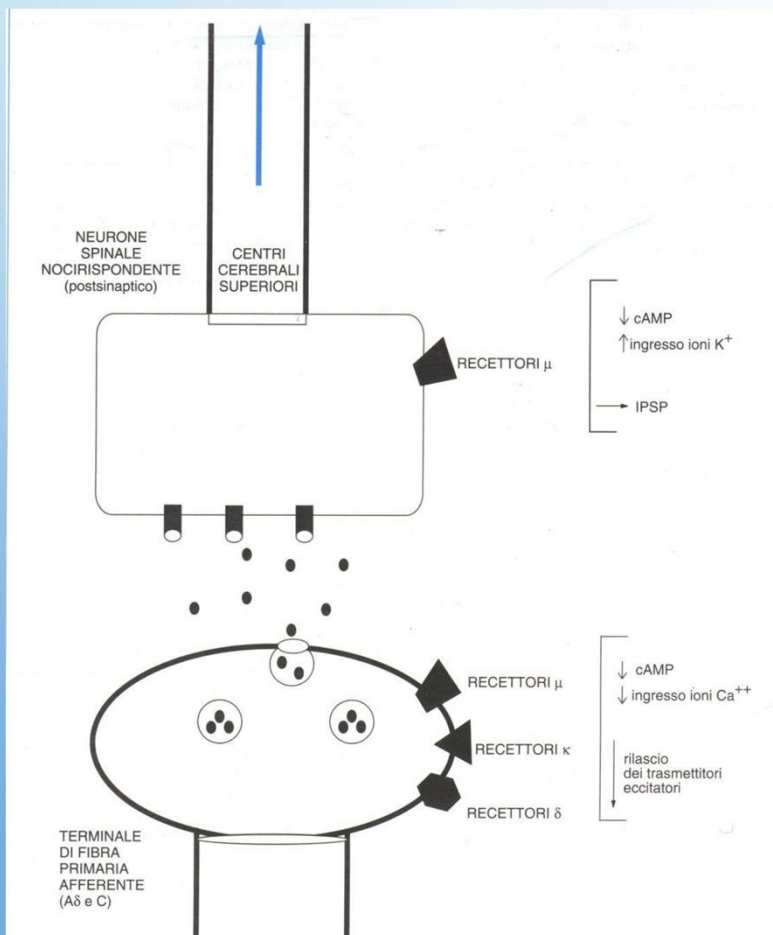
# TRASMISSIONE DEL DOLORE





# TRASMISSIONE DEL DOLORE: effetto degli oppioidi

La sensazione dolorosa è mediata da un sistema ad alta soglia che si estende dalla periferia con i nocicettori, fino alla CC passando attraverso il corno posteriore del MS. Per limitare i danni il nostro organismo ha imparato ad associare all'attivazione di questa via delle sensazioni spiacevoli, sistema di difesa necessario per la sopravvivenza.



Diversi effetti dell'attivazione dei recettori oppioidi presenti in sede post- o presinaptica. L'attivazione dei recettori  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  sui terminali presinaptici delle fibre afferenti nocicettive, riduce il rilascio di trasmettitori eccitatori coinvolti nel dolore (glutammato, sostanza P, etc.). L'attivazione dei recettori  $\mu$  in sede postsinaptica, aumenta la conduttanza al  $K^+$  determinando l'insorgenza di potenziali postsinaptici inibitori (IPSP) e riduzione conseguente della scarica dei neuroni diretti ai centri superiori.

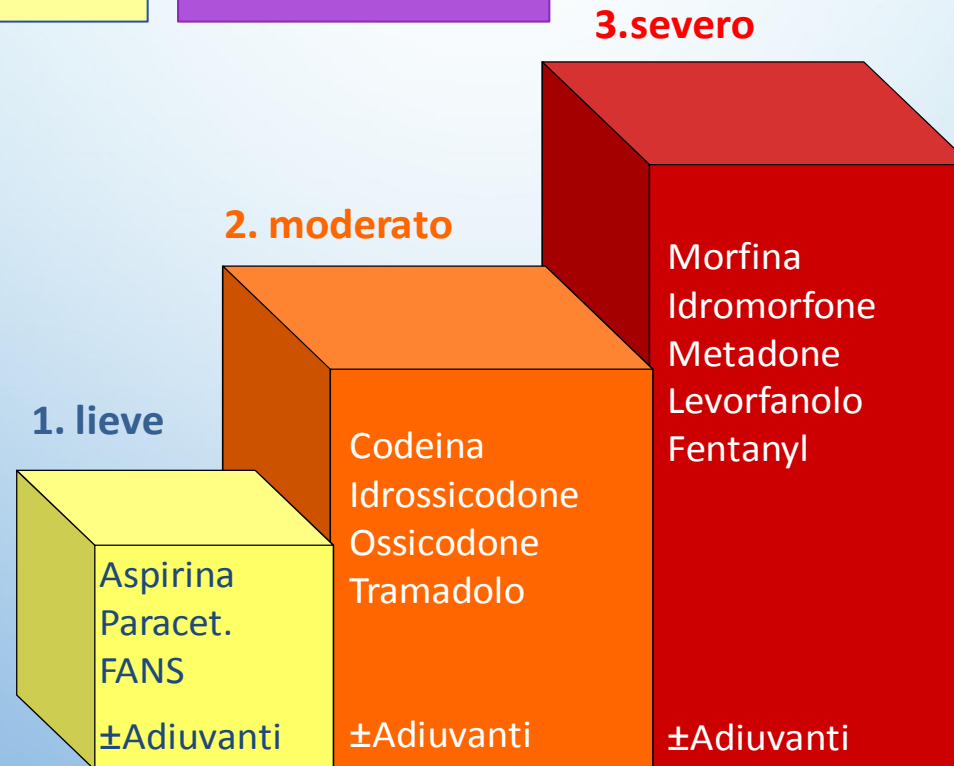


# INDICAZIONE AL TRATTAMENTO IN BASE ALLA GRAVITÀ DEL DOLORE

1. DOLORE LIEVE  
CON DURATA  
LIMITATA NEL TEMPO  
non oppiacei (**FANS**) ±  
adiuvanti

2. DOLORE LIEVE-  
MODERATO  
**oppiacei deboli** ±  
non oppiacei ±  
adiuvanti

3. DOLORE MODERATO-GRAVE  
**oppiacei forti** ± non oppiacei ±  
adiuvanti.



*The World Health Organization Ladder for Chronic Cancer Pain Management*

# OPPIOIDI

L'oppio (dal greco *οπος* = succo) e' il lattice estratto per incisione dalle capsule non mature del *Papaver somniferum*. L'oppio grezzo contiene circa 20 tipi di alcaloidi, di cui il più rappresentato è la morfina.



**OPPIACEO:** composti strutturalmente correlati alle sostanze estratte dal *Papaver somniferum*

**OPPIOIDE:** sostanze con proprietà farmacologiche simili agli oppiacei, indipendentemente dalla struttura.

The diagram illustrates the classification of opioids into three categories, each with a representative image and a list of examples:

- Endogenous** (represented by a human silhouette): (endorphins = endo-morphine, enkephalins, dynorphins,...)
- Opiates** (represented by a poppy flower): (morphine, codeine,...)
- Synthetic/Semisynthetic** (represented by white pills and powder): (methadone, fentanyl,...) and (heroin,...)

© Alila Medical Media  
License this video at [www.AlilaMedicalMedia.com](http://www.AlilaMedicalMedia.com)  
© Alila

# OPPIOIDI: storia

**5700a.C.** – Prime testimonianze sull'uso di *Papaver Somniferum*

Noto a Ippocrate e Galeno per gli effetti analgesici:

«**Divinum opus est sedare dolorem**»

Durante il **medioevo** l'uso dell'oppio è diffuso e apprezzato come rimedio contro il dolore, la dissenteria e la tosse.

Nel **1680**, Sydenham scriveva: *“Tra i rimedi che Dio misericordioso ha avuto la bontà di dare all'uomo per alleviarne le sofferenze, nessuno è più universale e così efficace come l'oppio”*.

Nel **1806**, Serturner isola dall'oppio la **morfina** (da Morfeo, il dio greco dei sogni).

Nel **1832** Robiquet isola la **codeina**

Nel **1848** Merck scopre la **papaverina**

Dalla metà del **XIX secolo** si diffonde l'uso della morfina per il trattamento del **dolore durante e a seguito di interventi chirurgici**



Laudanum is no more dangerous than many of the preparations sold as soothing syrups; it has the saving grace of the "poison" label. (By courtesy of the Committee on Interstate and Foreign Commerce.)





# OPPIOIDI: storia

L'uso dell'oppio si può fare risalire al Neolitico. Riferimenti certi si ritrovano nel papiro di Ebers che lo cita come “capace di impedire ai bambini di gridare troppo forte”, in Omero, in Nicandro e Teofrasto. La stessa morte di Socrate (399 a.C.) deriva dall'ingestione della tipica mistura del tempo a base di cicuta e oppio.



La morte di Socrate,  
dipinto del David

# OPPIOIDI: storia

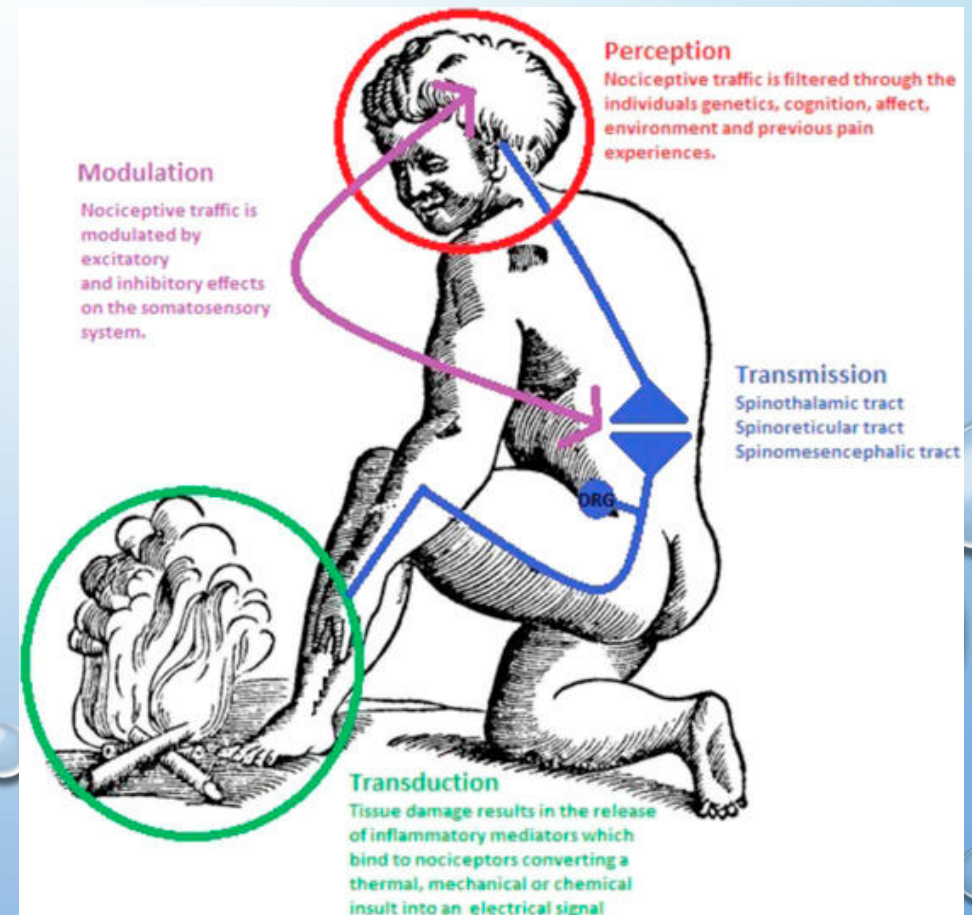


Sertürner sperimenta su di sé e su tre amici la **morfina**

# SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO

L'uomo conosce gli effetti analgesici dell'oppio da millenni, ma bisogna attendere gli anni 70 per comprendere i motivi per cui l'organismo umano possiede recettori per gli oppioidi.

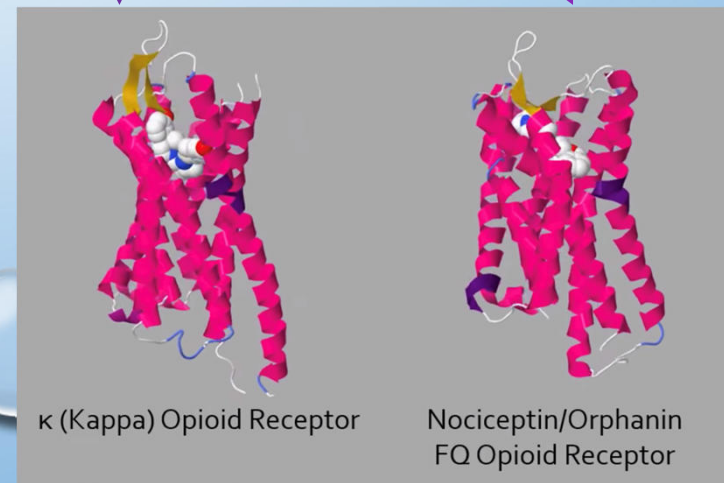
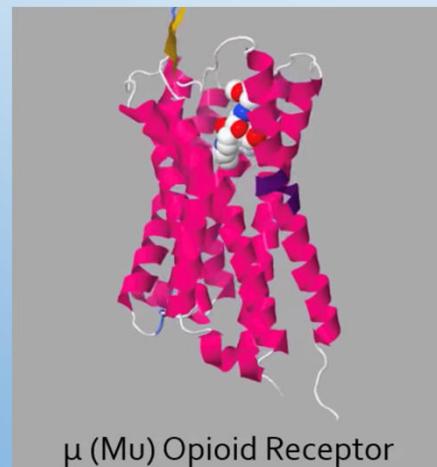
Si scoprì quindi che l'essere umano possiede un sistema in grado di modulare il dolore



# SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO

**Endorphin**  
(da ENDOgenous e morPHINE)

Enkefalin  $\beta$  – Endorfine Dinorfine Nocicettine  
(orfanine FQ)





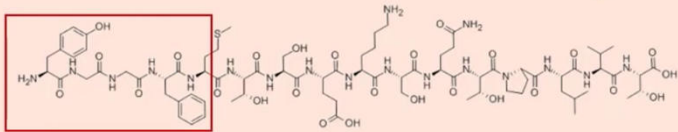
# SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO

## Endogenous Opioids

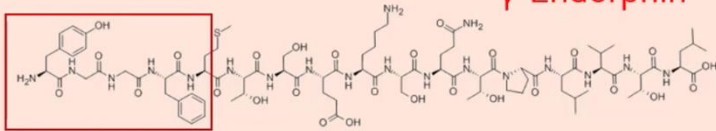
Produced naturally by the body

### Endorphins

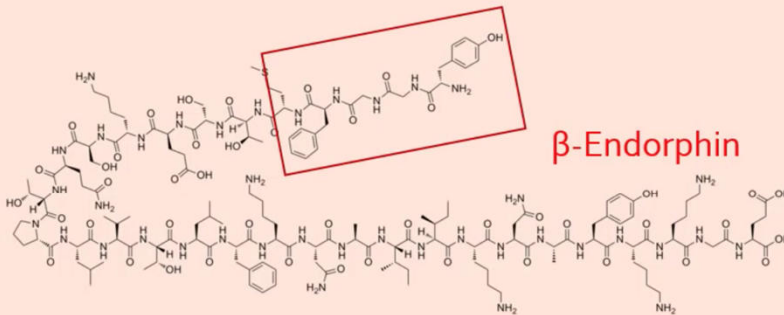
$\alpha$ -Endorphin



$\gamma$ -Endorphin

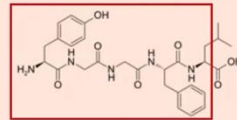


$\beta$ -Endorphin

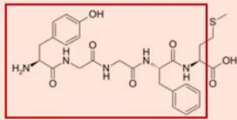


### Enkephalins

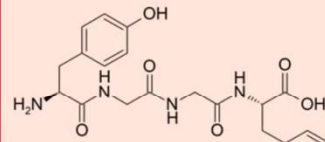
Leu-Enkephalin



Met-Enkephalin



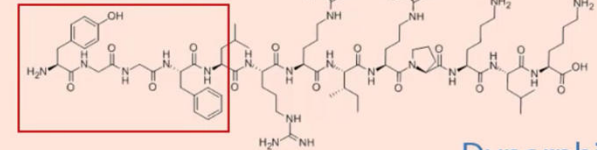
All have the



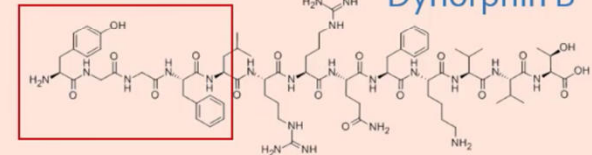
Tyr-Gly-Gly-Phe  
motif

### Dynorphins

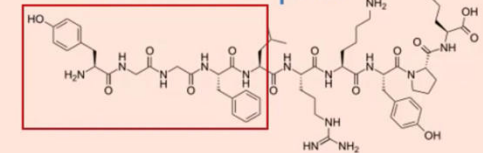
Dynorphin A



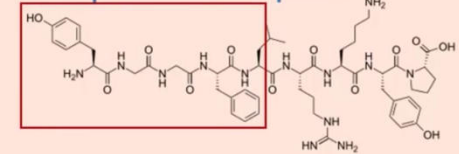
Dynorphin B



$\alpha$ -Neoendorphin

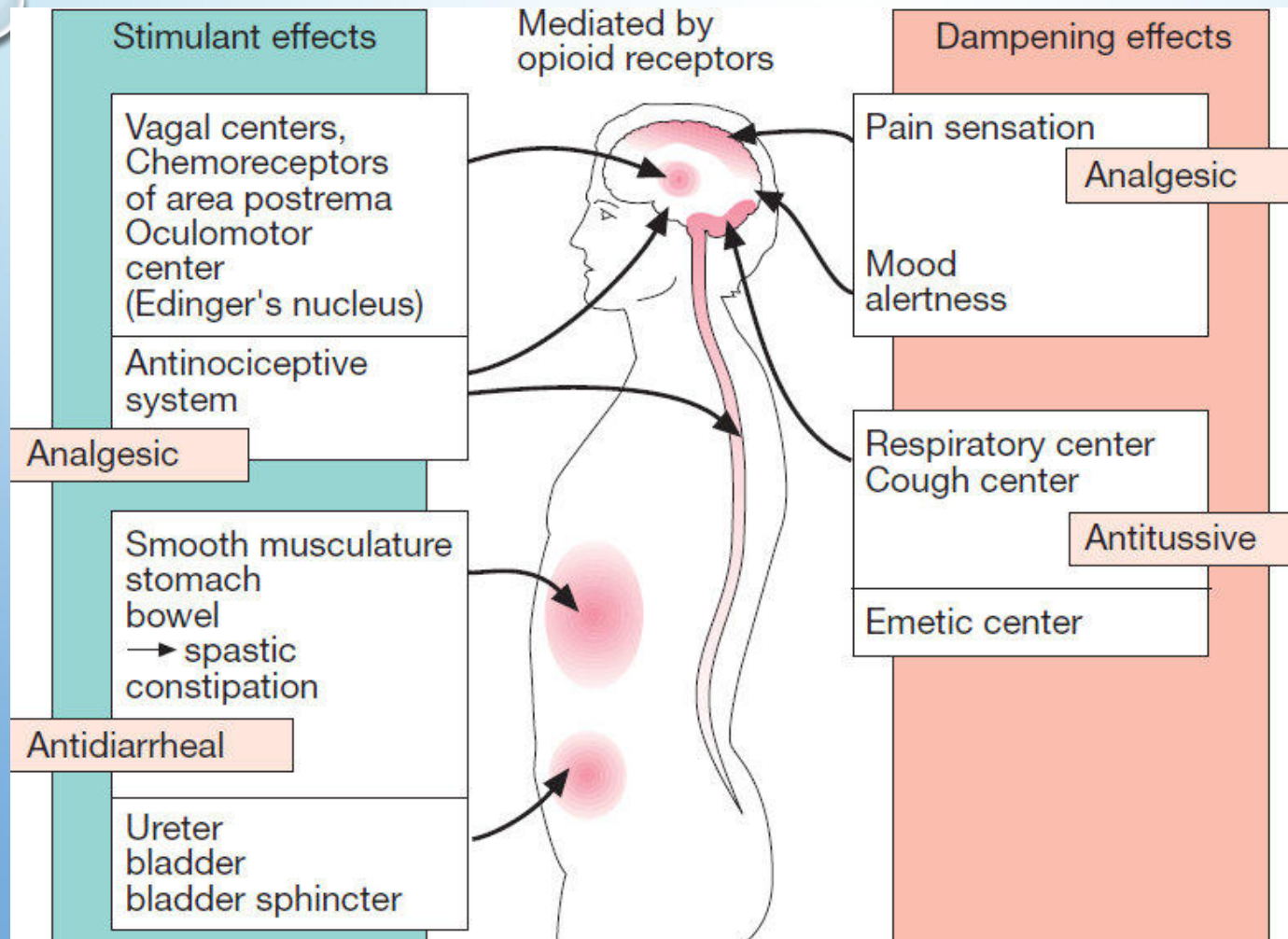


$\beta$ -Neoendorphin



# SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO

↳ BIND OPIOID RECEPTORS in the  
**BRAIN, GI TRACT, & SPINAL CORD**



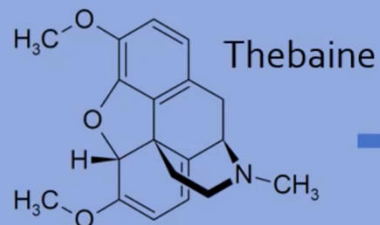
# SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO

| RECETTORE                             |                                                                                              | LOCALIZZAZIONE              | RISPOSTA ALLA ATTIVAZIONE                                                                                                                |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\mu</math></b><br>(mu)       | <b><math>\mu 1</math></b><br><br><b><math>\mu 2</math></b>                                   | Sopraspinale<br><br>Spinale | <b><u>ANALGESIA</u>, DEPRESSIONE RESPIRATORIA, MIOSI, EUFORIA, RIDOTTA MOTILITA' INTESTINALE , RILASCIO DI PROLATTINA</b>                |
| <b><math>\kappa</math></b><br>(kappa) | <b><math>\kappa 1</math></b><br><b><math>\kappa 2</math></b><br><b><math>\kappa 3</math></b> | Spinale<br><br>Sopraspinale | <b><u>ANALGESIA</u>, DEPRESSIONE RESPIRATORIA, DISFORIA, ALLUCINAZIONI, SENSO OPPRIMENTE DI INSODDISFAZIONE, ANSIETA', IRREQUIETEZZA</b> |
| <b><math>\delta</math></b><br>(delta) | <b><math>\delta 1</math></b><br><b><math>\delta 2</math></b>                                 | Spinale<br>Sopraspinale     | <b><u>ANALGESIA</u>, DEPRESSIONE RESPIRATORIA, RILASCIO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA</b>                                                   |
| <b>NOP</b>                            | Ippocampo Corteccia<br>Neuroni sensoriali<br>circuito discendente                            |                             | <b><u>ANALGESIA, IPERALGESIA BIFASICA</u></b>                                                                                            |

# OPPIOIDI ESOGENI

## Opiates

(Isolated from the Opium Poppy)



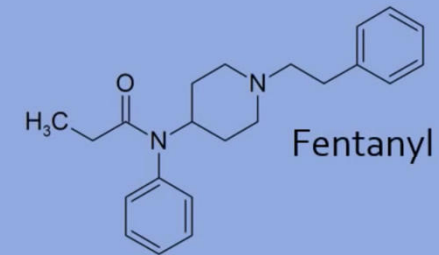
## Semi-Synthetic

(Chemically Modified Opiates)



## Synthetic

(Chemically Formulated)





# OPPIOIDI ESOGENI

## Sistema Nervoso Centrale

Analgesia. Sedazione, euforia o disforia. Nausea e vomito. Miosi. Depressione respiratoria. Depressione del riflesso della tosse.

## Apparato Endocrino

Aumentata secrezione di prolattina, GH, ADH. Diminuzione del rilascio di GnRH, FSH, LH. Diminuito rilascio di CRF, ACTH e  $\beta$ -endorfina

## Sistema Respiratorio

Lieve broncocostrizione. Depressione respiratoria.

## Sistema Cardiovascolare

Vasodilatazione cutanea e prurito (liberazione di istamina). Vasodilatazione dei vasi di capacitanza e resistenza: ipotensione ortostatica.

## Sistema Gastroenterico

Diminuita secrezione gastrointestinale, diminuita motilità gastrica. Aumento del tono antrale. Costipazione ed effetto antidiarroico. Iper tono dello sfintere di Oddi (aumento pressione vie biliari).

## Azione tossicomanigena

Tolleranza. Dipendenza fisica con sindrome da astinenza. Dipendenza psichica

|          |                                    |
|----------|------------------------------------|
| <b>M</b> | • <b>M</b> iosis (pin point pupil) |
| <b>O</b> | • <b>O</b> rthostatic hypotension  |
| <b>R</b> | • <b>R</b> espiratory depression   |
| <b>P</b> | • <b>P</b> hysical dependency      |
| <b>H</b> | • <b>H</b> istamine release        |
| <b>I</b> | • <b>I</b> ncreased ICP            |
| <b>N</b> | • <b>N</b> ausea                   |
| <b>E</b> | • <b>E</b> uphoria                 |
| <b>S</b> | • <b>S</b> edation                 |

# FENTANIL

Oppioide sintetico, derivato dalla petidina. Agonista dei recettori  $\mu$ .



- ✓ Il Dr. Janssen sintetizzò per primo il FENTANIL nel 1960, nel tentativo di ottenere nuovi analgesici più potenti e specifici di quelli allora presenti
- ✓ Approvato da FDA solo nel 1968, con diversi oppositori che ne sottolinearono il rischio di abuso (in associazione al droperidolo per minimizzarne il potenziale d'abuso).

# FENTANIL: cosa è andato storto?

- ✓ Alla fine degli anni 80, la ALZA Corporation iniziò a lavorare su un sistema a rilascio transdermico contenente FENTANIL per il dolore cronico di pazienti diventati tolleranti ad altri oppioidi.



- ✓ Nel 1998 fu approvato un prodotto simile al lecca-lecca indicato per i pazienti oncologici tolleranti alle terapie h24 con altri oppioidi



# FENTANIL: cosa è andato storto?

- ✓ All'inizio degli anni 2000, il FENTANIL diventò uno degli analgesici più utilizzati,
- ✓ Nel 2005, la FDA iniziò a investigare sul Duragesic, vista l'ondata di morti e overdosi. Fu stabilito che veniva in molti casi prescritto in modo inappropriato e usato in modo incorretto da molti pazienti

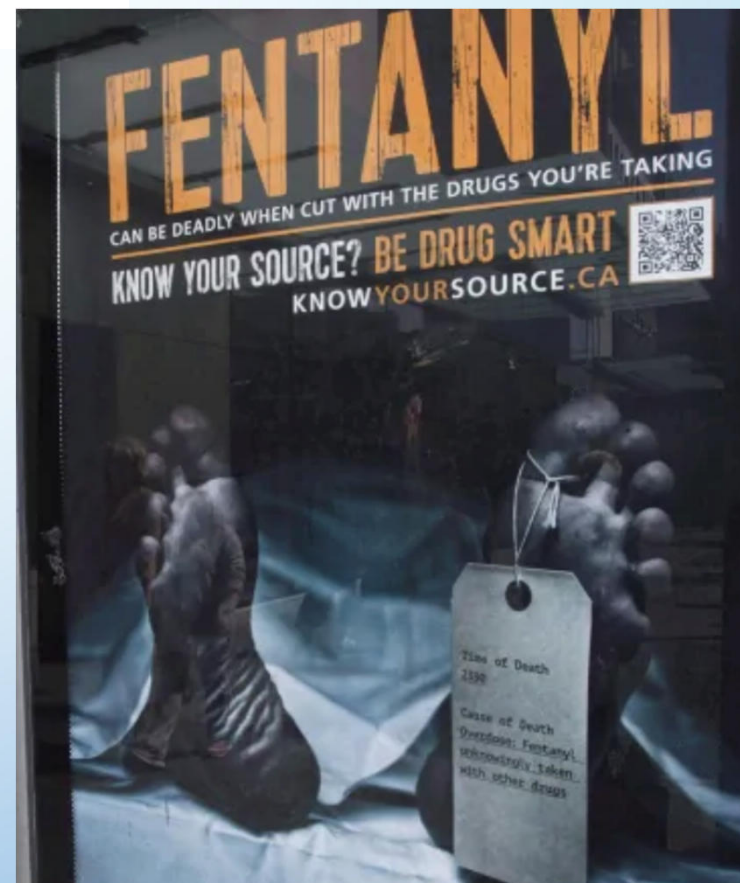


- ✓ Nel frattempo, l'Actiq iniziò ad essere utilizzato *off-label*: secondo alcune ricerche, fra il 2005 ed il 2006 più dell'80% dei pazienti che ne facevano uso non erano oncologici



# FENTANIL: cosa è andato storto?

- ✓ Fra il 2005 ed il 2007 la DEA riportò oltre 1000 morti legate all'uso di FENTANIL sintetizzato illegalmente
- ✓ Dopo il 2008, la diffusione sembrò subire un rallentamento, fino al 2013 quando il FENTANIL da strada ritornò a diffondersi senza sosta
- ✓ Fra il 2015 ed il 2016, il numero di morti da overdose da FENTANIL superò quello dei morti da eroina.



**Vox**

FUTURE PERFECT EXPLAINERS THE GOODS POLITICS & POLICY CULTURE SCIENCE & HEALTH

## This is how easy it is to order deadly opioids over the internet

A Google search, a few emails, and some Bitcoin.

By Dylan Scott | @dylaniscott | dylan.scott@vox.com | Jan 24, 2018, 5:00pm EST

# FENTANIL: terza ondata di epidemia da OPPIODI

- ✓ Nel 2016 arrivò la prima morte famosa da overdose di FENTANIL, il cantante Prince. Non è chiaro se l'assunzione sia stata volontaria o inconsapevole.



Lo stesso anno, il *Time* riportò la comparsa del CARFENTANIL venduto come droga da strada  
2016: le morti da overdose da FENTANIL aumentarono del 540%



# FENTANIL: terza ondata di epidemia da OPPIODI





# FENTANIL: terza ondata di epidemia da OPPIODI

## OVERDOSE MORTALITY BY CLASS OF DRUG

ADAPTED FROM CDC STATISTICS, JANUARY 2019

|             | HEROIN | NAT & SEMI -<br>SYNTHETIC | METHADONE | SYNTHETIC<br>OPIOIDS | COCAINE | PSYCHO-<br>STIMULANTS |
|-------------|--------|---------------------------|-----------|----------------------|---------|-----------------------|
| JUNE 2017 * | 16,546 | 15,929                    | 3,357     | 26,057               | 9,446   |                       |
| JUNE 2018 * | 15,929 | 3,283                     | 31,551    | 11,741               |         |                       |
| Change      | -8.06% | -10.04%                   | -2.20%    | 21.08%               | 12.93%  | 24.30%                |

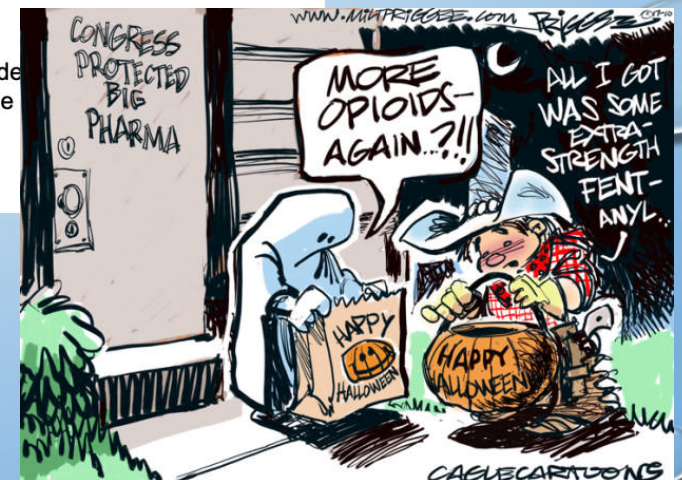
<https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>

**>70% of Cocaine Deaths also have Opioids Detected**



OFFICE OF THE  
ASSISTANT SECRETARY FOR HEALTH

- Number of predicted deaths in the months ending in June





# FENTANIL: terza ondata di epidemia da OPPIODI

## THE STATE OF OPIOID MISUSE IN AMERICA (2017)

**11.4 million**  
people misused opioids  
in the past year

- 11.1 million misused pain relievers
- 886,000 used heroin
- 562,000 both misused pain relievers and heroin

**2.1 million**  
people had an opioid  
use disorder

- 1.7 million people with a pain reliever use disorder
- 652,000 people with a heroin use disorder
- 252,000 had both pain reliever and heroin use disorders



**53.1%**

obtained the last  
pain reliever they  
misused from a  
friend or relative

**36%**

from a prescription  
from a healthcare  
provider

Reasons for opioid misuse: **Pain 62.6%**

THE  
SECRETARY FOR HEALTH

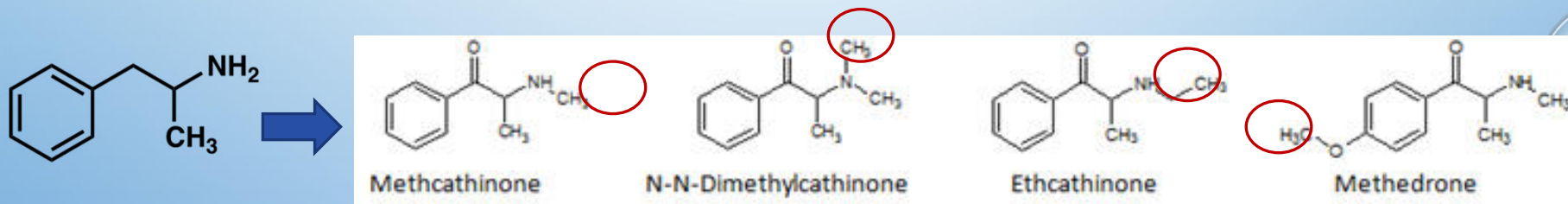
NSDUH, 2017 Data; published Sept. 2018



# New psychoactive substances (NPS)

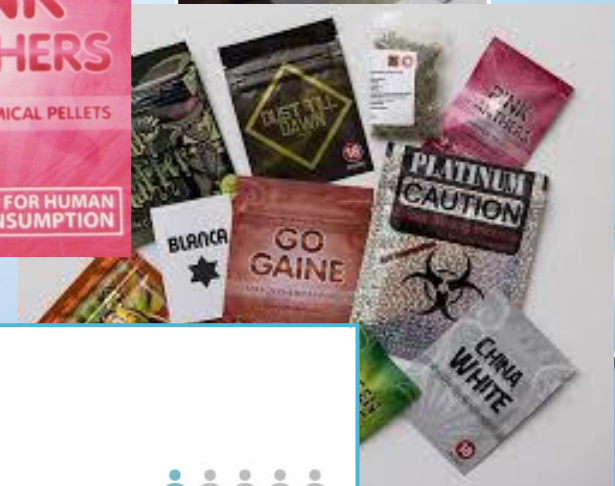
Non regolamentate dalla Convenzione Unica sugli stupefacenti delle Nazioni Unite del 1961 e 1971

NPS hanno struttura simile alle sostanze stupefacenti sotto controllo internazionale come la cannabis, la cocaina, l'eroina, MDMA ("ecstasy") o le anfetamine

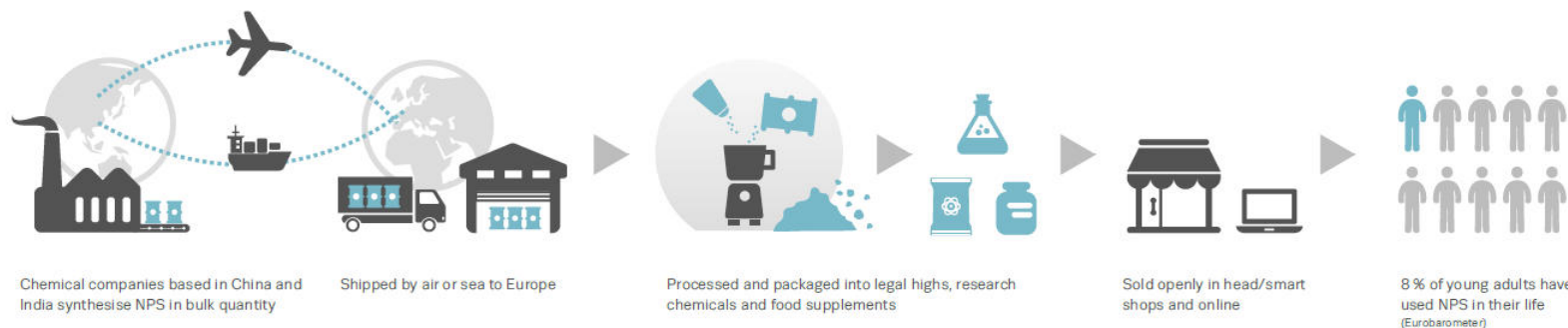


# New psychoactive substances (NPS)

Alcune di queste vengono indicate come «**legal highs**», perché non controllate dalla legislazione relativa agli stupefacenti, ma il cui utilizzo rimane illegale l'utilizzo sull'uomo. Per aggirare la questione, vengono vendute come sali da bagno, reagenti chimici, incensi, fertilizzanti con l'indicazione



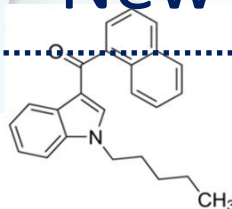
## From synthesis to consumer



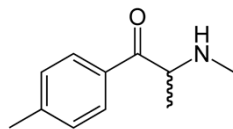
# New psychoactive substances (NPS)

## Principali classi:

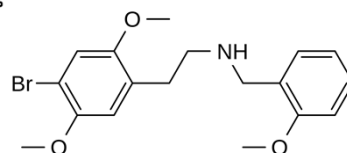
- **Cannabinoidi sintetici (JWH)**



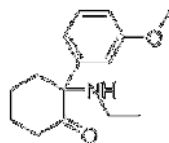
- **Catinoni**



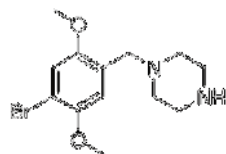
- **Fenetilammine**



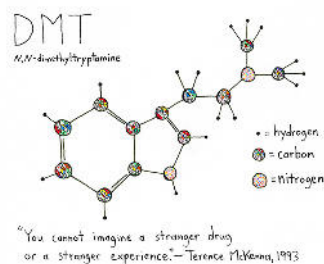
- **Ketamina e analoghi**



- **Piperazine**



- **Triptamine**



- **Fentanili**

- **Analoghi della fenciclidina**



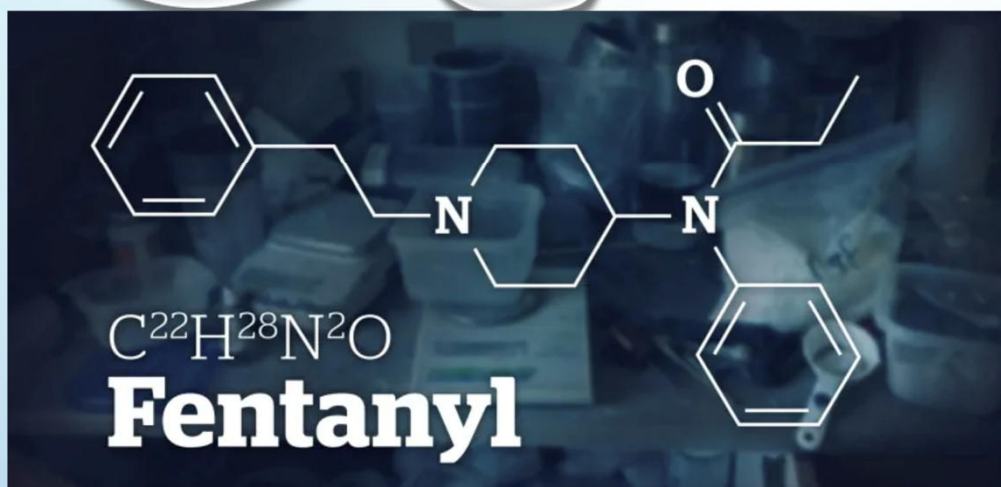
European Monitoring Centre  
for Drugs and Drug Addiction

## 2016-17 (Europa):

- ❖ +670 nuove sostanze
- ❖ 38 nuovi oppioidi di cui 28 FENTANILI
- ❖ 250  da FENTANILI in Europa



# Fentanyl



- ✓ Introdotto nel mercato illecito in USA nel 2013
- ✓ 30-50x più potente dell'eroina
- ✓ 50-100x più potente della morfina

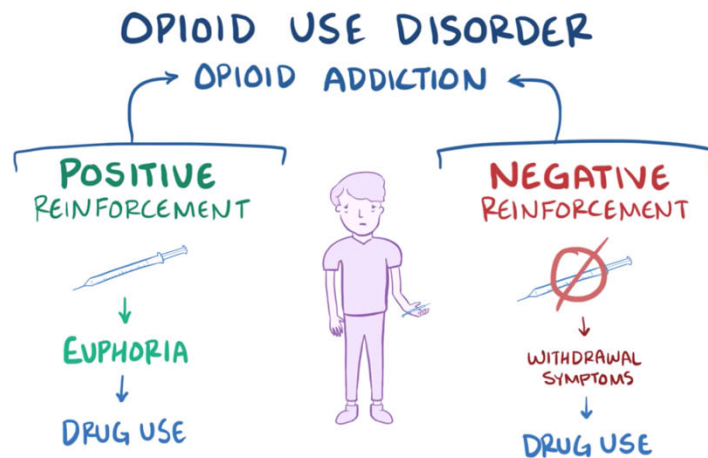


# Oppioidi e fentanili

- ✓ 20-30% di pazienti a cui sono stati regolarmente prescritti analgesici oppioidi passa all'ABUSO
- ✓ 8-12% di questi sviluppa il cosiddetto “***opioid use disorder***”
- ✓ 5-10% dei pazienti che iniziano ad abusare di oppioidi passano all'eroina



# Oppioidi e fentanili

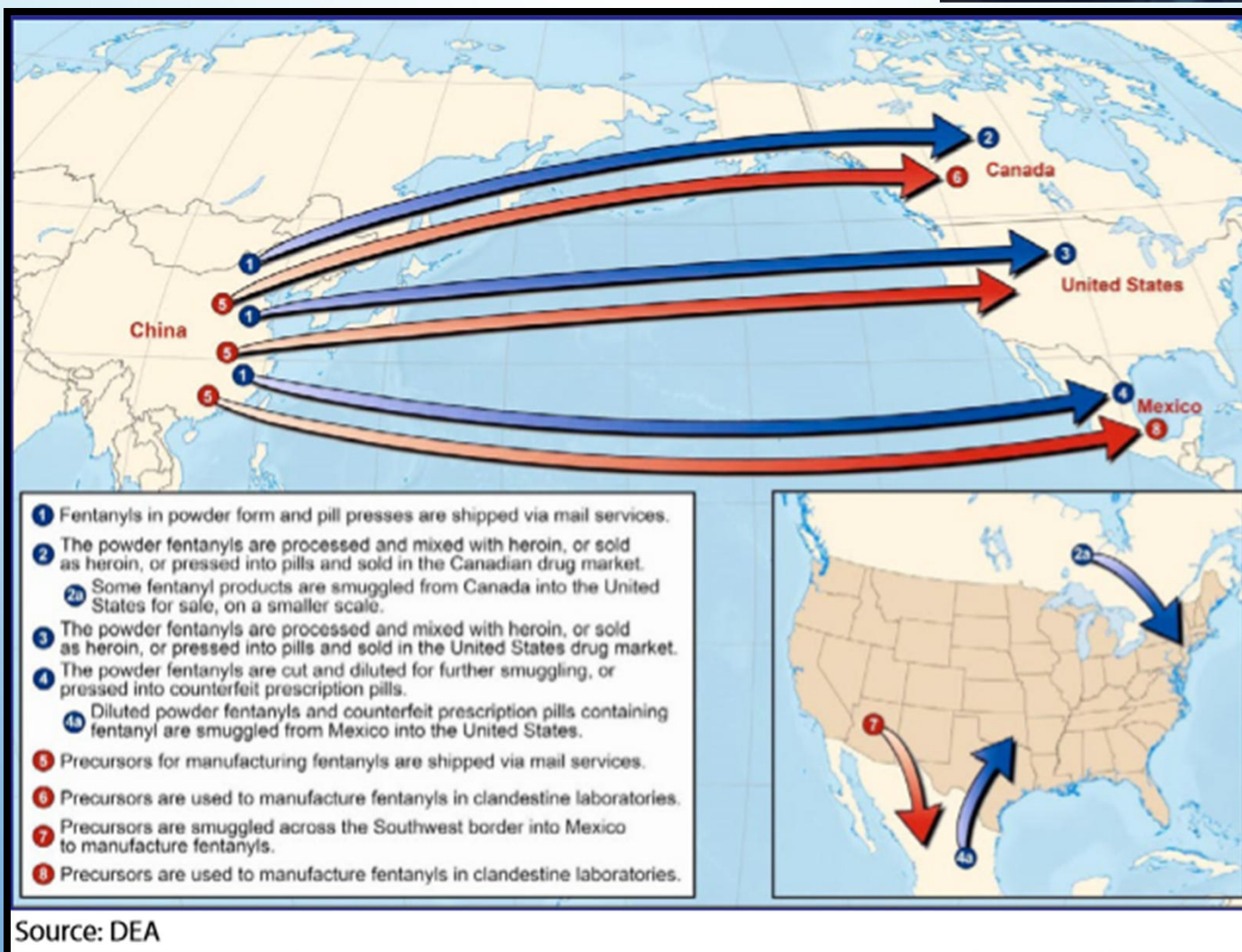
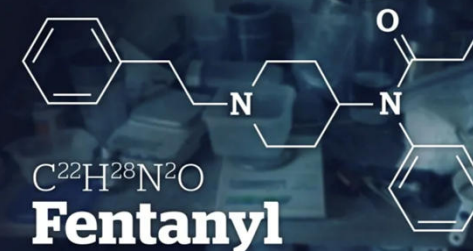


## OPIOID USE DISORDER

DSM-5 ~ AT LEAST **Two** in ONE YEAR :

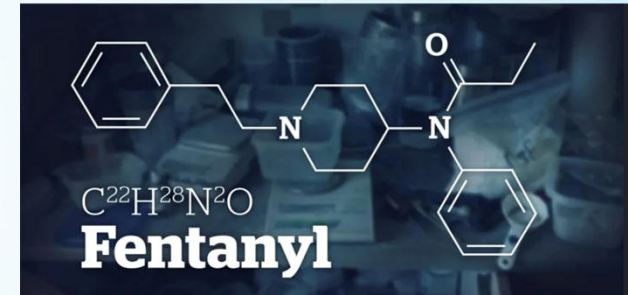
- ① USING MORE or FOR LONGER THAN INTENDED
- ② UNABLE to CUT DOWN
- ③ SIGNIFICANT AMOUNT of TIME
- ④ CRAVINGS to USE OPIOIDS
- ⑤ AFFECTS RESPONSIBILITIES
- ⑥ CAUSES RECURRENT INTER-PERSONAL PROBLEMS
- ⑦ GIVING UP IMPORTANT ACTIVITIES
- ⑧ USING IN PHYSICALLY DANGEROUS SITUATIONS
- ⑨ WORSENS PHYSICAL or PSYCHOLOGICAL PROBLEM
- ⑩ TOLERANT to OPIOIDS
- ⑪ WITHDRAWAL SYMPTOMS to OPIOIDS

# DA DOVE VIENE?





## PERCHE' PASSARE DALL'EROINA AL FENTANIL?



## It's all about the Money

| Drug     | Cost per 1 KG to DTO | Wholesale Price per KG in Philadelphia | Revenue to DTO from 1 KG Packaged for Street Sale |
|----------|----------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Heroin   | \$5,000-7,000        | \$65,000                               | \$500,000<br>(50,000 bags)                        |
| Fentanyl | \$3,300-5,000        | \$65,000                               | \$5 million<br>(500,000 bags)                     |

# Fentanils

- ✓ **USA:**  
**+ di 130 morti per overdose da oppioidi al giorno**



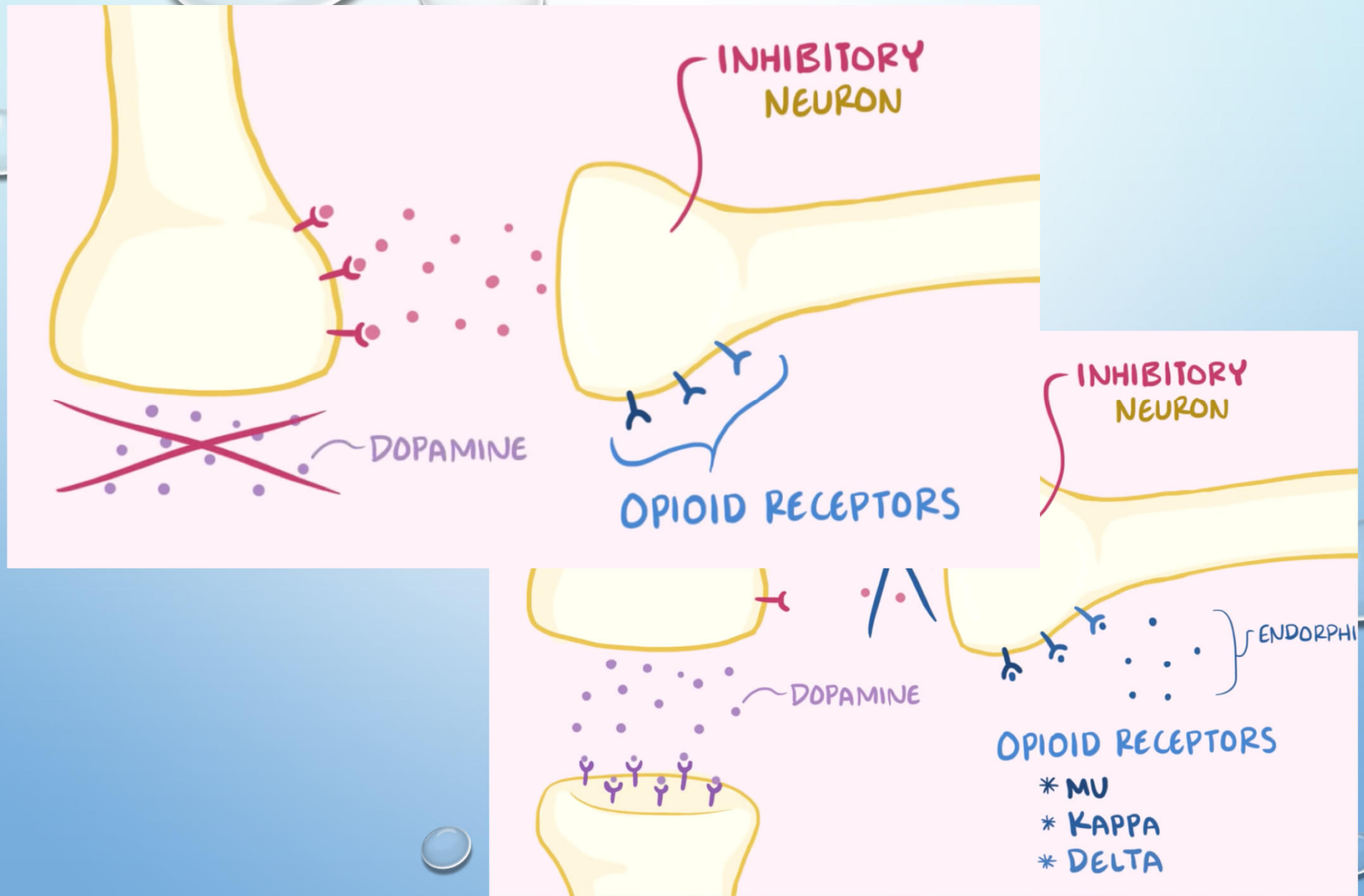
European Monitoring Centre  
for Drugs and Drug Addiction

**Fentanils and synthetic  
cannabinoids: driving  
greater complexity into  
the drug situation**

An update from the EU Early Warning System  
June 2018

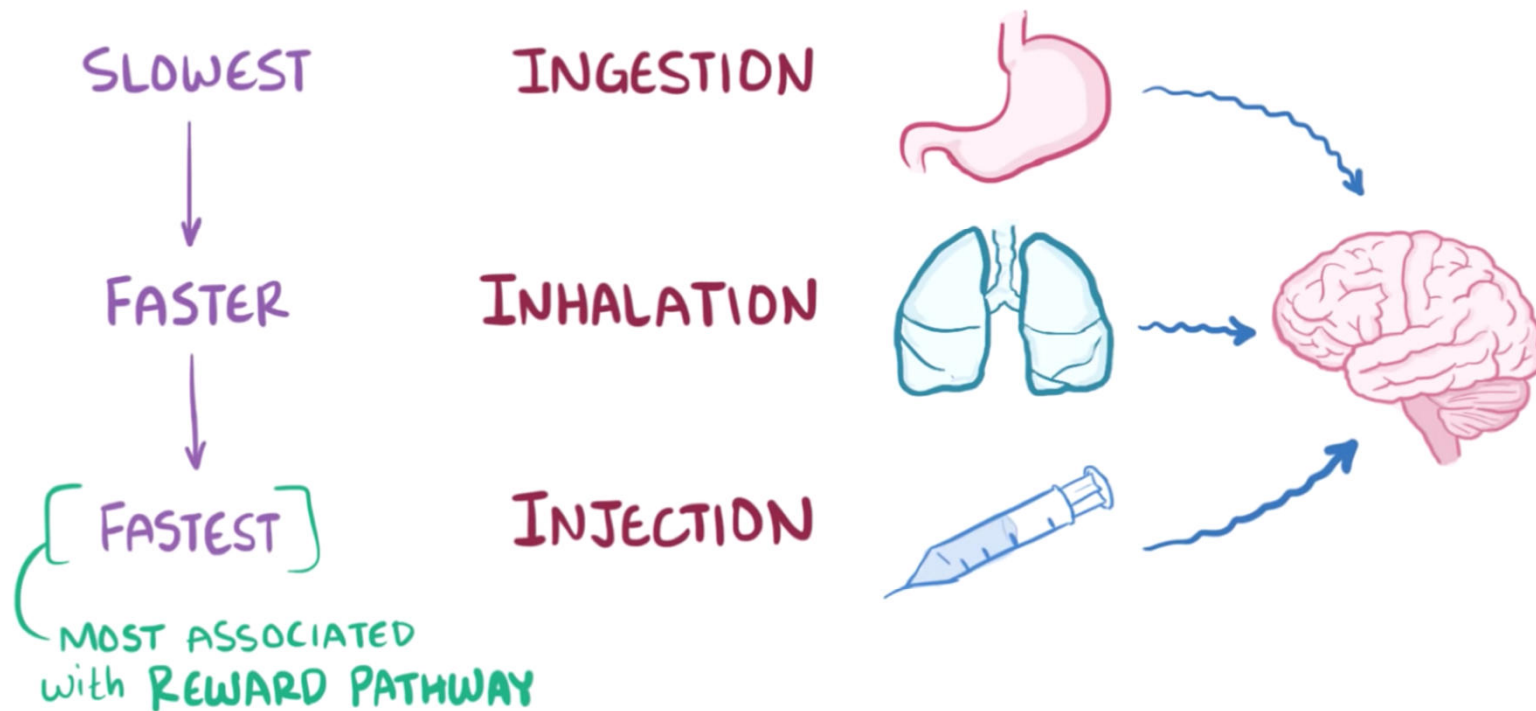
- ✓ **2016-17:** significativo aumento di oppioidi sintetici in Europa (> parte sono rappresentati dai FENTANILI)
- ✓ Elevato rischio di morte per depressione respiratoria
- ✓ Spesso sono utilizzatori inconsapevoli (venduti come eroina o come farmaci contraffatti)

# Meccanismo d'azione



# Vie di somministrazione

## ROUTES to BRAIN





# La via del piacere

EXOGENOUS OPIOIDS  
(MASSIVE)  
DOPAMINE RELEASE IN...

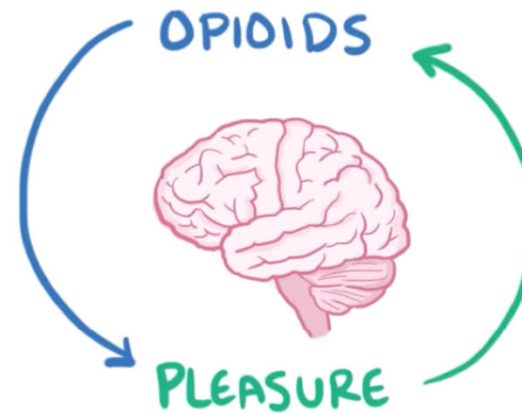
PAIN PROCESSING  
REGIONS

→ LESS PAIN

REWARD PATHWAY  
REGIONS

→ CALMING

→ EUPHORIA ("HIGH")



- ✓ "On a scale of one to 10, heroin is a two, and fentanyl is like an 11. It's like going from being slapped by a pillow to hit by a train."
- ✓ When I first tried [fentanyl], it blew my mind. It was so strong. I'm ashamed of what I do, but at the same time, I feel I can't stop."

# Tolleranza e dipendenza

## TOLERANCE

- \* REPEATED USE  
↳ REDUCED RESPONSE
- \* INCREASED DOSE  
↳ ORIGINAL RESPONSE

## THEORY #1

LESS SENSITIVE



## THEORY #2

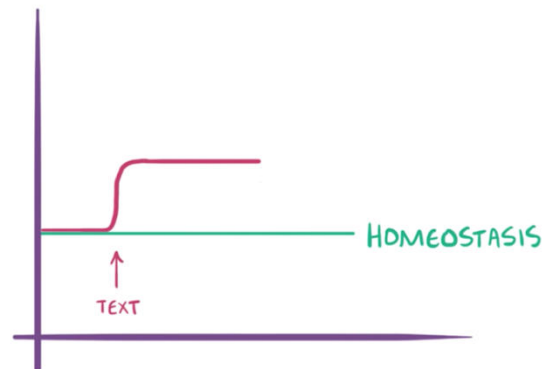
DOWNREGULATED



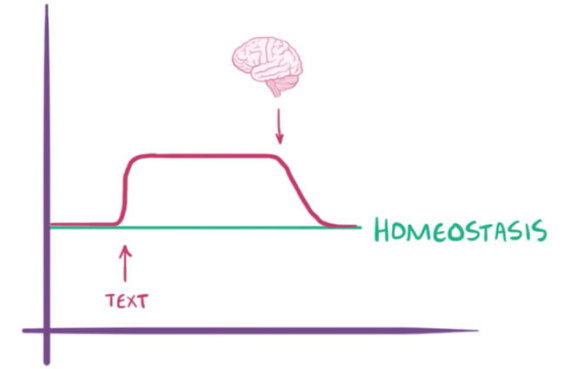
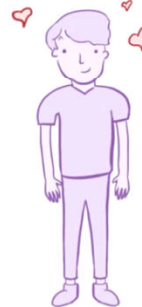
HEART RATE: ↑↑↑  
BLOOD PRESSURE: OK  
WAKEFULNESS: OK



HEY...  
WHAT'S UP?

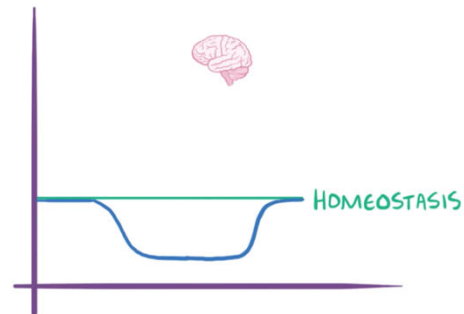


HEART RATE: OK  
BLOOD PRESSURE: OK  
WAKEFULNESS: OK

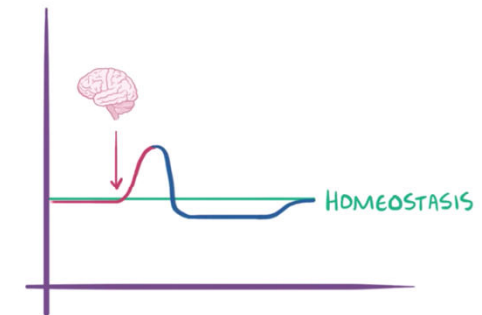


# Tolleranza e dipendenza

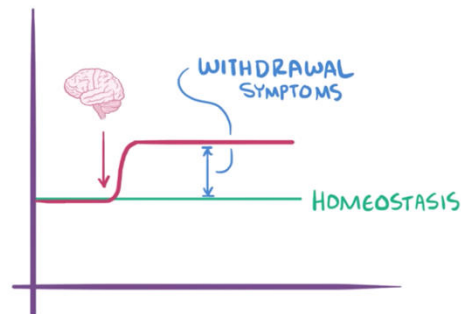
## REPEATED DRUG USE



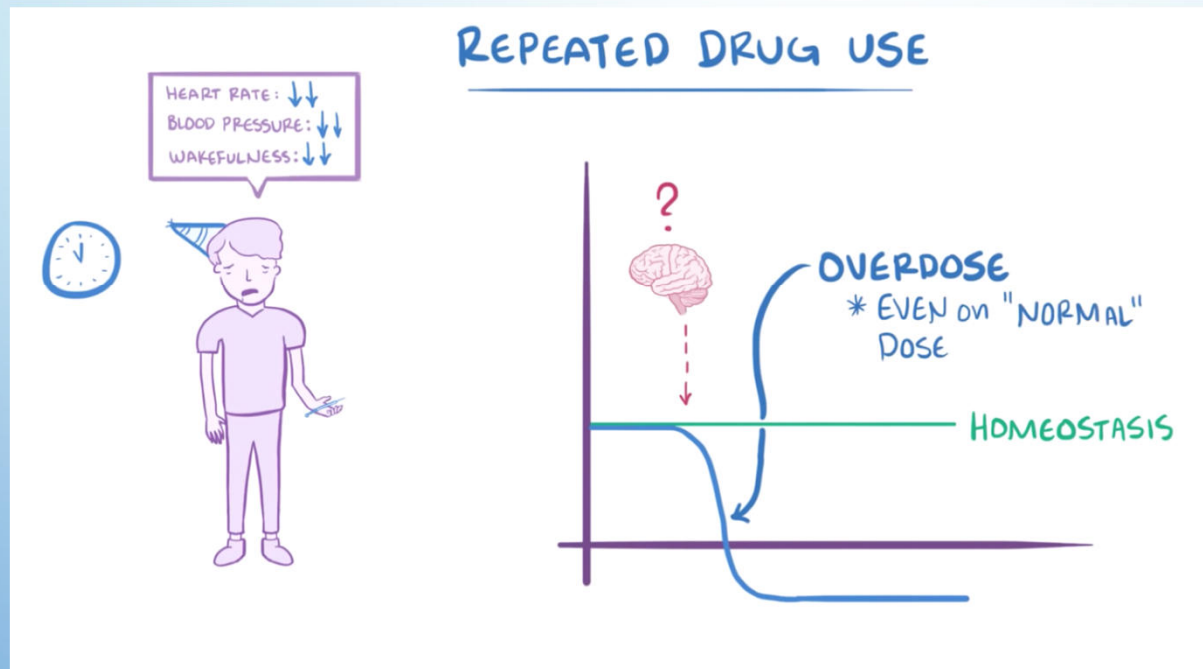
## REPEATED DRUG USE



## REPEATED DRUG USE



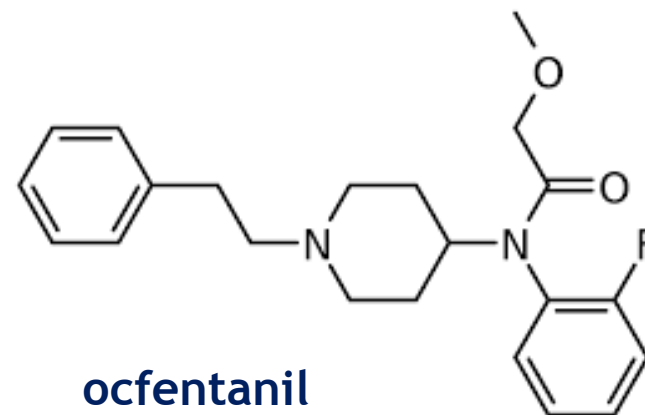
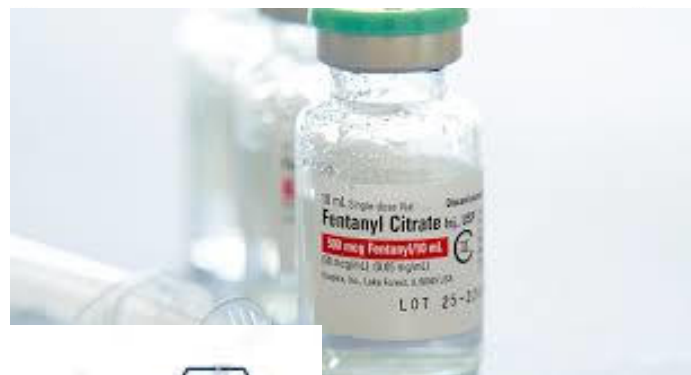
# Tolleranza e dipendenza





## Il caso OCFENTANIL

Ocfentanil synthesis has been described in a patent by Huang et al. 1986



## Il caso OCFENTANIL

### Comparison of Ocfentanil and Fentanyl as Supplements to General Anesthesia

James E. Fletcher, MB, BS, MRCP, FFARCS, Peter S. Sebel, MB, BS, PhD, FFARCSI,  
Michael R. Murphy, MD, Stephan A. Mick, RN, and Seymour Fein, MD

Department of Anesthesiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, and Anaquest, Milburn, New Jersey

Three doses of ocfentanil (1, 3, and 5  $\mu\text{g/kg}$ ), a new narcotic, were compared with fentanyl (5  $\mu\text{g/kg}$ ) as a supplement to general anesthesia. Sixty adult ASA I-III patients undergoing elective surgery were studied. The drugs were given as a bolus injection during induction of anesthesia in a double-blind manner. With the stimulus of tracheal intubation, systolic arterial blood pressure increased (mean  $\pm$  SE) from  $127 \pm 6.9$  to  $183 \pm 7.4$  mm Hg and heart rate increased from  $82.1 \pm 4.8$  to  $104 \pm 6.4$  beats/min in patients who had received 1  $\mu\text{g/kg}$  of ocfentanil intravenously. In comparison to patients who received 1  $\mu\text{g/kg}$  of ocfentanil, the increases in heart

rate and systolic arterial blood pressure at the time of tracheal intubation were less with 3 and 5  $\mu\text{g/kg}$  of ocfentanil and 5  $\mu\text{g/kg}$  of fentanyl ( $P < 0.05$ ). At incision, heart rate decreased after the intravenous administration of 5  $\mu\text{g/kg}$  of ocfentanil when compared with patients who received 1  $\mu\text{g/kg}$  of ocfentanil. There were differences between study groups in the mild increase in arterial blood pressure observed at incision. The authors conclude that ocfentanil and fentanyl appear to be similar in action, with 3  $\mu\text{g/kg}$  of ocfentanil being approximately equivalent in effect to 5  $\mu\text{g/kg}$  of fentanyl.

(Anesth Analg 1991;73:622-6)



(Anesth Analg 1991;73:622-6)

# OCFENTANIL OGGI

- ✓ USO NON APPROVATO COME FARMACO
- ✓ IN TABELLA STUPEFACENTI IN CANADA, UK, CHINA, DENMARK, CZECH REPUBLIC, ESTONIA, FRANCE, LITHUANIA, SWEDEN, TURKEY, JAPAN.
- ✓ IN EUROPA, RIPORTATE ALMENO 3 CASI DI MORTE DA OCF (BELGIO E SVIZZERA) PRIMA DEL NOSTRO CASO
- ✓ **OCF VIENE SPESSO VENDUTO AL POSTO DELL'EROINA A CONSUMATORI IGNARI**

## Il caso OCFENTANIL



CASE REPORT: UOMO DI 39 ANNI TROVATO MORTO NELLA  
SUA CANTINA -> SOSPETTO CASO DI OVERDOSE DA  
EROINA





## Il caso OCFENTANIL

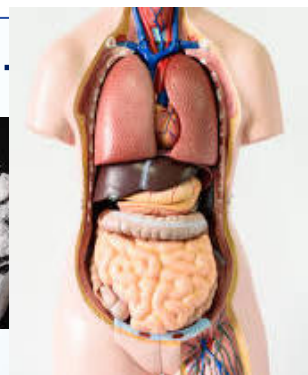


### ANALISI AUTOPTICA:

- ✓ Alcuni siti di iniezione sul gomito
- ✓ Congestione ed edema polmonare
- ✓ Nulla di particolare su cuore e polmoni

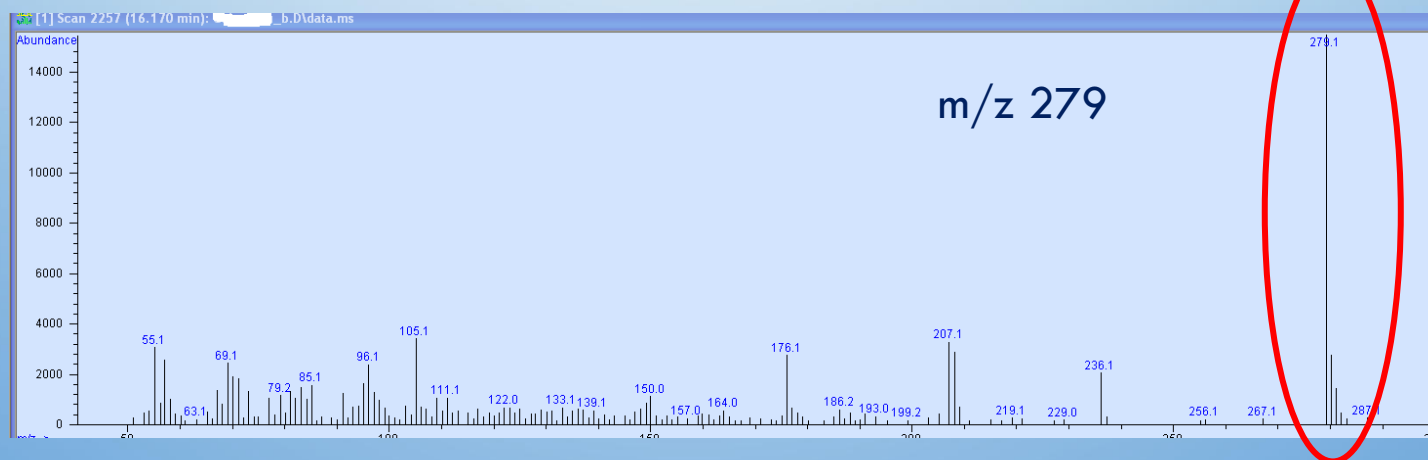


# Il caso OCFENTANIL



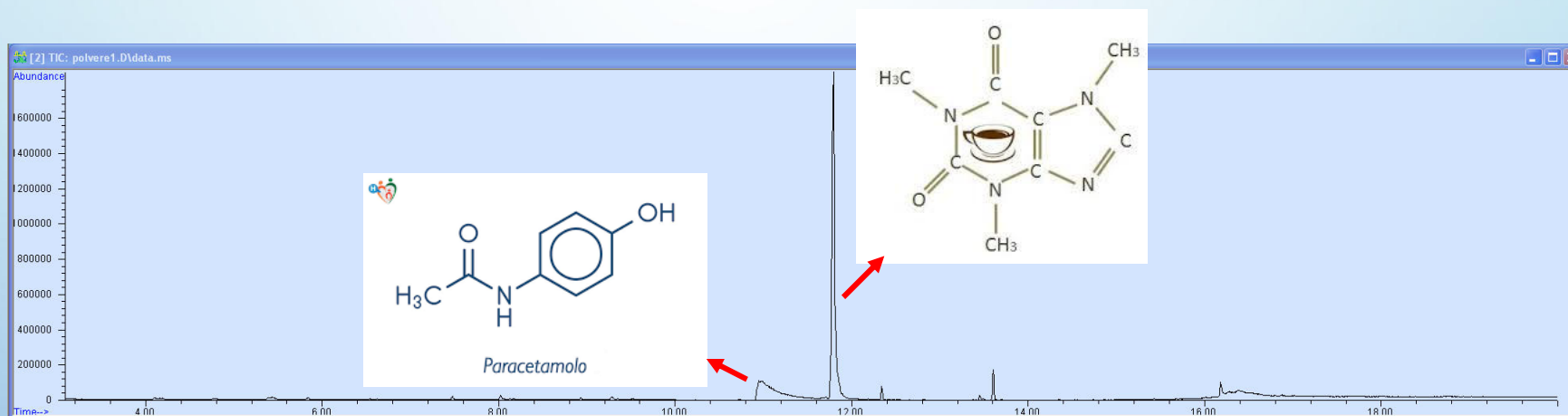
Immunological drug abuse screening (EMIT): **NEGATIVO** per  
(anfetamine, BDP, buprenofina, cannabinoidi, cocaina,  
metadone e oppiacei)

**SCREENING (GC-MS):  
NEGATIVO PER LE CLASSI NOTE DI STUPEFACENTI**



# Il caso OCFENTANIL

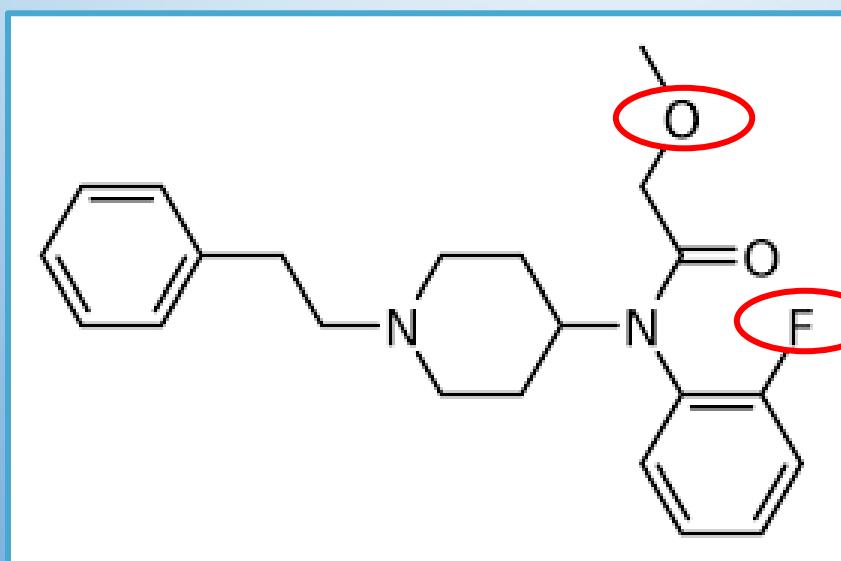
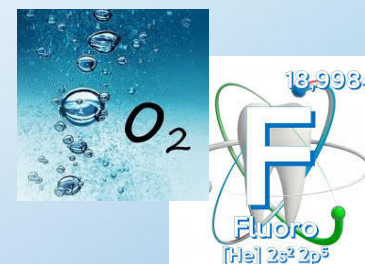
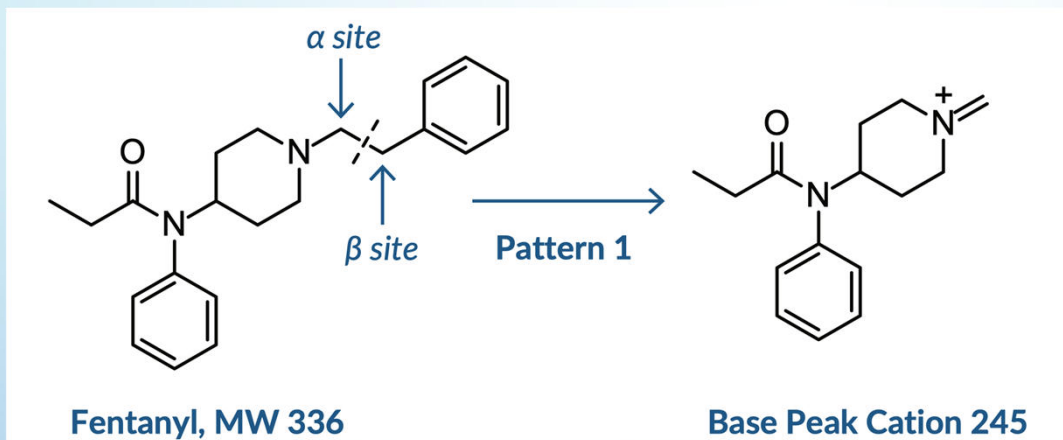
## SCREENING (GC-MS): POLVERE



Spesso associate alle NPS (fentanyls)

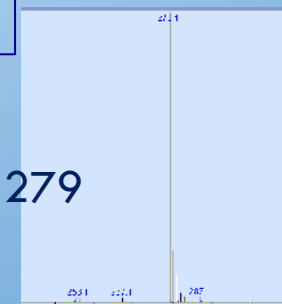


## Il caso OCFENTANIL



OCFENTANIL

m/z 279





# Il caso OCFENTANIL



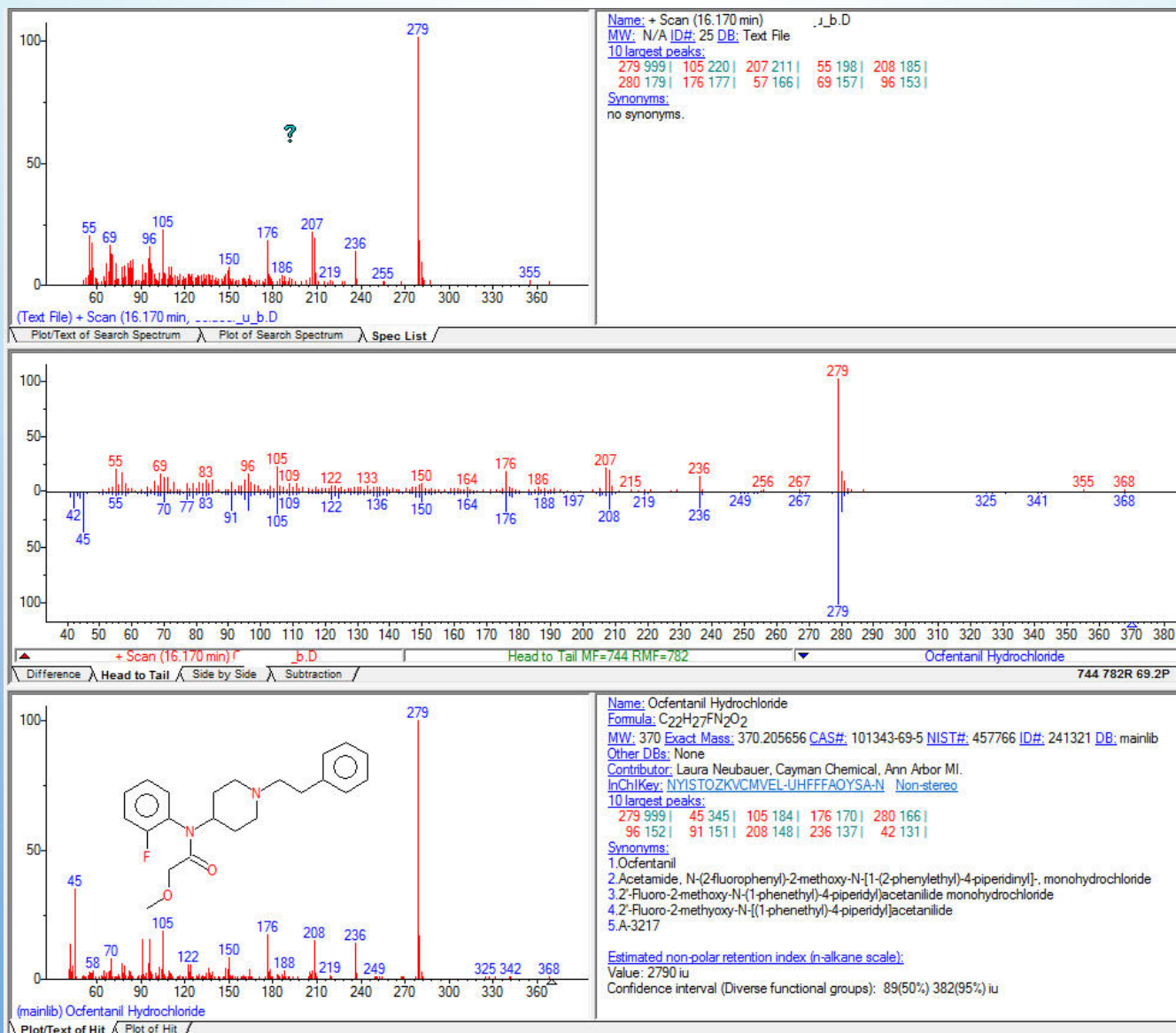
OCFENTANIL



| #  | Lib. | Match | R.Match | Prob. (%) | RI   | Syn | DBs | Name                                                                                               |
|----|------|-------|---------|-----------|------|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | M    | 744   | 782     | 69.2      | -    | 5   | 0   | Ocfentanil Hydrochloride                                                                           |
| 2  | M    | 684   | 698     | 12.3      | -    | 0   | 0   | 2-Methyl-4-methylsulfanyl-3-aza-spiro[5.5]undeca-1,4-diene-1,5-dicarboxylic acid 5-amide 1...      |
| 3  | M    | 637   | 662     | 2.56      | -    | 1   | 0   | 6-Amino-2-phenyl-4-thiophen-2-yl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile           |
| 4  | M    | 630   | 676     | 1.96      | -    | 1   | 0   | Cyclopropaneoctanoic acid, 2-octyl-, methyl ester, trans-                                          |
| 5  | M    | 623   | 638     | 1.50      | -    | 0   | 0   | 10-(4-Allylamino-6-chloro-[1,3,5]triazin-2-yl)-2,10-diaza-tricyclo[6.3.1.02,7]dodeca-4,6-dien-3... |
| 6  | R    | 616   | 633     | 1.15      | -    | 17  | 4   | Probucol                                                                                           |
| 7  | R    | 615   | 634     | 1.11      | -    | 3   | 4   | Isopropyl linoleate                                                                                |
| 8  | M    | 604   | 662     | 0.76      | 3... | 6   | 1   | Phytol linoleate                                                                                   |
| 9  | M    | 604   | 615     | 0.76      | -    | 2   | 0   | 4H-Imidazol-4-one, 2-ethoxy-3-ethyl-3,5-dihydro-5,5-diphenyl-                                      |
| 10 | M    | 587   | 595     | 0.41      | -    | 0   | 0   | (-)-Isolongifolol, bromomethyl dimethylsilyl ether                                                 |
| 11 | M    | 585   | 623     | 0.38      | -    | 0   | 0   | Propanamide, N-[3-amino-4-(methoxymethyl)-6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl]-                      |
| 12 | M    | 585   | 596     | 0.38      | -    | 2   | 0   | 6-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone, TBDMS derivative                       |
| 13 | M    | 584   | 653     | 1.11      | -    | 3   | 4   | Isopropyl linoleate                                                                                |
| 14 | M    | 584   | 617     | 0.36      | -    | 1   | 0   | 2,2-Bis(4-amino-3-chlorophenyl)butane                                                              |
| 15 | M    | 582   | 633     | 0.33      | -    | 0   | 0   | iso-Propyl 9-cis-, 11-trans-, octadecadienoate                                                     |
| 16 | M    | 580   | 607     | 0.31      | 1... | 2   | 0   | (-)-Isolongifolol, TBDMS derivative                                                                |
| 17 | M    | 580   | 606     | 0.31      | -    | 3   | 0   | 18,19-Secoyohimban-19-oic acid, 16,17,20,21-tetrahydro-16-(hydroxymethyl)-, methyl es...           |
| 18 | M    | 579   | 599     | 0.30      | -    | 1   | 1   | 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, octyl ester                                                      |
| 19 | M    | 576   | 599     | 0.26      | -    | 0   | 0   | (-)-Isolongifolol, benzyl dimethylsilyl ether                                                      |
| 20 | M    | 574   | 580     | 0.24      | -    | 1   | 0   | Cycloheximide, acetoxy-                                                                            |
| 21 | M    | 573   | 667     | 0.23      | -    | 0   | 0   | 2-(Ethylamino)-7-(thiophen-3-yl)-4H,6H,7H-[1,3]thiazolo[4,5-b]pyridin-5-one                        |
| 22 | M    | 572   | 685     | 0.22      | 1... | 0   | 0   | Silane, diethylisohexyloxy(2-phenylethoxy)-                                                        |
| 23 | M    | 567   | 570     | 0.18      | -    | 0   | 0   | Ethyl 18-nonadecenoate                                                                             |

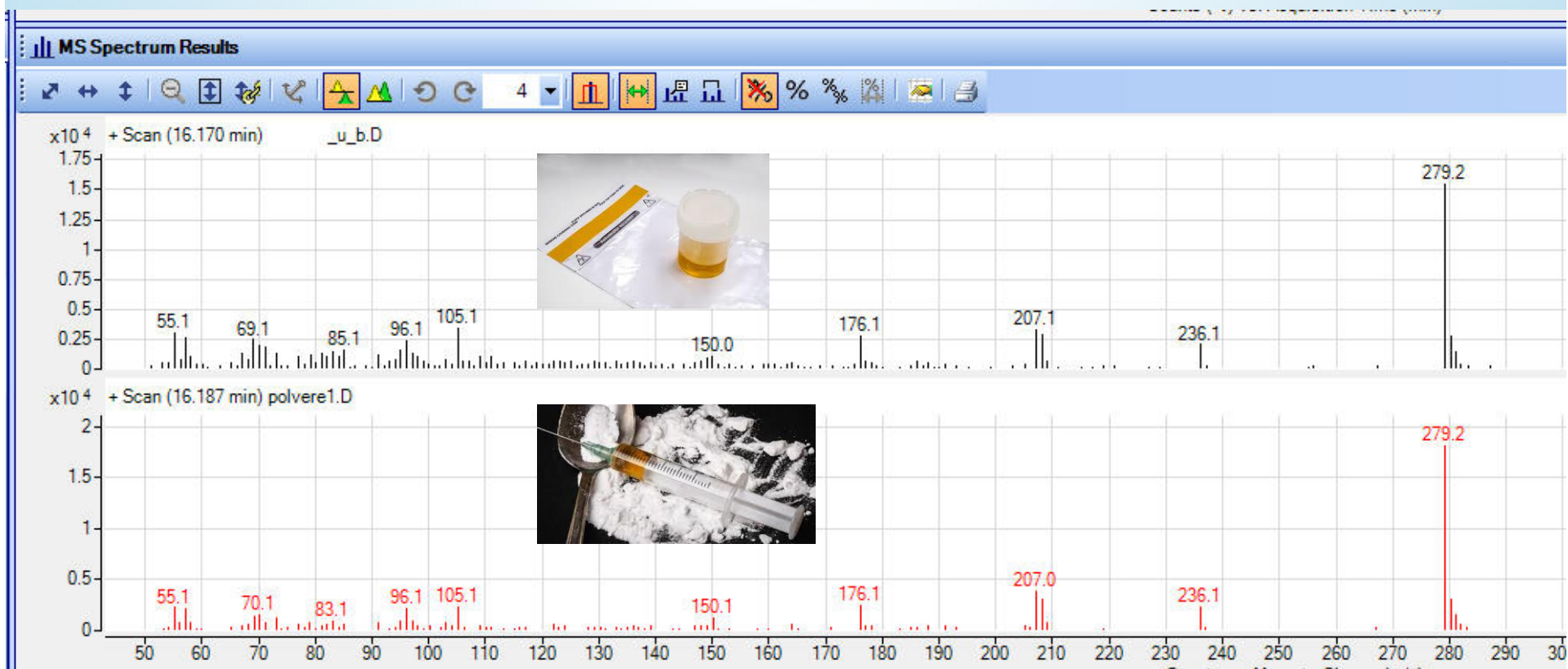
Names Structures InLib = -385, Hit L

Lib. Search Other Search Names Compare Librarian MSMS



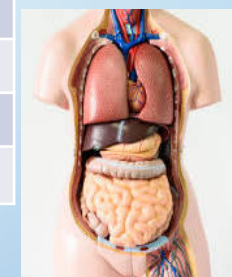
## Il caso OCFENTANIL

# POLVERE VS URINE



## II caso OCFENTANIL

|                      | OcF        | OcF<br>(Coopman) | average of values of<br>lethal fentanyl-related<br>intoxication |
|----------------------|------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Femoral blood</b> | 36.4 ng/mL | 15.3 ng/mL       | 8.3 ng/mL (3.00 – 28.0)                                         |
| <b>Cardiac blood</b> | 49.8 ng/mL | 23.3 ng/mL       | /                                                               |
| <b>Urine</b>         | 67.9 ng/mL | 6.00 ng/mL       | 28.0 ng/mL (5.00 – 93.0)                                        |
| <b>Bile</b>          | 365 ng/mL  | 13.7 ng/mL       | /                                                               |
| <b>Brain</b>         | 72.0 ng/g  | 37.9 ng/g        | 20.0 ng/mL (9.20 – 30.0)                                        |
| <b>Liver</b>         | 106 ng/g   | 31.2 ng/g        | 37.0 ng/mL (5.90 – 78.0)                                        |
| <b>Kidney</b>        | 75.5 ng/g  | 51.2 ng/g        | 18.0 ng/mL (6.10 – 42.0)                                        |
| <b>Lung</b>          | 108 ng/g   | /                | /                                                               |



Contents lists available at ScienceDirect

Forensic Science International

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/forensic](http://www.elsevier.com/locate/forensic)

Ocfentanil overdose fatality in the recreational drug scene

Vera Coopman<sup>a</sup>, Jan Cordonnier<sup>a,\*</sup>, Marc De Leeuw<sup>b,c</sup>, Vincent Cirimele<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Eurofins Forensics Belgium, Lieven Bauwenstraat 6, 8200 Brugge, Belgium

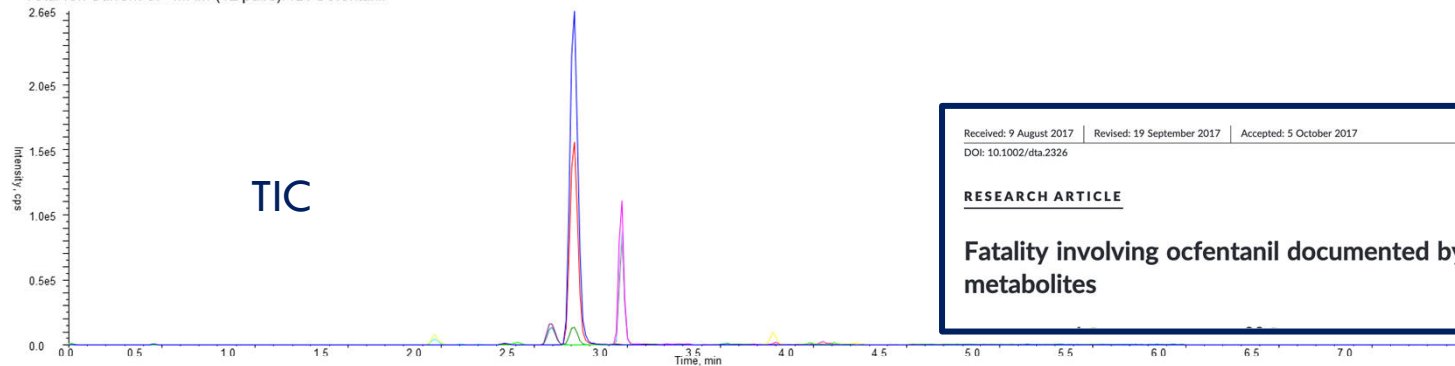
<sup>b</sup> Emergency Department, Algemeen Stedelijk Ziekenhuis, Merestraat 80, 9300 Aalst, Belgium



Total Ion Current of +MRM (12 pairs): ID: Ocfentanil

Max. 2.6e5 cps.

A



Received: 9 August 2017 | Revised: 19 September 2017 | Accepted: 5 October 2017  
DOI: 10.1002/dta.2326

RESEARCH ARTICLE

Fatality involving ocfentanil documented by identification of metabolites

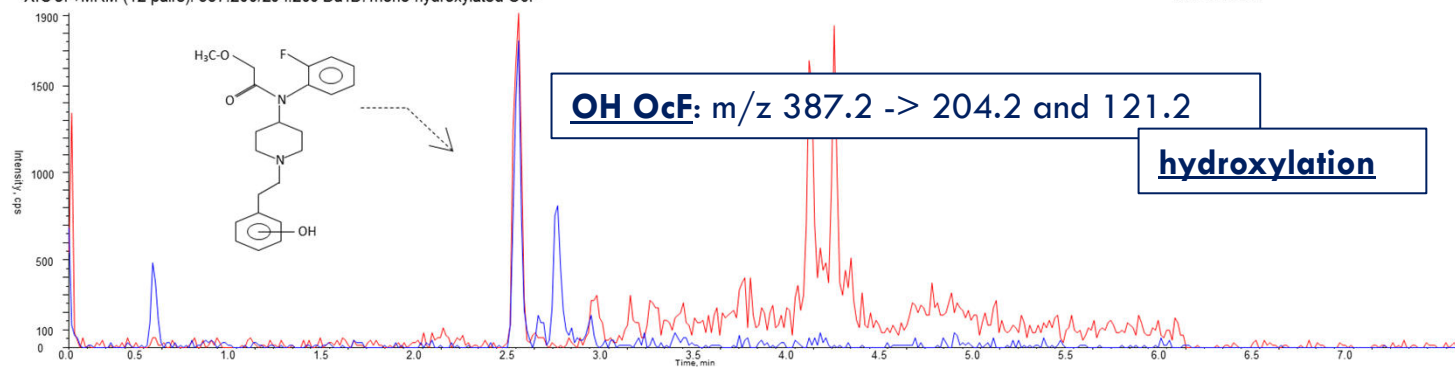
WILEY



XIC of +MRM (12 pairs): 387.200/204.200 Da ID: mono-hydroxylated OcF

Max. 1757.0 cps.

B



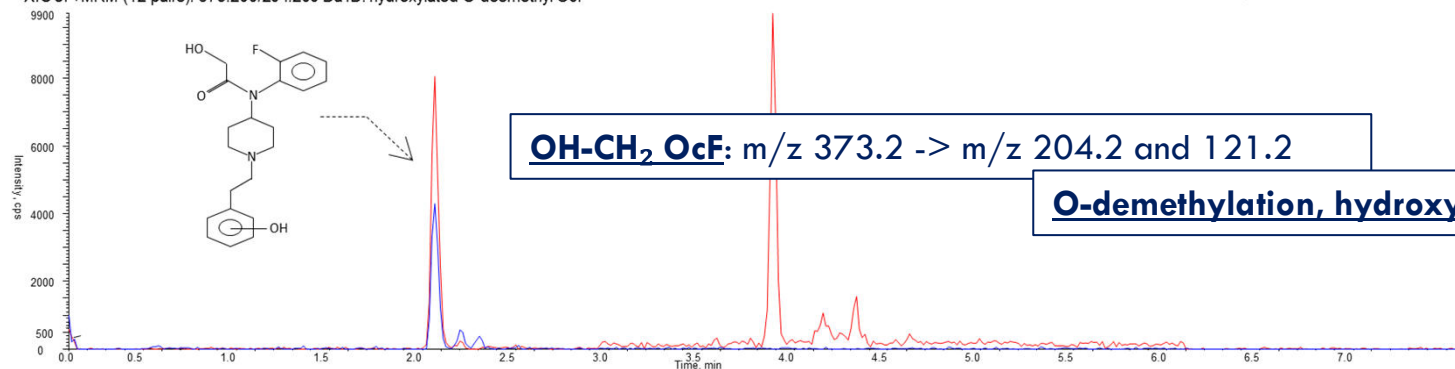
**OH OcF:** m/z 387.2 -> 204.2 and 121.2

**hydroxylation**

XIC of +MRM (12 pairs): 373.200/204.200 Da ID: hydroxylated O-desmethyl OcF

Max. 4286.0 cps.

C



**OH-CH<sub>2</sub> OcF:** m/z 373.2 -> m/z 204.2 and 121.2

**O-demethylation, hydroxylation**

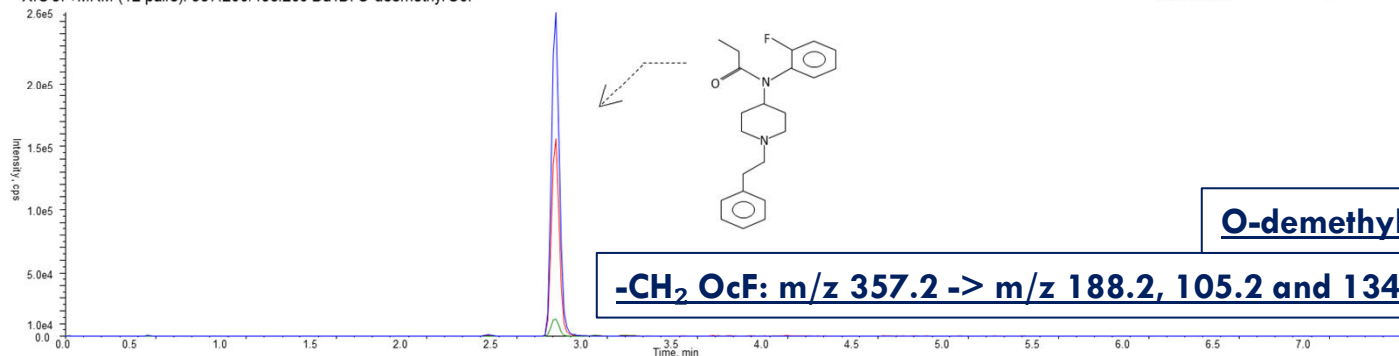
# OCF PROFILE IN POST-MORTEM FLUIDS AND TISSUES



XIC of +MRM (12 pairs): 357.200/188.200 Da ID: O-desmethyl OcF

Max: 2.6e5 cps.

D



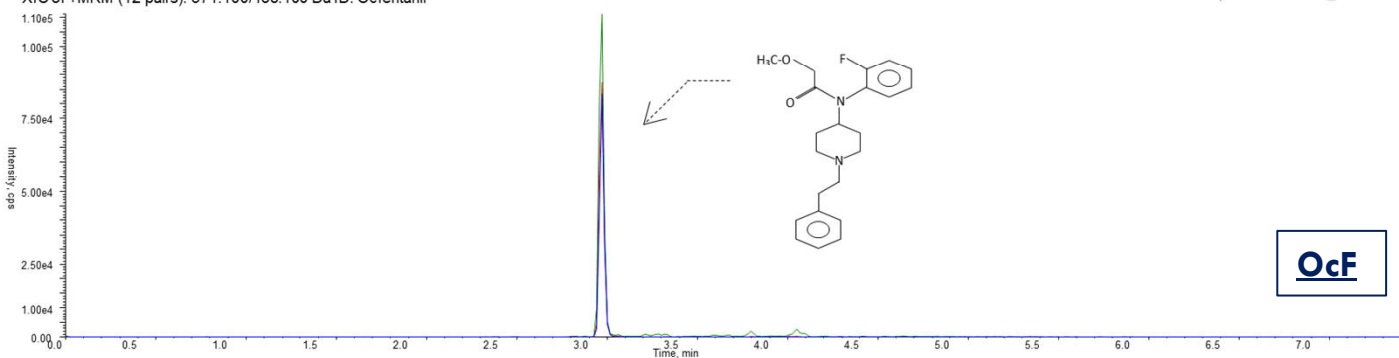
**O-desmethylation**

**-CH<sub>2</sub> OcF: m/z 357.2 -> m/z 188.2, 105.2 and 134.2**

XIC of +MRM (12 pairs): 371.100/188.100 Da ID: OcFentanil

Max: 8.3e4 cps.

E

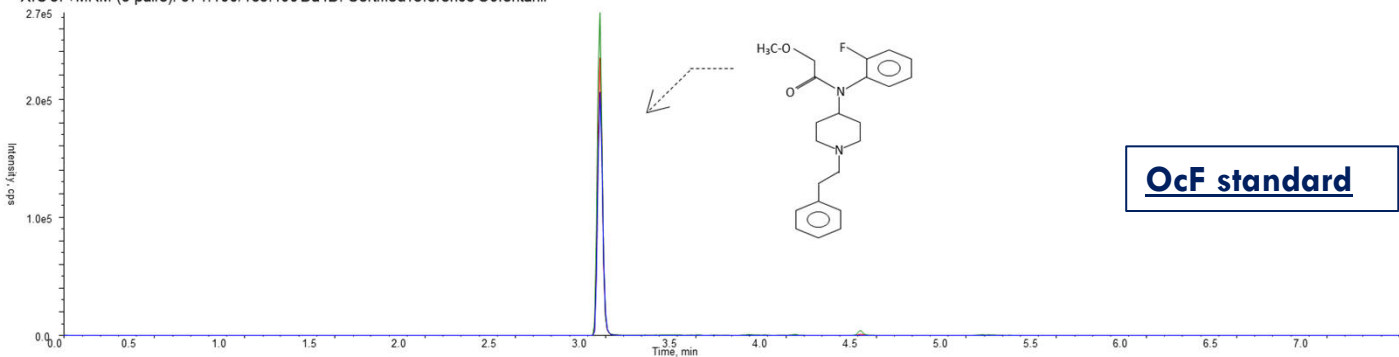


**OcF**

XIC of +MRM (8 pairs): 371.100/188.100 Da ID: Certified reference OcFentanil

Max: 2.1e5 cps.

F



**OcF standard**

# Il caso OCFENTANIL

✓ Primo caso di morte correlata a OcF in Italia



European Monitoring Centre  
for Drugs and Drug Addiction

## DRUG TESTING AND ANALYSIS

CORRESPONDENCE CASE REPORT |  [Free Access](#) |

### An ocfentanil-related death case: UHPLC-MS/MS analysis of the drug

Sara Casati, Mauro Minoli, Ilaria Angeli, Alessandro Ravelli, Graziano Domenico Luigi Crudele, Marica Orioli✉

First published: 09 August 2018 | <https://doi.org/10.1002/dta.2473>



159

L'EMERGENZA

## Prima overdose da eroina sintetica: «La droga è stata comprata in Rete»



Sono stati necessari quasi dieci mesi di analisi per arrivare alla certezza che q  
decesso, in un primo momento classificato come overdose da eroina, era in re  
a «Ocfentanil», un analgesico 200 volte più potente della morfina

di Gianni Santucci



# RollingStone

Menu

Musica

Cinema

TV

Politica

Opinioni

Vid

HOME &gt; ROLLING AFFAIRS &gt; NEWS

21 SETTEMBRE 2018 10:44

## Che cos'è l'ocfentanil, l'eroina killer fatta in laboratorio

Per la prima volta sul nostro territorio un uomo è morto per overdose causata da un derivato del fentanil, un oppioide sintetico che da anni fa stragi negli Stati Uniti. Abbiamo intervistato la prof.ssa Marica Orioli, uno dei ricercatori che ha analizzato il caso.

Di ANDREA COCLITE



# IL GIORNO M

CRONACA

SPORT

COSA FARE

EDIZIONI

FORMIGONI

ALBERTO RIZZOLI

E

HOME &gt; MILANO &gt; CRONACA

## Super-eroina dagli Usa, gli esperti: "Così l'abbiamo trovata"

Milano, dopo il primo morto per overdose in campo il laboratorio della Statale

di SIMONA BALLATORE E NICOLA PALMA

Ultimo aggiornamento il 15 settembre 2018 alle 07:15

[Articolo /](#) Eroina sintetica dagli Usa: a Milano la prima vittima in Italia. "Forse altri casi"

[Articolo /](#) Overdose da eroina sintetica, a Milano il primo morto in Italia

Cronaca

Home

Politica

Economia

Sport

Spettacoli

Tecnologia

Moto

## Milano, primo morto per eroina sintetica in Italia

*Il Sistema nazionale di Allerta sulle droghe ha comunicato oggi il decesso, avvenuto nel 2017, di un uomo di 39 anni per aver assunto "ocfentanil" venduto come eroina*

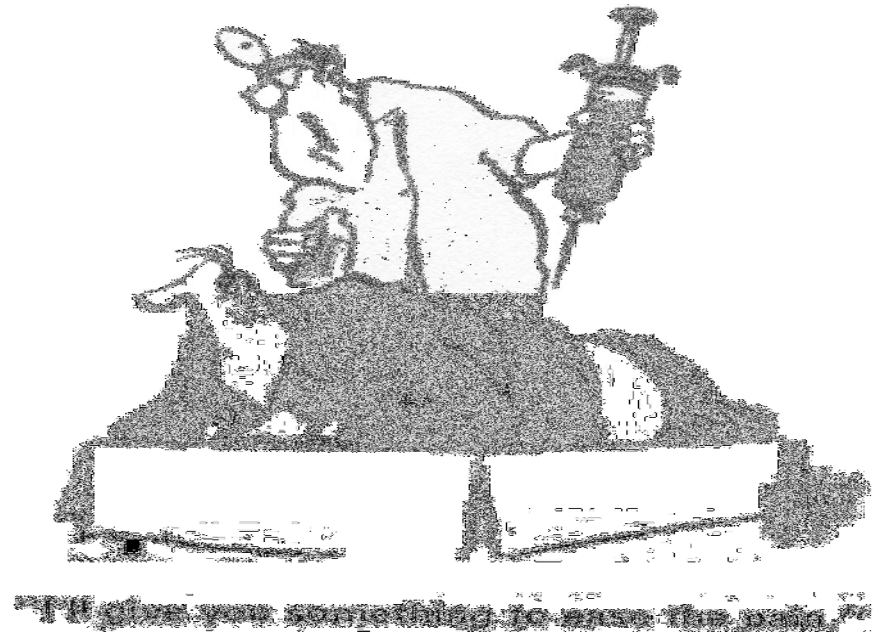
di VALENTINA AVON



# Conclusioni

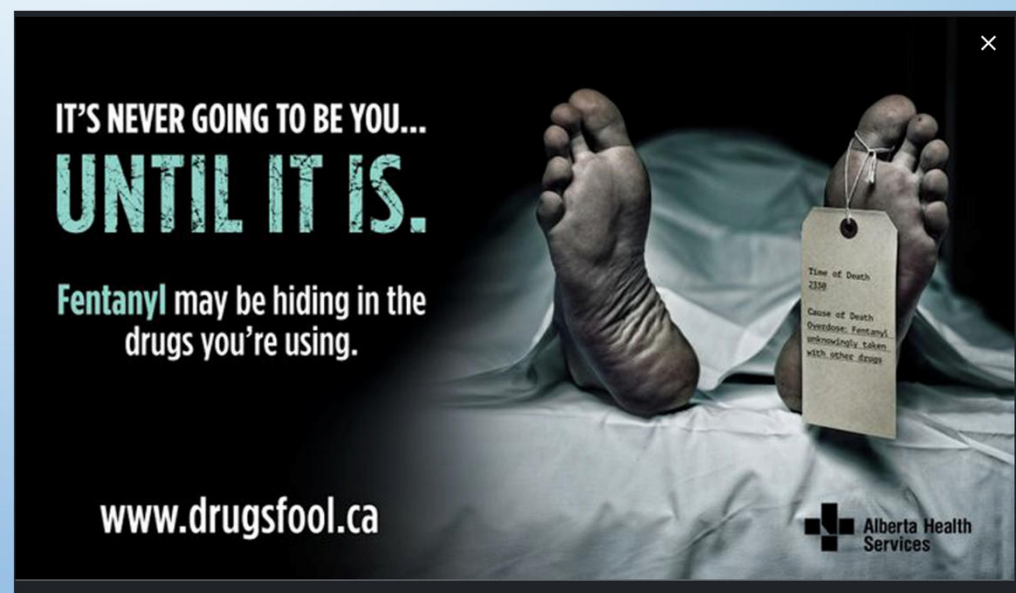
- ✓ Fra i tossicodipendenti coinvolti in un percorso di disintossicazione, che iniziarono ad abusare anche di oppioidi alla fine degli anni 60, l'80% iniziò con l'eroina.
- ✓ Ma di quelli che iniziarono ad abusarne negli anni 2000, il 75% riportò di averne fatto uso per la prima volta tramite prescrizione medica

(Cicero 2014)



# Conclusioni

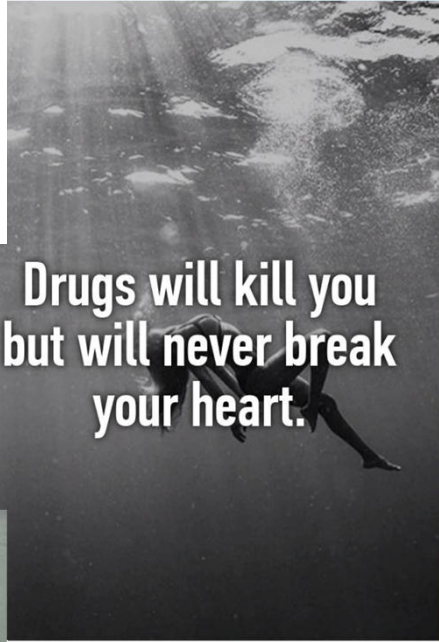
- ✓ FENTANIL di difficile determinazione nelle matrici biologiche per le piccole quantità in cui è presente
- ✓ Nuove entità molecolari ogni settimana



Grazie!

Someday there'll be a cure for pain  
That's the day I throw my drugs away

Morphine, «Cure fo pain»



Drugs will kill you  
but will never break  
your heart.

