

U.L.S.S. 16 PADOVA – S.S.D. SANITÀ PENITENZIARIA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

“TRASFORMAZIONI NELLE DIPENDENZE. Le
necessità della clinica e il futuro dei servizi.”

Palermo, 20 ottobre 2016

FeDerSerD

FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

**Esistono ancora le
«Nuove Droghe»?**



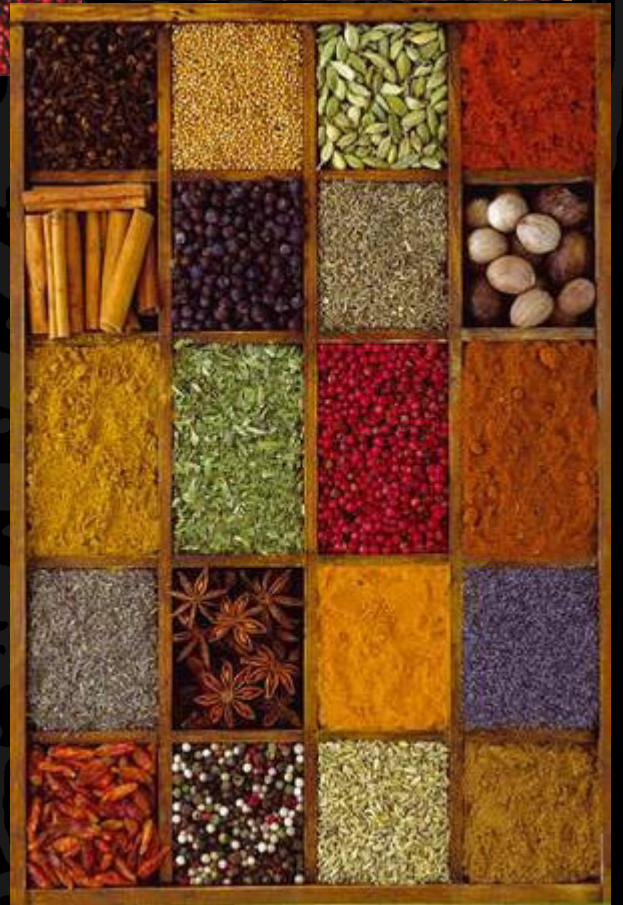
Giordano B. Padovan

Dipartimento di Neuroscienze UniPd – ULSS16 – ISHM



IL NOME SFUGGENTE: **DROGHE**



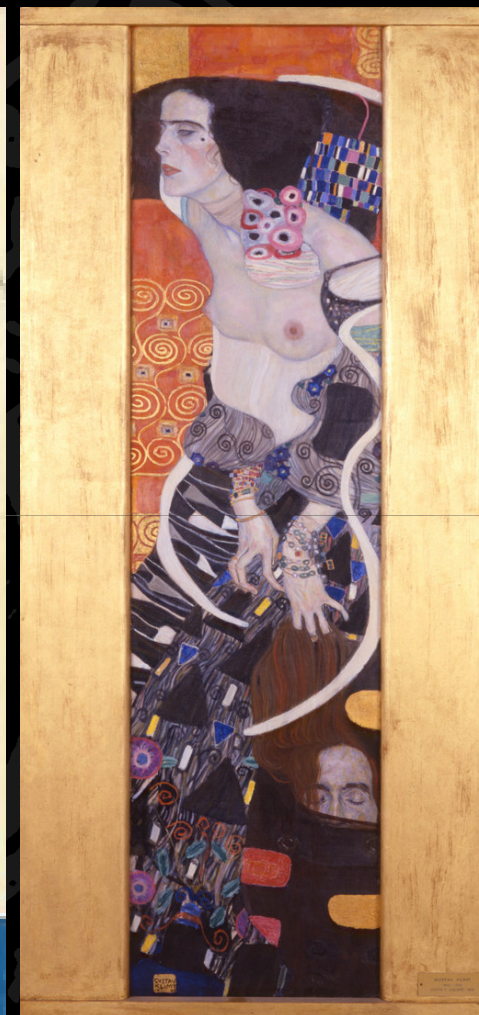
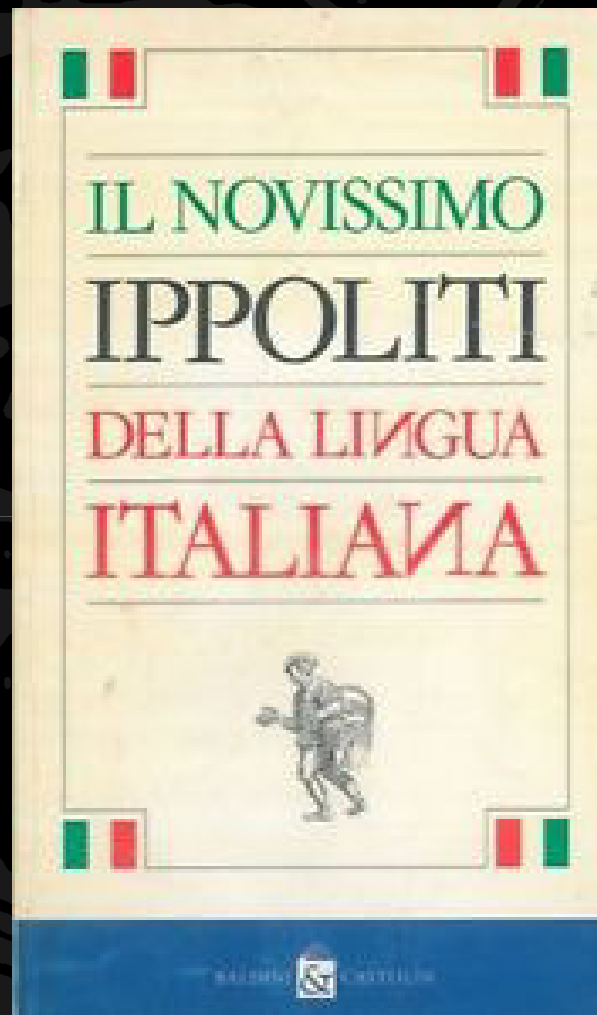
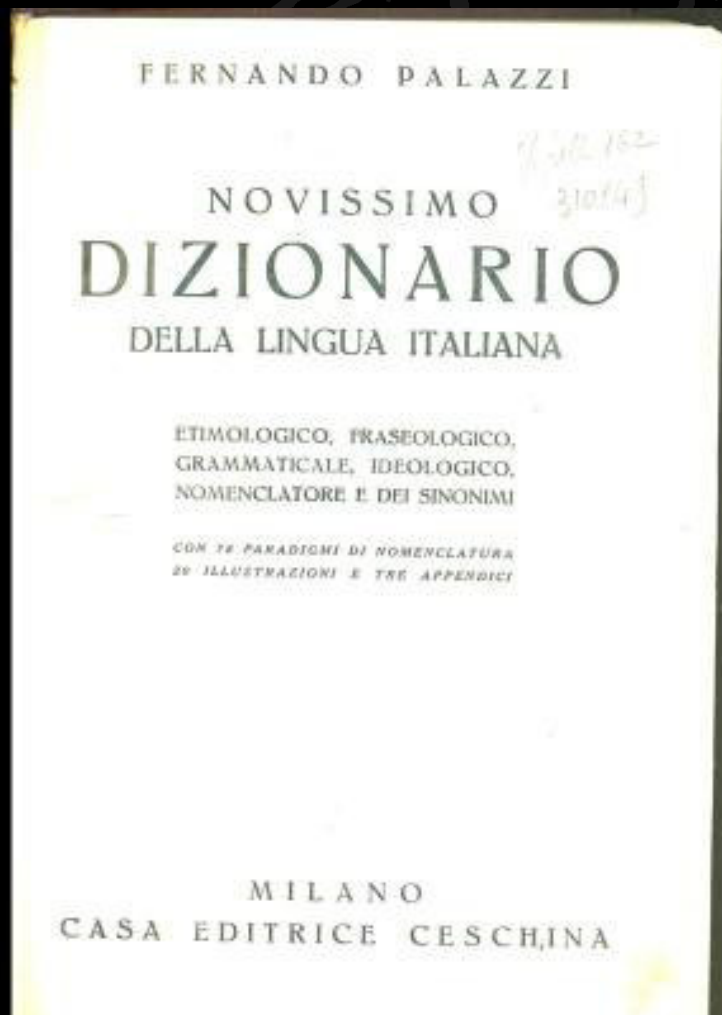




dròga s. f. [dall'oland.
droog «secco, cosa secca»].



IL NOME RAPIDAMENTE OBSOLEScente: **NUOVE**



Gustav Klimt, *Giuditta II (o Salomè)*, 1906, *Olio su tela*, Ca' Pesaro, Venezia.



IL NOME RAPIDAMENTE OBSOLEScente: **NUOVE**



Francesco Guardi, *La Laguna dalle Fondamenta Nove*, 1759, Olio su tela, collezione privata.



SIAMO IN GRADO DI DARNE UNA **DEFINIZIONE**? *Τι ἐστί?*



τι ἐστί?

È molto difficile dare una definizione condivisa, anzi pochi hanno provato a darne esplicitamente una più o meno precisa.

Autore ignoto, Socrate di Villa Quintili, I sec. d.C., Marmo (copia romana), Musei Vaticani.



Dicansi nuove droghe:

- ogni sostanza capace di dare dipendenza scoperta dopo la 2^a guerra mondiale;
↑ E.g. l'amfetamina è del 1887, largamente diffusa tra le SS.
- ogni sostanza d'abuso diffusasi dopo il mio 6^o anno di medicina;
↑ Opinione apparentemente un po' egocentrica se non pigra.
- ogni sostanza avente un'azione diretta sul SNC scoperta da meno di 10 anni;
↑ ?
- ogni sostanza psicoattiva *paralegale*;
↑ Smart Drugs!
- ogni sostanza psicotropa che compare (o ricompare) in un certo momento, in un dato luogo, presso una determinata popolazione o sottopopolazione. ↑ ?



Ma ci sono caratteristiche
intrinseche (~farmacodinamiche)
comuni a tutte le *nuove droghe*?



- Psicolettici o Depressori o *“Downers”*
- Psicoanalettici o Stimolanti o *“Uppers”*
- Psicodislettici o Psicoticomimetici o «Allucinogeni» (*Trips*)



NUOVE DROGHE: la neurobiologia «classica» funziona?

Functionally...

Dopamine D2 Receptors are Decreased by Addiction



Cocaine



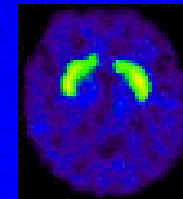
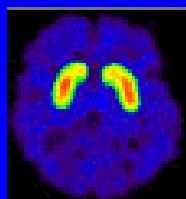
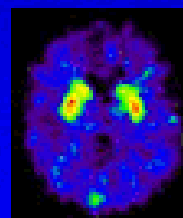
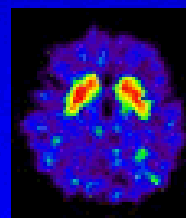
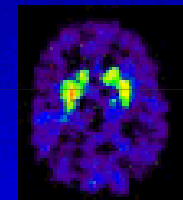
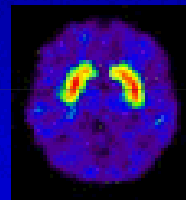
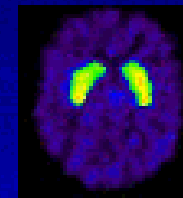
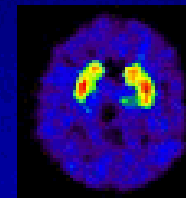
Meth



Alcohol

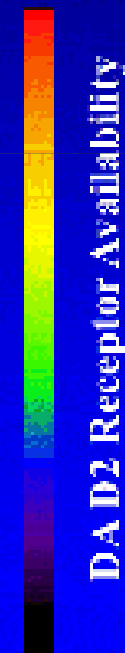


Heroin



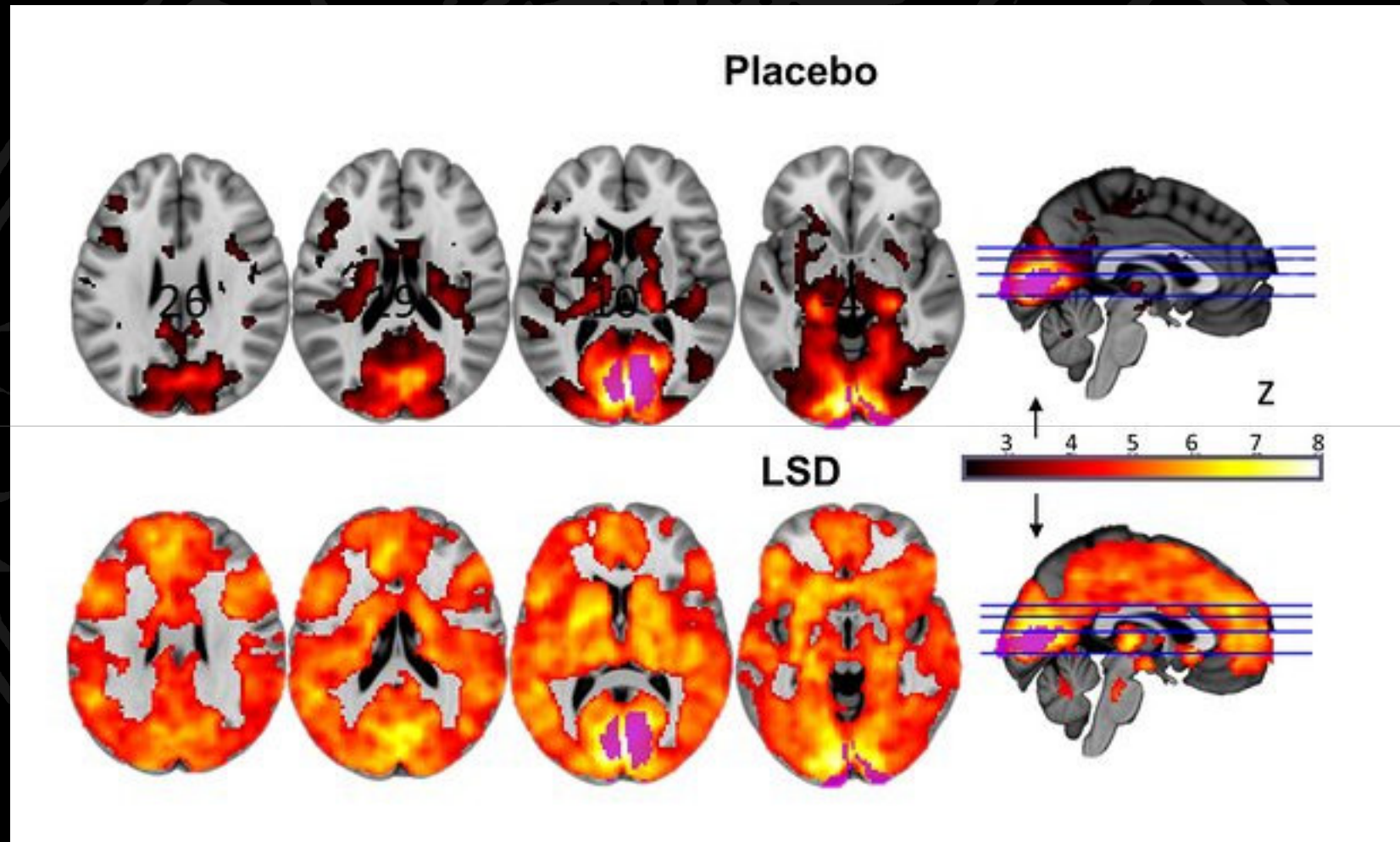
Control

Addicted





NUOVE DROGHE: la neurobiologia «classica» funziona?





NUOVE DROGHE: la neurobiologia «classica» funziona?

E gli «psiconauti»?

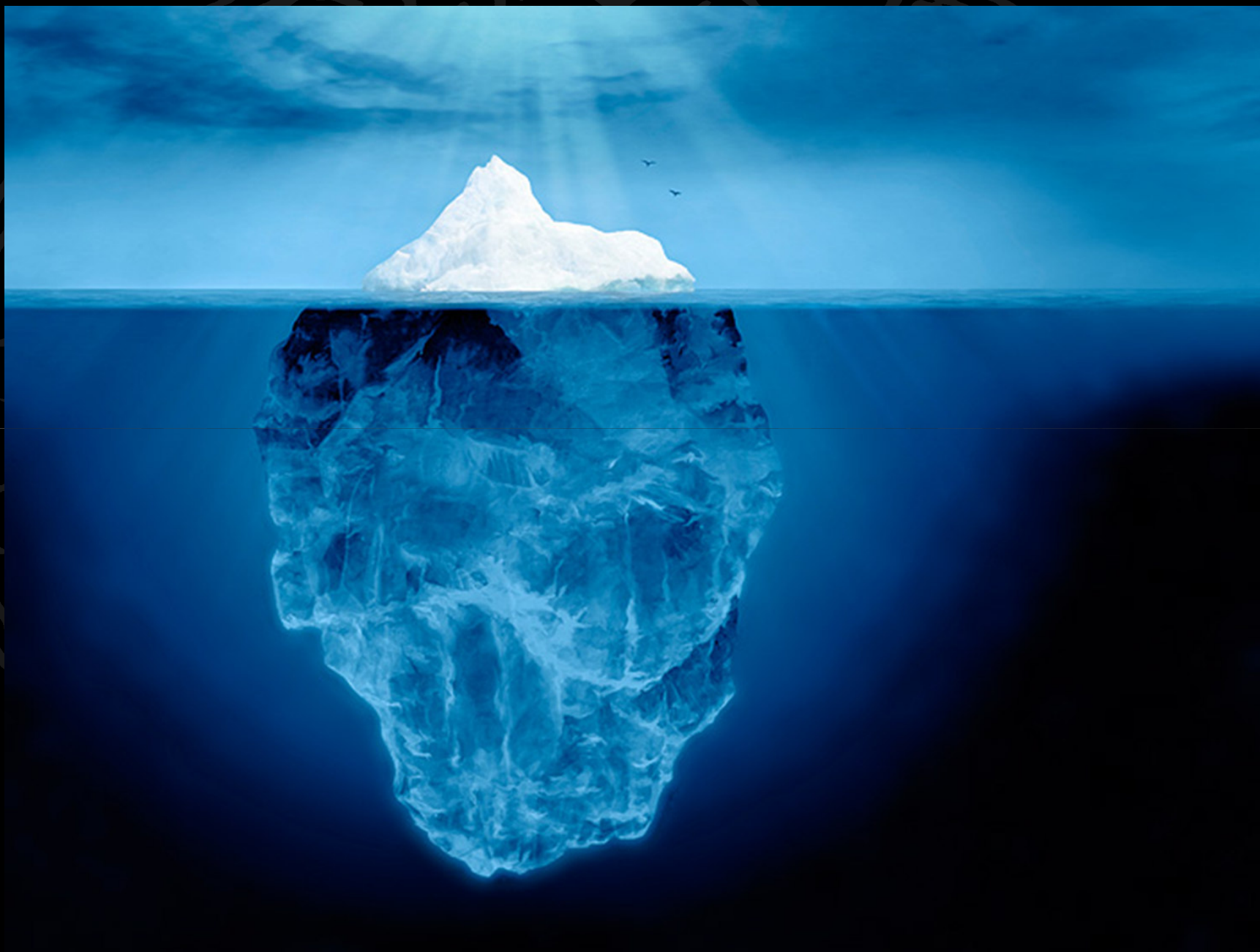
- sono *licheni* che preparano la nuova *narcosfera*, che può poi diventare di massa;
- a volte (raramente) si lesionano o muoiono;
- a volte (rarissimamente) vengono arrestati.

E gli «psiconauti»?

Non siamo minimamente in grado di quantificare seriamente il fenomeno.

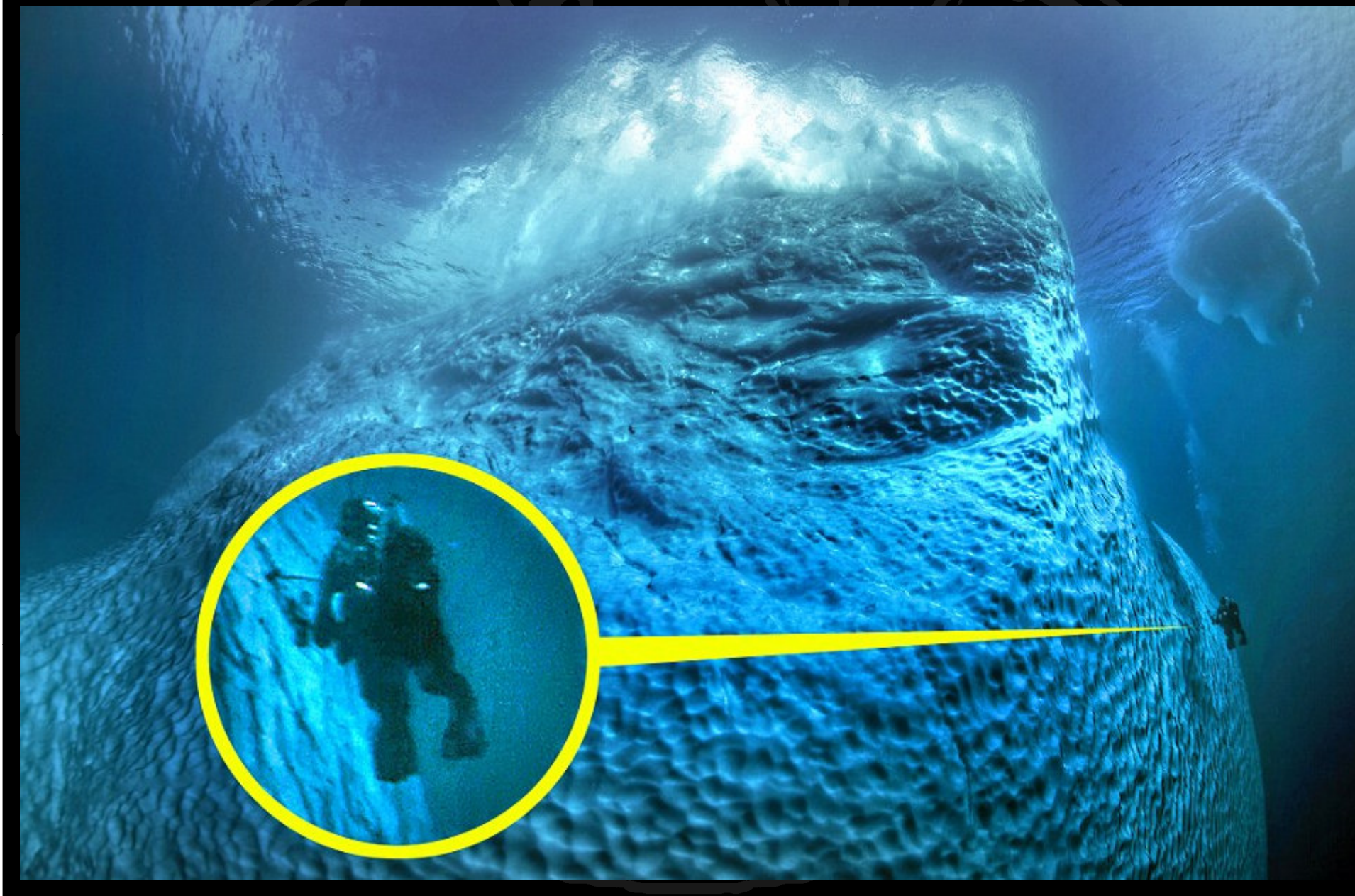


NUOVE DROGHE: la neurobiologia «classica» funziona?



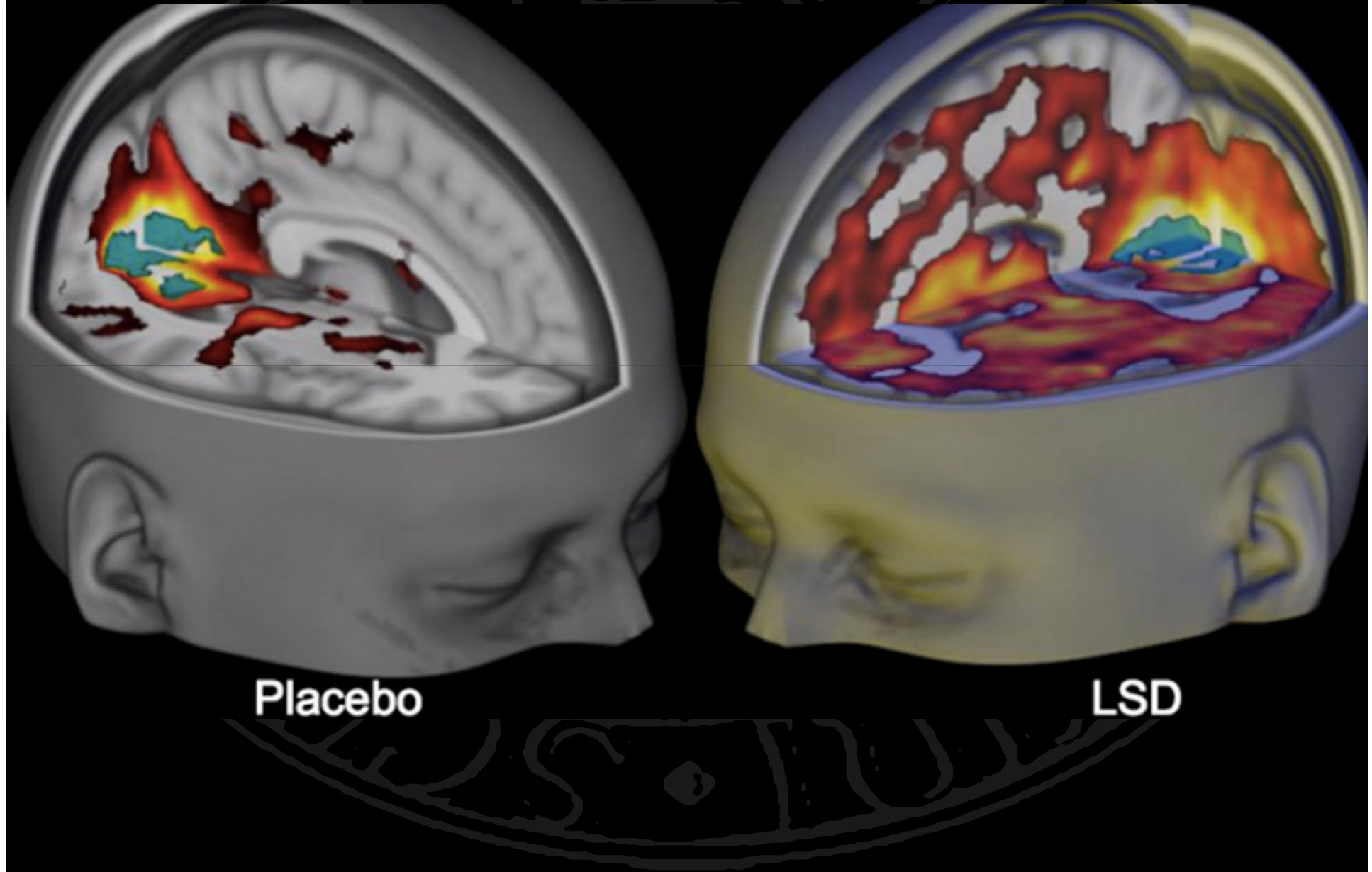


NUOVE DROGHE: la neurobiologia «classica» funziona?





NUOVE DROGHE: la neurobiologia «classica» funziona?





Psicolettici o Depressori o “*Downers*”

- Ipnotici e Ansiolitici: e.g. BDZ a emivita breve-ultrabreve, barbiturici...
- Neurolettici: e.g. antipsicotici da «*landing*», alcaloidi della Ruwolfia ed altri antipsicotici vegetali – *rituali*.
- Narcotici: spt. Oppioidi (+ *solventi inalanti*).
- Stabilizzatori timici: e.g. Litio, «nuovi» antiepilettici.



Psicoanalettici o Stimolanti o “*Uppers*”

- Antidepressivi (e.g. imipramina) *vs.* Eccitanti (e.g. caffeina)?
- ***Di sintesi***: amfetamine, metamfetamine, MDMA (+ MDA e MDxx), efedrina, mefedrone, MDPV (metilenediossiprovalerone, NARI), fenitelamino-simili ed altri (pseudo)precursori della dopamina (e.g. PPA → norefedrina, Propalin)...
- ***Vegetali*** (*fitoantiparassitari*): nicotina, cocaina, caffeina (+ teobromina?), *jimma* + catamine ed altri derivati del *qāt* (*Catha edulis*) e catinoni sintetici...



Psicodislettici o Psicoticomimetici o «Allucinogeni» (*Trip*)

- Psichedelici
- Dissociativi
- Delirio geni (Anticolinergici)

TUTTI



Sostanze Psichedeliche:

- Serotoninergici classici (*5-HT_{2A} agonisti*): spt. triptamine alchilate (e.g. psilocina/psilocibina, DMT), fenetilamine alcossilate (e.g. mescalina, 2 C-B), lisergamidi (ex “ergoline”, e.g. LSD, LSA);
- Empatogeni-Entactogeni (*rilasciatori di serotonina*): e.g. MDxx (spt. MDEA);
- Cannabinoidi (*CB-1 e/o CB-2 agonisti*): e.g. THC, *cannabidiolo*(??), nabilone, acido ajulemico, serie JWHx (Huffman), serie UH-x (Israele), serie CP-x (Pfizer), serie AM (Makriyannis) e (moltissimi) altri sintetici.



Dissociativi:

- Tipici (NMDA antagonisti): e.g. ketamina, fenciclidine (e.g. PCP), destrometorfano (DXM [$\rightarrow$ CYP 2D6]), CHCl_3 (!), NO (!!)...
Ratio
- Atipici (κ agonisti): e.g. salvinorina A, derivati semisintetici della salvinorina B (erchinolina: $\kappa \gg \mu$, ca. 100 volte), ibogaina (sia κ agonista che NMDA antagonista)...



Deliriogeni (Anticolinergici):

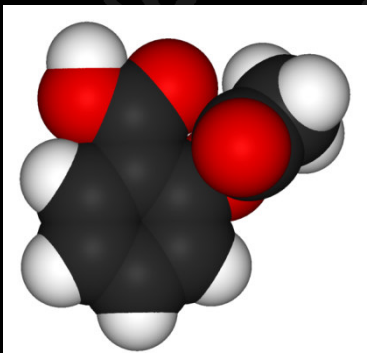
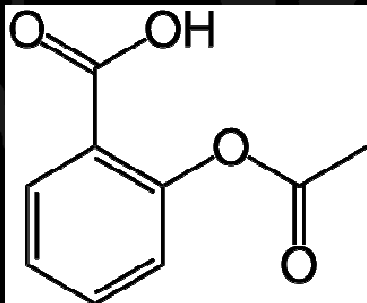
- Spt. piante «europee»: *datūra* e simili (stramonio, calle[sic!], burgmasia... → scopolamina), belladonna (→ atropina), giusquiamo (→ iosciamina), mandragora (→ tutti)...
- Farmaci: antistaminici (e.g. difenidramina [Benadryl], dimenidrinato [Dramamina]), antisettici (e.g. benzamide)...



"CHIUNQUE È STATO GIOVANE"



Herbert Bayer



Nel 1897 il chimico tedesco Felix Hoffmann sintetizzò per la prima volta l'acido acetilsalicilico presso i laboratori Bayer ad Eberfeld. Due anni dopo, nel 1899, l'ASPIRINA® fu studiata ed immessa sul mercato dal farmacologo Heinrich Dreser. Da oltre un secolo è il farmaco più venduto al mondo.



“CHIUNQUE È STATO GIOVANE”





“CHIUNQUE È STATO GIOVANE”

Piccola Biblioteca 30

Louis-Ferdinand Céline

IL DOTTOR
SEMMELWEIS

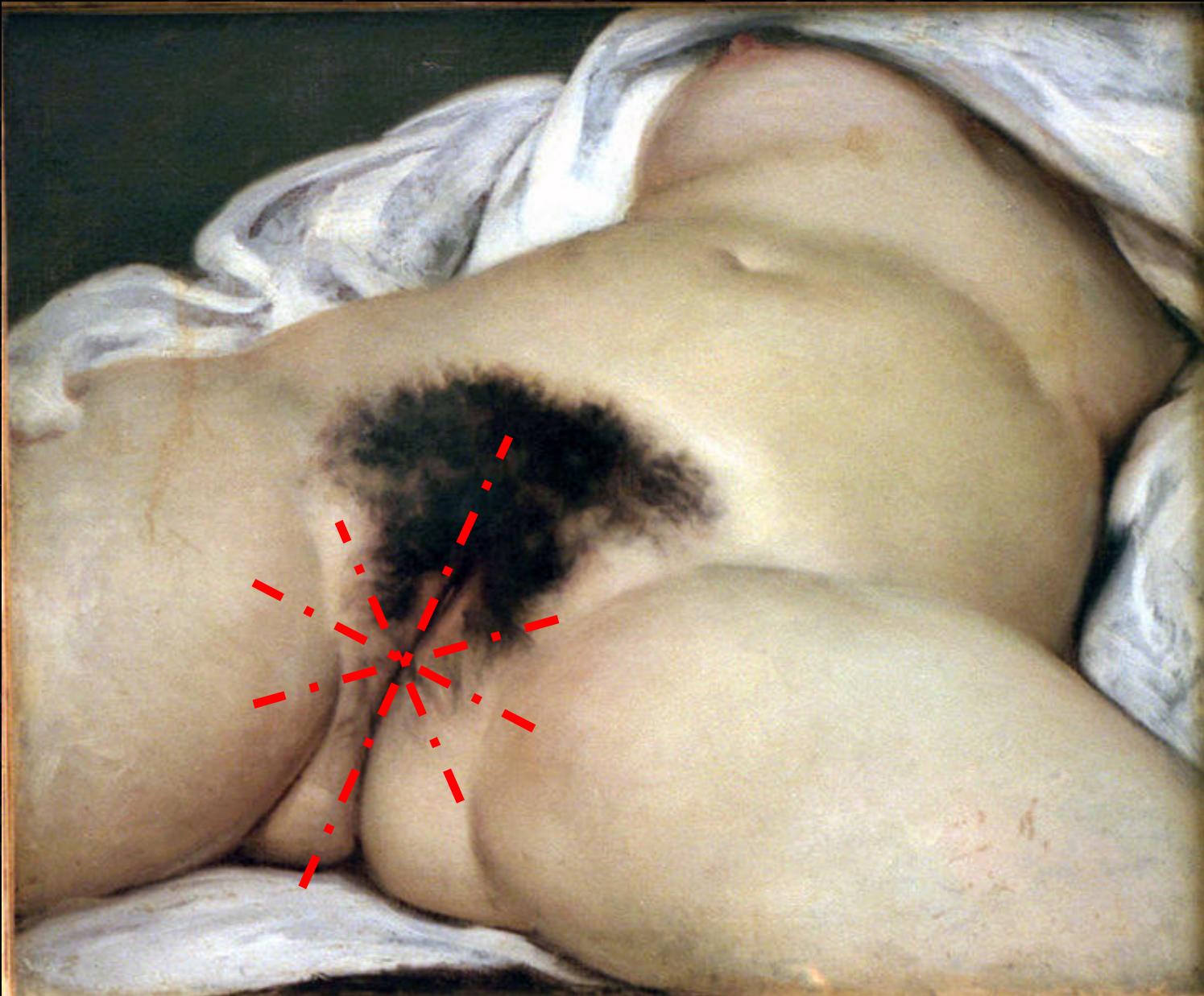


ADELPHI





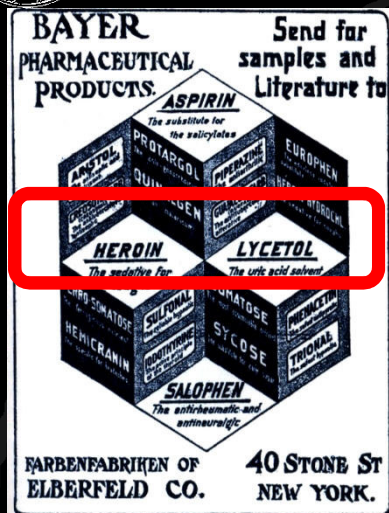
“CHIUNQUE È STATO GIOVANE”



Gustave Courbet, L'Origine du Monde, 1866, olio su tela. Museo d'Orsay, Parigi



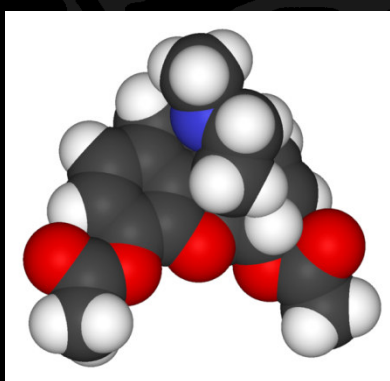
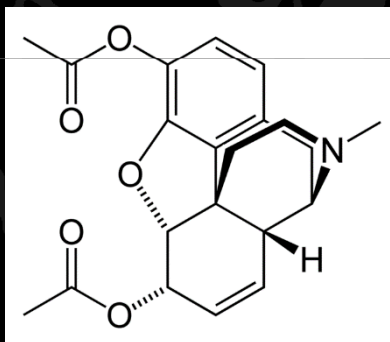
“CHIUNQUE È STATO GIOVANE”



Ma Hoffmann sintetizzò un altro ottimo farmaco per la Bayer (11 giorni dopo l'aspirina) ed è ancora molto usata anche oggi. Era considerato un oppioide potente, ma con scarso potenziale d'abuso.

Il suo nome molecolare è diacetilmorfina.

Herbert Bayer scelse il nome commerciale di “eroina”.





"CHIUNQUE È STATO GIOVANE"

BAYER
PHARMACEUTICAL
PRODUCTS.

Send for
samples and
Literature to

ASPIRIN
The substitute for the salicylates

PROTARGOL
The gold preparation

PIPERAZINE
The antispasmodic

EUROPHEN
The sedative for rheumatism

HEROIN
The sedative for coughs

LYCETOL
The uric acid solvent

SOMATOSE
The most valuable tonic

PHENACETIN
The most valuable analgesic

FERRO-SOMATOSE
The ferrous iron tonic

HEMICRANIN
The specific for headaches

SULFONAL
The reliable hypnotic

IODOTHYRINE
The potent principle of the thyroid

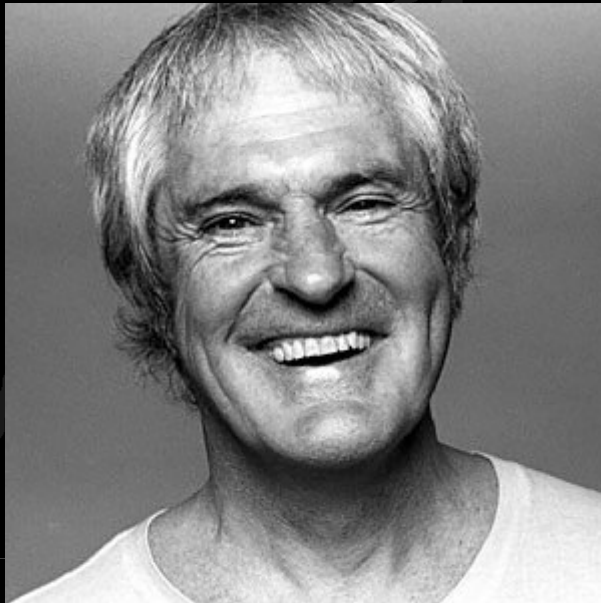
SYCOSE
The reliable for eye use

TRIONAL
The most valuable hypnotic

SALOPHEN
The antirheumatic and antineuralgic

FARBENFABRIKEN OF
ELBERFELD CO.

40 STONE ST
NEW YORK.



La Legge di Leary

L'uso (sociale) di
qualsivoglia droga è
fondamentalmente
caratterizzato da tre
elementi:

1. Dose

2. Set

3. Setting



1. Dose



Dose
venenum
facit



2. Set



L'atteggiamento interno della
persona ($\approx$ **aspettative** +
desideri + **paure**)



3. Setting (spt. per allucinogeni/psichedelici,
empatogeni/entactogeni...)



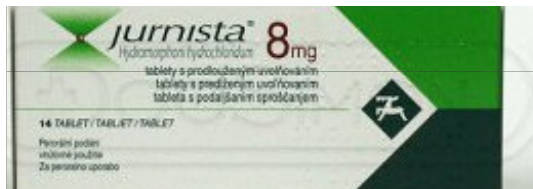
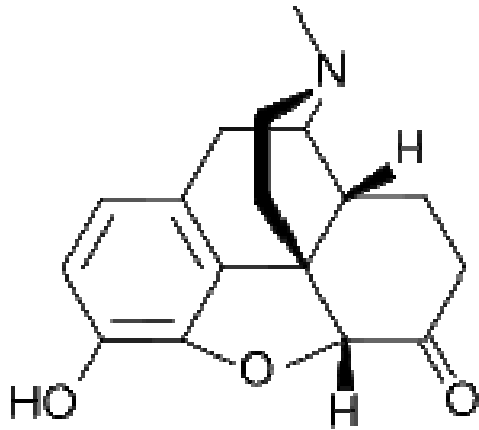


Tipologie merceologiche principali presenti in Europa

- **bianca** (cloridrato) la più pura (ca. 99.5%). A.k.a *Elephant, thailandese, neve, superwhite, yuppies' rest...*
- **rosa** (cloridrato) pura al 97-98%. A.k.a (*Indian o Penang*) *Pink, malesiana, China White...*
- **brown sugar** (eroina base + caffeina), meno pura, facile da fumare su fogli di alluminio. Meno usata di un tempo.
- **cobret** (eroina + additivi [colloidal]), scaldata su di un foglio di alluminio con una fiamma prima fonde e poi vaporizza. Generalmente con >10-15% di impurità. Semplicissima da usare. Estremamente economica. A Padova viene meno di 10 €/dose. A.k.a. *Merda*.



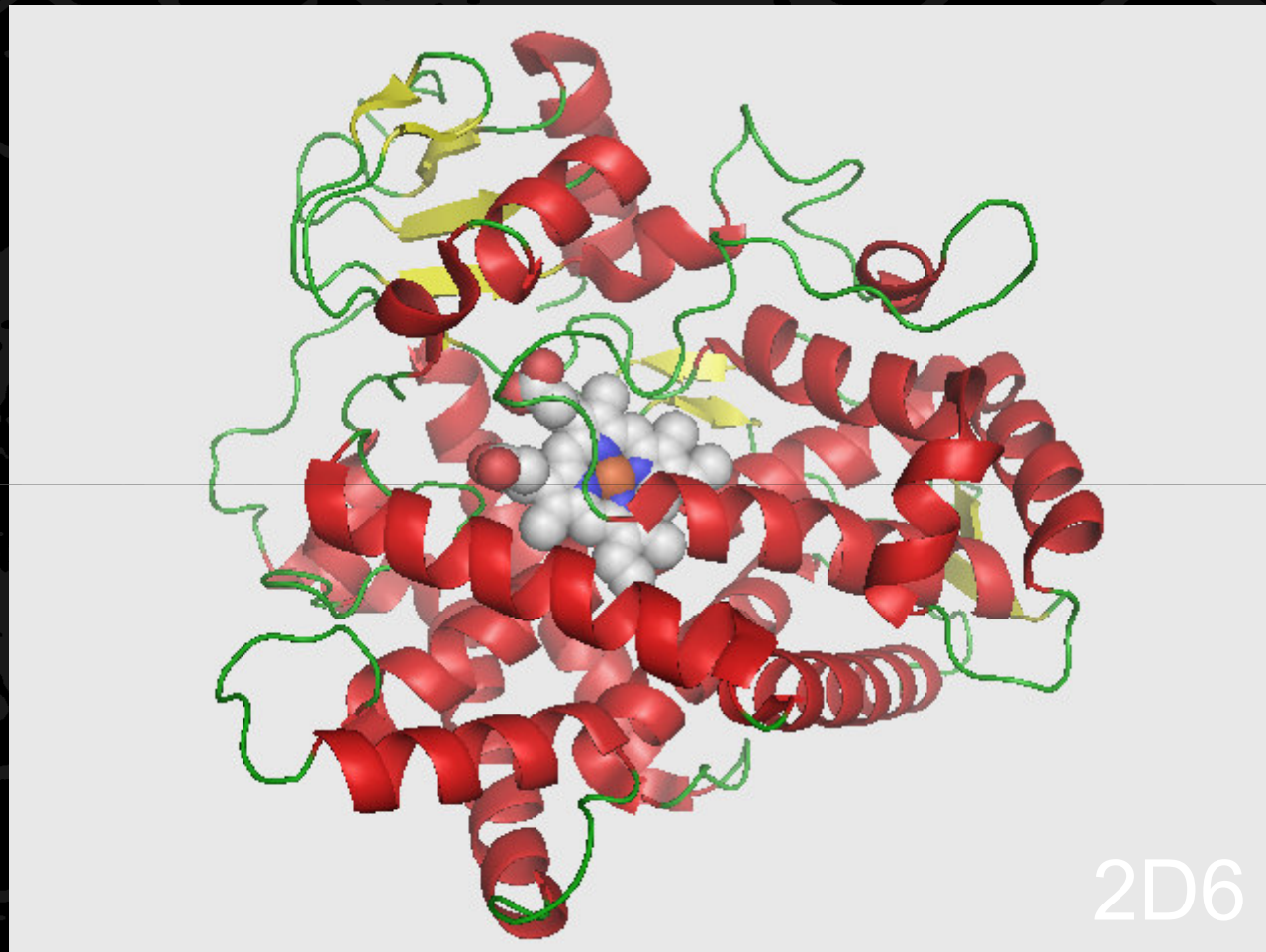
GLI OPPIOIDI: Lo «sfortunato» IDROMORFONE



- Marshall McLuhan (amico di Albert Hoffman): “*il medium è il messaggio*”.
- Derivata sempre dalla morfina, ma ca. 5 volte più potente dell'eroina.
- Se mischiata con acido acetico aumenta ulteriormente la propria potenza.
- *N.B. >30% di legame alle proteine plasmatiche.*



GLI OPPIOIDI: Il «film horror» *KROKODIL*



Codeina

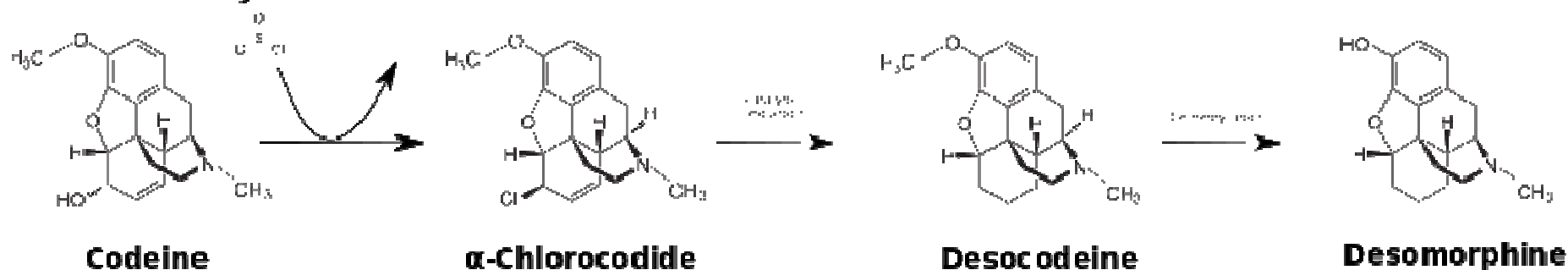


Morfina



GLI OPPIOIDI: Il «film horror» KROKODIL

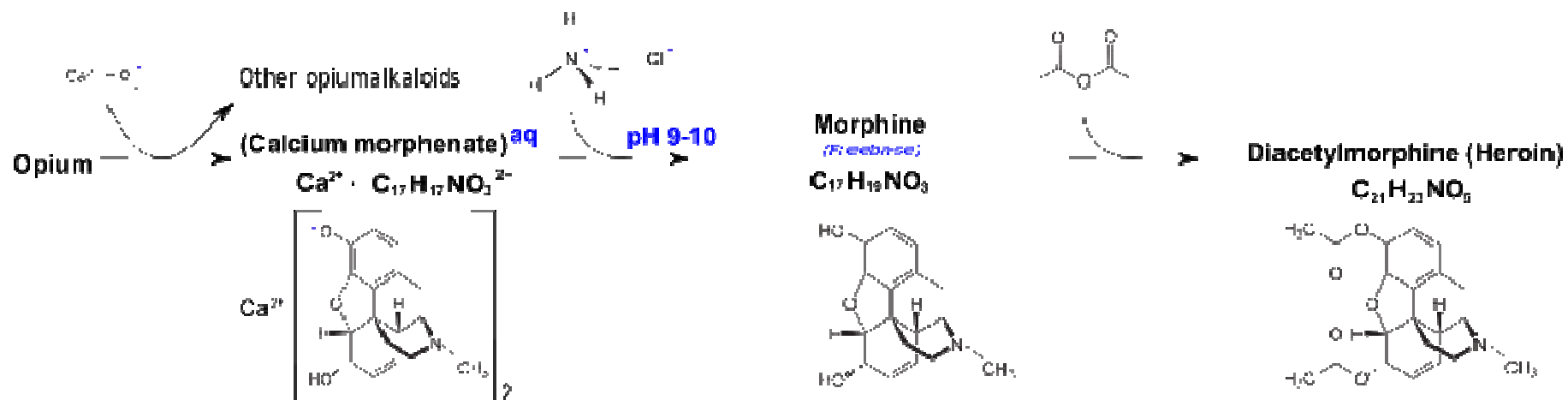
Thionyl chloride



Calcium hydroxide Ca(OH)_2

Ammonium chloride NH_4Cl

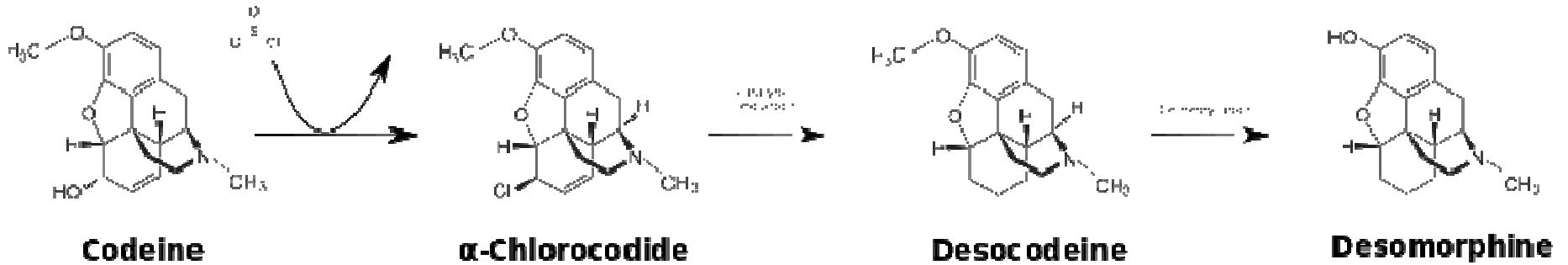
Acetic anhydride $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$





GLI OPPIOIDI: Il «film horror» KROKODIL

Thionyl chloride



Iodio

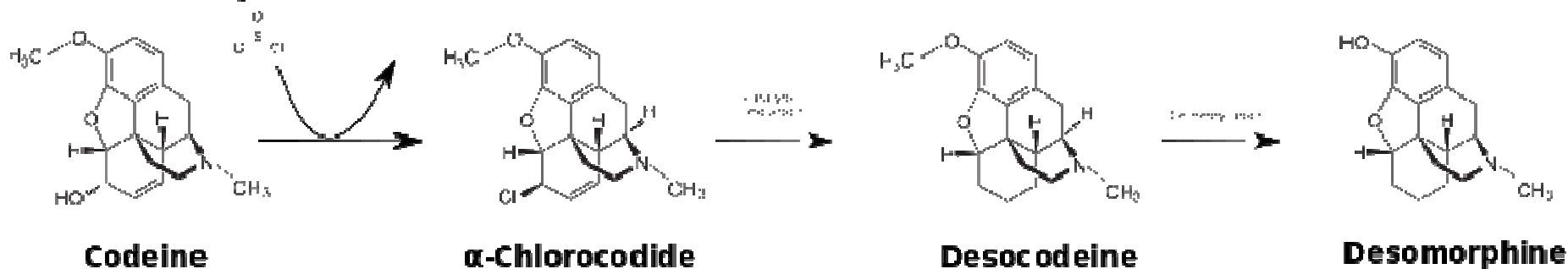
Fosforo rosso





GLI OPPIOIDI: Il «film horror» KROKODIL

Thionyl chloride



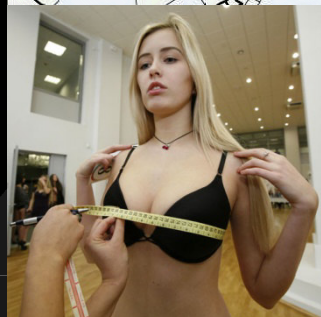


GLI OPPIOIDI: Il «film horror» KROKODIL





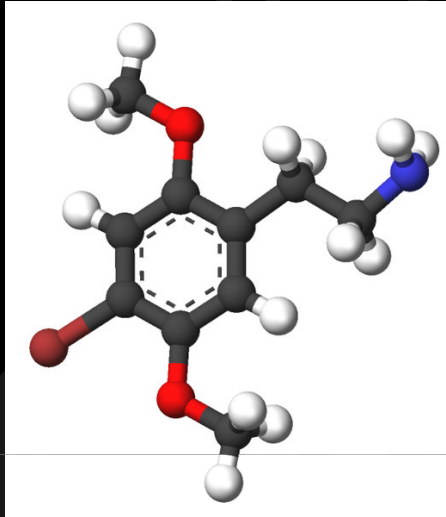
GLI OPPIOIDI: Il «film horror» KROKODIL



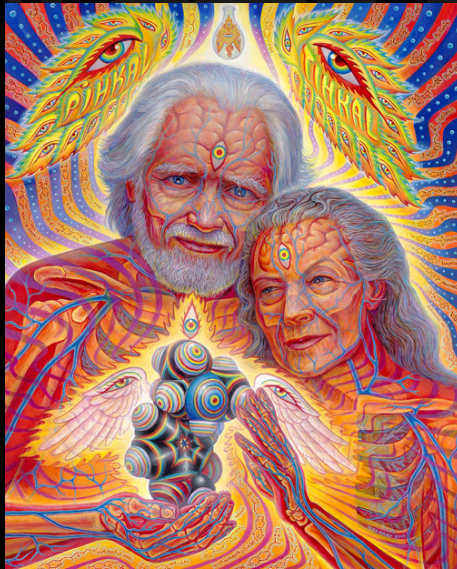


GLI PSICHEDELICI "CLASSICI". L'ultimo *tornato*: il **2 C-B**

4-bromo-2,5-dimetossi-feniletilamina & Co.



- Sintetizzato dal prof. **Alexander Theodore Shulgin** (UCSF) in persona nell'aprile del 1974 nel suo laboratorio privato.
- Venduto inizialmente come preparato *afrodisiaco* da banco col nome di "Eros".
- Subito finito *underground* ed *ibernato* per decenni. Riemerso in Olanda negli anni '90 col nome di *nexus*. Messo al bando dalla UNCND solo nel 2001.
- Base per lo sviluppo della *Bromo-FragonFLY*, da parte di Matthew Parker, nel 1998 presso il laboratorio di David Nichols all'Heffter Research Institute in New Mexico;
- Base per l'ulteriore sviluppo in **25B-NBOMe**, sintetizzata dal prof. Ralf Heim (Freie) nel 2005 a Berlino.



The Shulgins and their Alchemical Angels, Alex Grey, 2010
24 x 30 inches, acrylic on wood panel cosm.org





New Drugs of Abuse

Megan A. Rech,^{1,2*} Elisabeth Donahey,¹ Jacqueline M. Cappiello Dziedzic,^{2,3} Laura Oh,^{2,3} and Elisabeth Greenhalgh^{1,4}

¹Department of Pharmacy Services, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois; ²Department of Emergency Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois; ³Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois; ⁴Marcella Niehoff School of Nursing, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois

Drug abuse is a common problem and growing concern in the United States, and over the past decade, novel or atypical drugs have emerged and have become increasingly popular. Recognition and treatment of new drugs of abuse pose many challenges for health care providers due to lack of quantitative reporting and routine surveillance, and the difficulty of detection in routine blood and urine analyses. Furthermore, street manufacturers are able to rapidly adapt and develop new synthetic isolates of older drugs as soon as law enforcement agencies render them illegal. In this article, we describe the clinical and adverse effects and purported pharmacology of several new classes of drugs of abuse including synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, salvia, desomorphine, and kratom. Because many of these



GLI PSICHEDELICI "CLASSICI". L'ultimo *tornato*: il **2 C-B**





GLI PSICHEDELICI "CLASSICI". L'ultimo *tornato*: il **2 C-B**

Early in the 21st Century, THE TYRELL CORPORATION advanced Robot evolution into the NEXUS phase — a being virtually identical to a human — known as a *Replicant*.

The NEXUS 6 *Replicants* were superior in strength and agility, and at least equal in intelligence, to the genetic engineers who created them.



I FITOCANNABINOIDI: GLI IBRIDI POST-SKUNK



Dalla fine degli anni '90: $\approx \Delta_8/\Delta_9$ -THC e
 $\downarrow$ CBD $\rightarrow \uparrow$ manifestazioni psicotiche.
Anche se ora, da qualche, anno ci sono
anche le varietà *CBD-enriched*.



I CANNABINOIDI DI SINTESI: LE SPICES

Pochissime di queste molecole hanno analogie strutturali col THC; semplicemente attivano CB1R e/o CB2R, ma sono un'infinità:

- 4-HTMPIPO
- 5F-AB-FUPPYCA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB, 5F-ADBICA, 5F-ADB-PINACA, 5F-AMB, 5F-AMB-PICA, 5F-APINACA, 5F-CUMYL-PINACA, 5F-EMB-PINACA, 5F-NNE1, 5F-PB-22, 5F-PCN, 5F-SDB-006
- A-836339
- AB-001, AB-005, AB-CHFUPPYCA, AB-CHMINACA, AB-FUBICA, AB-FUBINACA, AB-PICA, AB-PINACA
- ADB-CHMINACA, ADB-FUBICA, ADB-FUBINACA, ADB-PINACA, ADBICA
- ADAMANTYL-THPINACA
- ADBICA
- ADSB-FUB-187
- AM251, AM-404, AM-630, AM-678 (= JWH-018), AM-679, AM-694, AM-1220, AM-1221, AM-1235, AM-1241, AM-1248, AM-2201, AM-2232, AM-2233, AM-2389
- AMB-CHMINACA, AMB-FUBINACA
- APICA, APINACA
- APP-FUBINACA
- BAY 38-7271, BAY 59-3074
- BB-22
- BIM-018
- BML-190
- BRL-4664
- Cannabicyclohexanol
- CB-13
- CP-47497, CP-55940, CP-55244
- CT-3
- CUMYL-PICA, CUMYL-PINACA, CUMYL-THPINACA
- DMA (5'-dimethylammonium delta-8-tetrahydrocannabinol), TMA (5'-trimethylammonium delta-8-tetrahydrocannabinol) (water-soluble)
- DMHP
- EAM-2201
- FAB-144
- FDU-NNE1, FDU-PB-22
- FUB-144, FUB-APINACA, FUB-JWH-018, FUB-PB-22, FUBIMINA
- GW-405,833
- HHC
- HU-210, HU-211, HU-239, HU-243, HU-308
- JWH-007, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-098, JWH-116, JWH-122, JWH-133, JWH-149, JWH-167, JWH-182, JWH-193, JWH-198, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-249, JWH-250, JWH-251, JWH-302, JWH-398, JWH-424
- JTE-907, JTE 7-31
- L-759,633, L-759,656
- LY-2183240, LY-320135
- MAM-2201
- MDA-19
- MDMB-CHMICA, MDMB-CHMINACA, MDMB-FUBICA, MDMB-FUBINACA
- MEPIRAPIM
- MN-18, MN-25
- Nantradol
- Nabilone
- Nabitan
- NESS-0327, NESS-040C5
- NM-2201
- NNE1
- O-774, O-1057, O-1812, O-2050, O-2694, O-6629
- Org 28611
- PB-22
- PF-03550096
- PTI-1, PTI-2
- PX-1, PX-2, PX-3
- RCS-4, RCS-8
- SDB-005, SDB-006
- SP-111
- SR-141716A, SR-144528
- STS-135
- Synhexyl
- THJ-018, THJ-2201
- UR-144
- WIN-48098, WIN-54461, WIN-55212-2, WIN-55225, WIN-56098
- XLR-11



I CATINONI: QAT & Co.



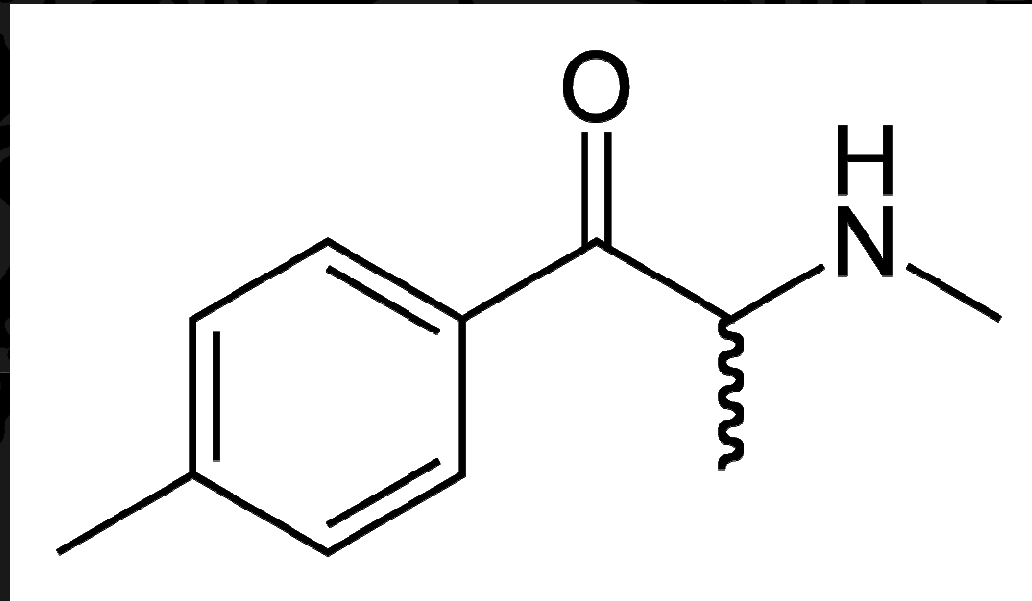
**WARNING: Chewing qat
may make you look like
you've got a cricket ball
stored in your cheek**





I CATINONI DI SINTESI: I «SALI DA BAGNO».

Prodotti a partire dal propiofenone, l'esempio tipico è il **mefedrone** (ma anche metilone e MDPV).



I catinoni in genere:

- ↑ rilascio DA;
- ↓ reuptake A;
- ↓ reuptake NA;
- ↓ reuptake 5HT₂.

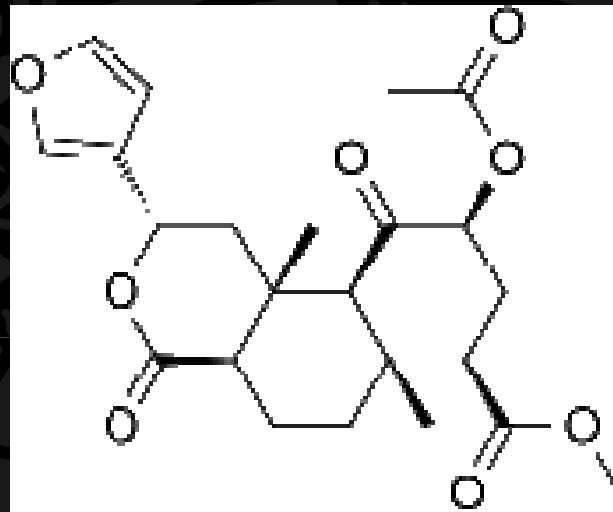
Attivazione ed entactogenicità descritta come intermedia tra MDMA e cocaina



SKA MARIA PASTORA: LA SALVIA DIVINORUM.



Pianta spontanea che cresce in Messico.
Principio Attivo: **Salvinorina A.**



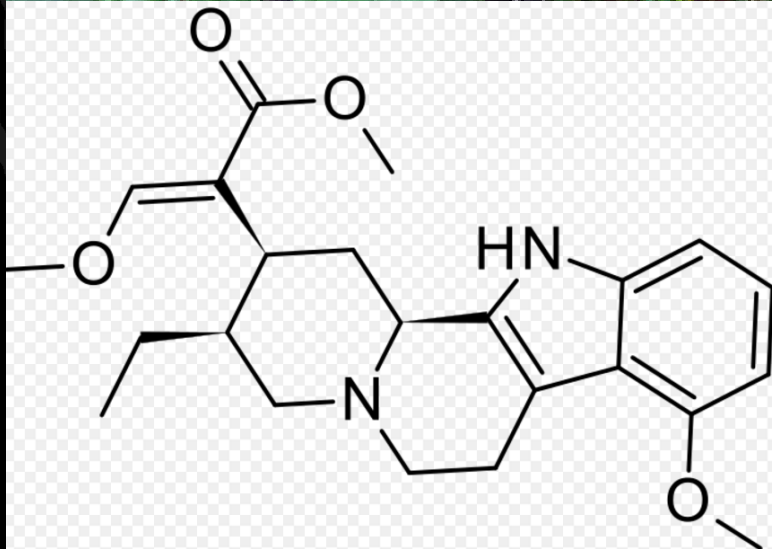
Non è un alcaloide!
Non ha N!!!



Agisce come agonista κ -opioide (KOR),
come agonista parziale del recettore D_2 ,
non ha alcuna azione sul recettore $5HT_2$.



Mitragyna speciosa : IL KRATOM



Il *Kratom* è diffuso da sempre in Indocina ed in Malesia, descritta per la prima volta dal botanico olandese Pieter Korthals nell'800.

Contiene >25 differenti alcaloidi, di questi circa il 50% in massa è rappresentato dalla **mitraginina**.

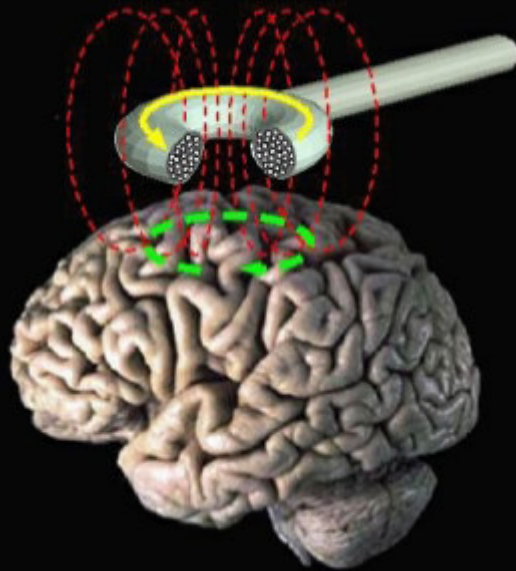
Ha effetto oppioide-agonista ($\uparrow\uparrow\mu$, $\downarrow\downarrow\kappa$ e δ) e forse altri alcaloidi hanno un effetto colinergico (nicotinergico).

Kratom + O-desmetiltramadololo = **Krypton** $\leftarrow$ **$\uparrow$ Mortalità!**

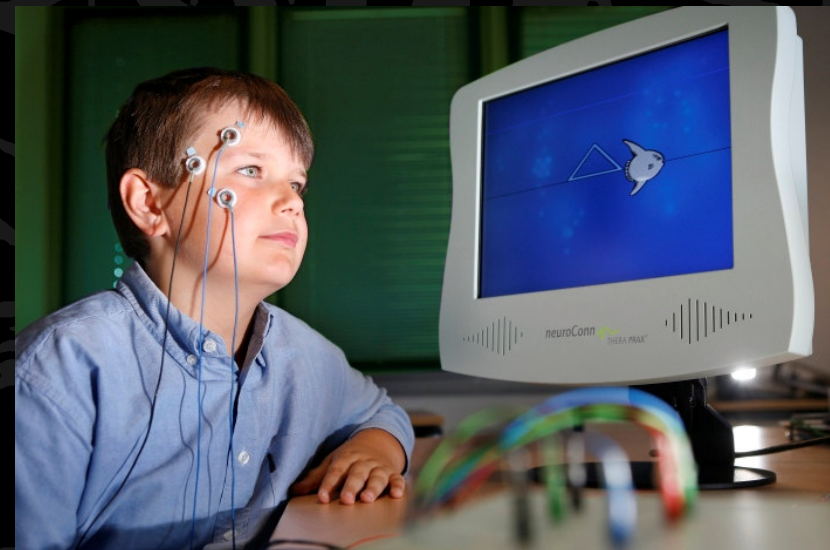
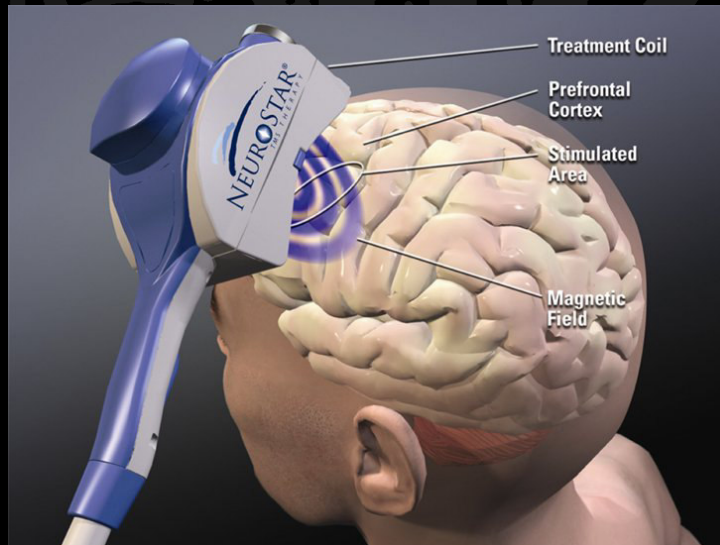


Oltre le sostanze?

TMS? (Stimolazione
Magnetica Transcranica)



Neurofeedback?





Oltre le sostante?



«Drugs?! I have never had problems with drugs. I would say better that I had a lot of problem with the police.»

Keith Richards



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**