

3.9 Oppioidi

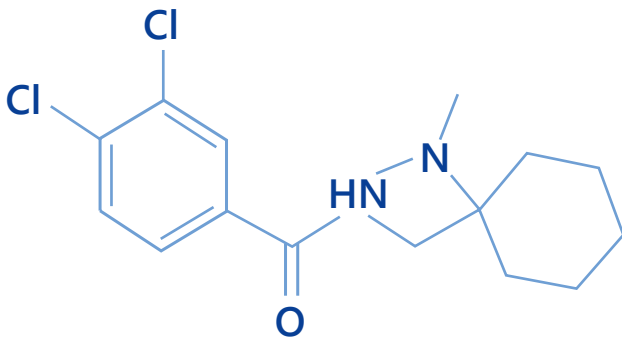


3,4-dicloro-N-[(1-(dimetilammino)cicloesil)metil] benzamide (AH-7921)

Nome

3,4-dicloro-N-[(1-(dimetilammino)cicloesil)metil] benzamide (3,4-dichloro-N-[(1-(dimethylamino)cyclohexyl)methyl]benzamide, AH-7921)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{16}H_{22}Cl_2N_2O$

Numero CAS

55154-30-8

Nome IUPAC

3,4-dichloro-N-[(1-(dimethylamino)cyclohexyl)methyl]benzamide

Altri nomi

1-(3,4-Dichlorobenzamidomethyl)cyclohexyldimethylamine; 3,4-Dichloro-N-(1-(dimethylamino) cyclohexyl)methylbenzamide

Peso molecolare

329.265 g/mol

Aspetto

Polvere di colore bianco

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola AH-7921:

La molecola AH-7921 è un oppioide sintetico con attività analgesica e che interagisce con i recettori μ -oppioidi.
EMCDDA, EDND database, AH-7921, 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, AH-7921 risulta solubile a circa 11 mg/ml in etanolo, a circa 3 mg/ml in DMSO e a circa 10 mg/ml in DMF. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 205 e 237 nm. Inoltre nella scheda si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Inoltre nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/12036>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/12036.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/12036m.pdf>

Presso il sito dell'Osservatorio europeo vengono riportate le allerte lanciate nel Febbraio del 2013, dal punto focale norvegese e svedese, in merito ad alcuni decessi correlati al presunto uso di AH-7921. In Svezia, l'allerta è stata lanciata a seguito dell'identificazione di AH-7921 in due casi di decesso, dallo Swedish National Laboratory of Forensic Toxicology (RMV) in campioni di sangue femorale, prelevato post-mortem. Nel primo caso (uomo, 28 anni), è stato accertato che la causa del decesso era correlata ad AH-7921, per avvelenamento accidentale. Dalle analisi eseguite sul campione prelevato è risultata una concentrazione di AH-7921 pari a 0,81 $\mu\text{g/g}$. Il coroner ha descritto una potente reazione anafilattica, comune nei casi di avvelenamento da oppioidi. Nel secondo caso, la concentrazione rilevata nel campione di sangue femorale era pari a 0,99 $\mu\text{g/g}$. In Norvegia, l'allerta è stata lanciata in seguito al decesso di una persona (donna, 21 anni) per sospetta overdose correlata alla molecola AH-7921 (la molecola è stata identificata in una siringa utilizzata dal soggetto deceduto), e segnalato dal Punto Focale norvegese nel febbraio 2013. Il Punto Focale aveva segnalato anche il sequestro di una busta sigillata con tracce di polvere bianca e una siringa usata, sulla quale erano presenti residui di materiale rosso/marrone, presunto essere sangue essiccato, sequestrati dalla polizia, ad Alstahaug, nel dicembre 2012.

Ad agosto 2013 infine, il Punto Focale Norvegese ha segnalato all'Osservatorio Europeo, il caso riportato dal Norwegian Institute of Public Health, relativo ad un soggetto (maschio, 23 anni), trovato deceduto, per il quale l'esame autoptico su sangue periferico ha rilevato la presenza di AH-7921 (1,3 $\mu\text{mol/l}$), 2-FMA (0,041 $\mu\text{mol/l}$), 3-MMC (0,012 $\mu\text{mol/l}$, codeina (1,4 $\mu\text{mol/l}$) e paracetamolo (124 $\mu\text{mol/l}$).

EMCDDA, EDND database, AH-7921, 2013

| Farmacologia e Tossicologia

La molecola AH-7921 è un agonista dei recettori oppioidi μ brevettata e studiata negli anni '70 che possiede, dopo somministrazione orale, una potenza pari a circa l'80% rispetto alla morfina.

Per comprendere l'attività antinocicettiva mediata dai recettori oppioidi, in uno studio del 1980 viene descritta la determinazione dei profili analgesici di alcuni farmaci contro i differenti stimoli nocicettivi nel topo e nel ratto. In test che hanno utilizzato il calore come stimolo nocicettivo, gli agonisti dei recettori oppioidi μ , come la morfina, la petidina e il destropropossifene e anche la molecola AH-7921, hanno mostrato una curva dose-risposta ripida, raggiungendo effetti massimi senza osservazione di disturbi motori.

Tyers M.B., A Classification of Opiate Receptors that Mediate Antinociception in Animals, Br. J. Pharmac. (1980), 69, 503-512.

| Effetti

Nel seguente articolo sono stati studiati gli effetti mediati dagli agonisti dei recettori oppioidi κ e μ in una serie di test sul topo per comprendere i possibili effetti clinici nell'uomo. Questi test nel topo includono sedazione, miosi, reazione di Straub della coda, ipotermia, bradipnea e antiperistalsi.

Gli agonisti dei recettori μ testati, tra cui la molecola AH-7921 oltre a morfina, codeina e petidina, hanno

prodotto effetti collaterali tipici degli oppioidi (diametro pupillare, variazione della temperatura corporea, della frequenza respiratoria, della peristalsi intestinale) nel topo a dosi comprese tra le 2,4 e le 34 volte più elevate rispetto ai dosaggi dei trattamenti antinocicettivi nel test di costrizione addominale.

In contrasto, gli agonisti dei recettori κ hanno prodotto effetti oppioidi solamente a dosi comprese tra 29 e più di 2500 volte superiori a quelle antinocicettive.

Si è concluso che gli agonisti dei recettori μ possono produrre sia effetti antinocicettivi sia effetti collaterali oppioidi. Gli agonisti dei recettori κ hanno mostrato di produrre effetti antinocicettivi, ma gli effetti collaterali oppioidi che appaiono con alcuni dei farmaci a dosi molto più elevate sono probabilmente dovuti o all'interazione con i recettori μ o a qualche altra azione non specifica.

Hayes AG & Tyers MB, Determination of receptors that mediate opiate side effects in the mouse, Br. J. Pharmac. (1983), 79,731-736.

L'attività antinocicettiva della morfina è stata associata a diversi neurotrasmettitori centrali, tra cui 5-idrossitriptamina (5-HT) e noradrenalina (NA). Le interazioni di queste ammine con la morfina sono state analizzate utilizzando iniezioni intracerebroventricolari (ICV) sia nel ratto che nel topo. E' stato dimostrato che nei topi, la somministrazione ICV di 5-HT potenzia non solo l'attività antinocicettiva della morfina, ma anche quella di una serie di agonisti narcotici e agonisti parziali, mentre la somministrazione ICV di NA antagonizza gli effetti di questi composti. Nel presente studio vengono descritti gli effetti di queste monoammine quando somministrate ad animali che ricevono analgesici di struttura chimica diversa, tra cui l'AH-7921. Per questa molecola la somministrazione ICV di 5-HT ne prolunga gli effetti antinocicettivi, la NA attenua invece l'attività dell'AH-7921.

Sewell RDE and Spencer PSJ. Biogenic amines and the anti-nociceptive activity of agents with a non-opiate structure, J. Pharm. Pharmac., 1974, 26, Suppl., 92-93.

Un altro studio descrive l'attività analgesica e antinocicettiva di derivati del tipo cicloesilmetilbenzamidici N-sostituiti di cui fa parte anche la molecola AH-7921 [3,4-dicloro-N-fl-(dimetilammino) cicloesil] metilbenzamide, attraverso dati da sperimentazione su modelli animali.

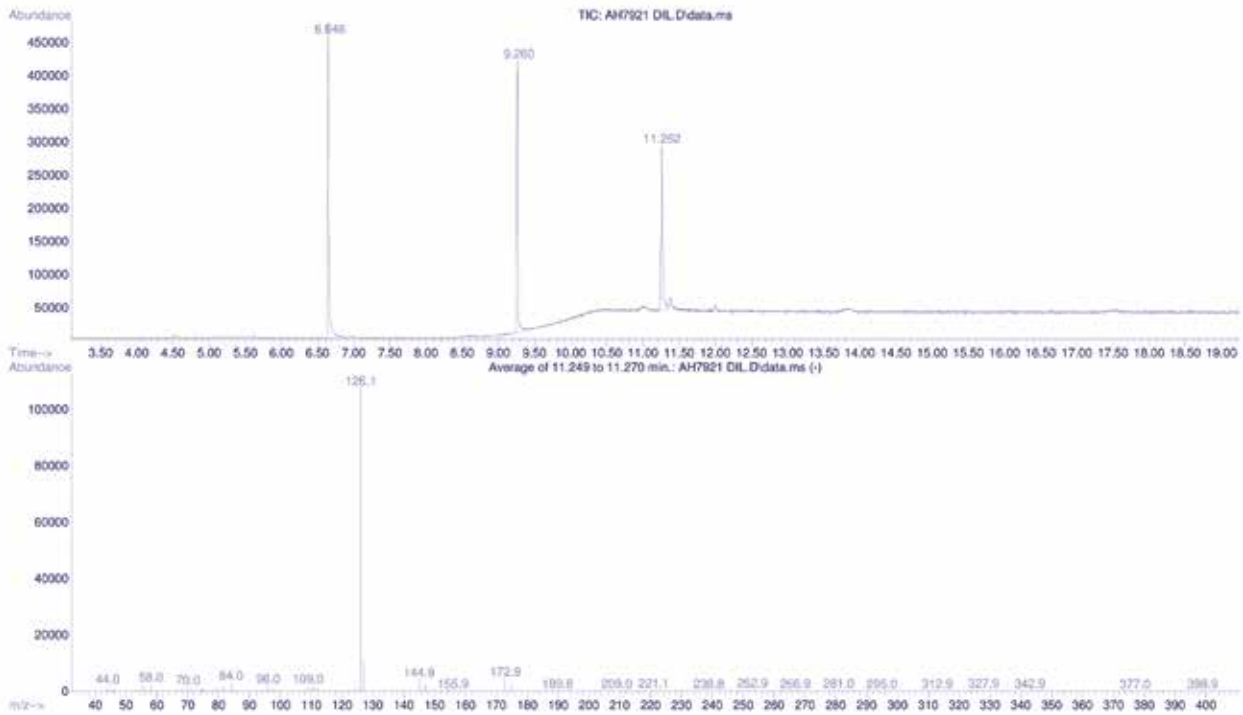
Brittain RT, Kellett DN, Neat ML, Stables R. Anti-nociceptive effects in N-substituted cyclohexylmethylbenzamides, Br J Pharmacol. 1973 September; 49(1): 158P-159P.

Uno studio sulla sintesi, l'attività analgesica e le relazioni struttura-attività di derivati del tipo cicloesildimetilamminico, descrive anche la molecola AH-7921. Per questa molecola viene riportata un ED50 pari a 0,85 (0,4-1,7) mg/kg (orale) in un test di inibizione delle contrazioni (writhing-test) indotte da fenilchinolone su topo (per la morfina viene riportata una ED50 pari a 1,2 mg/kg e per la codeina pari a 5,8 mg/kg). Per AH-7921 viene inoltre riportata una riduzione della risposta al dolore indotto dal calore (hot plate test), con una ED50 pari a 2,5 (1,2-6,4) mg/kg (sc, topo), quando per la morfina e la codeina vengono riportati valori rispettivamente di 2,8 e 17,0 mg/kg. Lo studio indica dunque che l'AH-7921 e alcuni analoghi posseggono attività analgesica.

Harper NJ et al (1974) 1-(3,4-Dichlorobenzamidomethyl)cyclohexyldimethylamine and related compounds as potential analgesics J Med Chem. 17(11):1188-1193.

| Caratterizzazione analitica

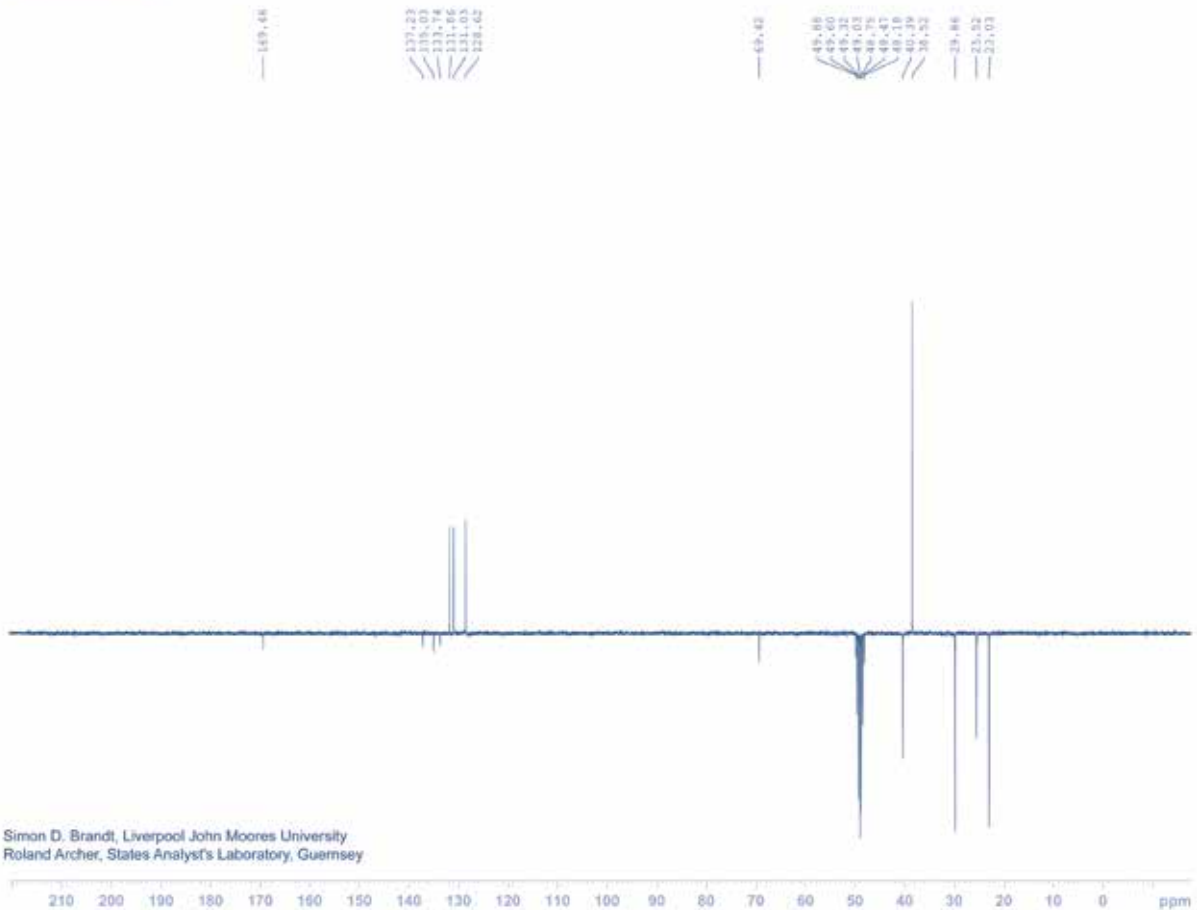
Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro GC-MS della molecola AH-7921, acquistata dai ricercatori presso la Buy Research Chemicals UK (<http://www.buyresearchchemicals.co.uk/>) per la caratterizzazione analitica. Nota: i picchi in GC-MS a 6.646 e 9.260 minuti sono gli standard interni chinolina e triplennamina, rispettivamente.



Fonte: LASS c/o Reparto Operativo Nucleo Investigativo Carabinieri, Bologna.

Di seguito si riporta lo spettro DEPTQ e ¹H-NMR della molecola AH-7921:

AH-7921
DEPTQ.RA MeOD



La molecola AH-7921 viene riportata essere stata identificata in un prodotto acquistato in Giappone attraverso Internet, contenente anche un cannabinoide sintetico.

Uchiyama N. et al., Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative a-PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products, Forensic Forensic Toxicology (2013), DOI 10.1007/s11419-013-0182-9.

Informazioni da Internet

Secondo quanto riportato online dai consumatori, l'AH-7921 risulta essere una sostanza poco conosciuta; viene riportata una discussione sulla sintesi chimica della molecola (<http://www.zoklet.net/bbs/showthread.php?t=184233>; <http://forum.opiophile.org/showthread.php?31897-AH-7921-%28Simple-to-make-home-%29>, ultimo accesso 20 agosto 2013).

Su alcuni forum i consumatori riferiscono che l'AH-7921 viene assunta per via respiratoria (inalazione e vaporizzazione), orale (sublinguale) e rettale. Riportano inoltre dosaggi diversi a seconda della via di assunzione: inalazione 10 mg, per via orale 60/70 mg. L'AH-7921 secondo quanto riportato online, produce euforia, senso di benessere e sollievo dai dolori muscolari. Tra gli effetti negativi riportati ci sono una profonda sensazione di stanchezza, cefalea, ipotermia e forte nausea (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=182016>, ultimo accesso 20 agosto 2013). La ricerca online ha permesso di individuare inoltre un sito dove è possibile acquistare la molecola. Sul sito tuttavia non viene indicato alcun prezzo di vendita. (<http://www.made-in-china.com/showroom/besthangzhou/product-detailuqjJNUebrFWG/China-AH-7921.html>, ultimo accesso 20 agosto 2013). Infine, in un forum, un consumatore riferisce di aver acquistato la sostanza via internet e pubblica online la foto del pacchetto ricevuto (<http://www.zoklet.net/bbs/showthread.php?t=184233>, ultimo accesso 20 agosto 2013).

Stato Legale

In Italia la molecola AH-7921 non risulta essere inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i

La molecola AH-7921 risulta non essere controllata in Lituania. Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, AH-7921. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

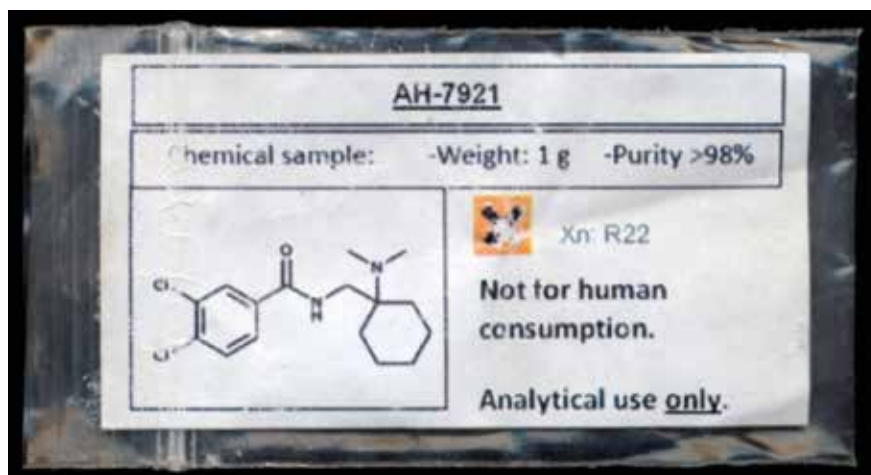


Figura 1 - Immagine della bustina contenente la polvere bianca sequestrata dalle Forze dell'Ordine norvegesi di Alstahaug nella quale è stata riscontrata AH-7921 (Fonte: Punto Focale Norvegese, 2013).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, AH-7921. 2013.
- PubMed; PubChem.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/12036>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/12036.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/12036m.pdf>
- Tyers M.B., A Classification of Opiate Receptors that Mediate Antinociception in Animals, *Br. J. Pharmac.* (1980), 69, 503-512.
- Hayes AG & Tyers MB, Determination of receptors that mediate opiate side effects in the mouse, *Br. J. Pharmac.* (1983), 79,731-736.
- Sewell RDE and Spencer PSJ. Biogenic amines and the anti-nociceptive activity of agents with a non-opiate structure, *J. Pharm. Pharmac.*, 1974, 26, Suppl., 92-93. Brittain RT, Kellett DN, Neat ML, Stables R. Antinociceptive effects in N-substituted cyclohexylmethylbenzamides, *Br J Pharmacol.* 1973 September; 49(1): 158P-159P.
- Simon D. Brandt, Liverpool John Moores University and Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.
- Harper NJ et al (1974) 1-(3,4-Dichlorobenzamidomethyl)cyclohexyldimethylamine and related compounds as potential analgesics *J Med Chem.* 17(11):1188-1193.
- National Laboratory of Forensic Science, Svezia, attraverso il Punto Focale Svedese.
- Uchiyama N. et al., Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative a-PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products, *Forensic Toxicology* (2013), DOI 10.1007/s11419-013-0182-9.

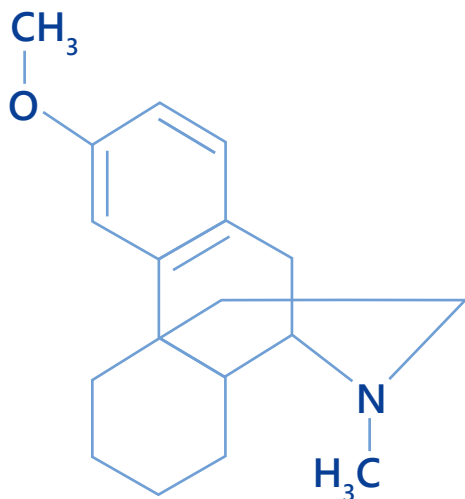


Metorfano

Nome

Metorfano (Methorphan)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{18}H_{25}NO$

Numero CAS

Destrometorfano [125-71-3]

Levomorfano [125-68-8]

Nome IUPAC

3-methoxy-17-methyl-morphinan

Altri nomi

Racemethorphan; 3-methoxy-17-methyl-morphinan; (+/-)-3-methoxy-17-methyl-morphinan; (9.alpha.,13.alpha.,14.alpha.)-2H-10,4a-lminoethanophenanthrene; 1,3,4,9,10,10a-hexahydro-6-methoxy-11-methyl-3-Methoxy-17-methylmorphinan; (\pm)-3-metossi-N-metilmorfinano; deossidiidrotebacodina, DXM (per il destrometorfano).

Peso molecolare

271.397 g/mol (base libera)

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sul metorfano:

Il metorfano è una miscela racemica degli stereoisomeri levometorfano e destrometorfano (DXM), per questo anche denominato racemometorfano.

I due stereoisomeri hanno proprietà molto diverse tra loro. Il destrometorfano è un antitussivo usato in più di 120 preparati farmaceutici da banco sia come unico principio attivo che in combinazione con analgesici, antistaminici, decongestionanti, espettoranti. Il levometorfano, suo enantiomero, è invece un analgesico narcotico.

Le preparazioni farmaceutiche del destrometorfano contengono il composto in forma salificata (bromidrato) e sono generalmente commercializzate come sciroppi o capsule, meno frequentemente come compresse. L'estrazione del destrometorfano dagli sciroppi per la tosse viene descritta in Internet e permette di ottenere una polvere fine costituita da destrometorfano come base libera.

EMCDDA, EDND database, DXM, 2013.

| Farmacologia e Tossicologia

Il levometorfano è un potente analgesico narcotico appartenente alla classe degli oppioidi. Chimicamente è l'etere metilico del levorfanolo, un oppioide analgesico.

Il destrometorfano invece non ha proprietà analgesiche. Agisce a livello centrale come antagonista dei recettori NMDA ed ha azione agonista sulla neurotrasmissione serotoninergica.

I principali rischi descritti in letteratura sembrano correlati alla associazione con i MAO (inibitori delle monoammino ossidasi di tipo A, sia selettivi che non selettivi) o con gli SSRI (inibitori della ricaptazione della serotonina), associazione quest'ultima che potrebbe produrre sindrome serotoninica.

Anche l'associazione con alcol, MDMA, barbiturici o benzodiazepine è considerata pericolosa. Inoltre la perdita di autocontrollo prodotta dall'assunzione del DXM aumenterebbe il rischio di incidenti o di ferite auto inflitte, l'uso cronico di DXM sembrerebbe condurre a dipendenza, anche se non riscontrata molto frequentemente.

EMCDDA, EDND database, DXM, 2013.

In uno studio del 1953 sono state valutate le proprietà analgesiche e tossicologiche di 6 prodotti della serie dei morfina. In questo studio il levometorfano si è mostrato due volte più attivo in termini di analgesia, del suo corrispondente racemo, il racemometorfano, mentre il destrometorfano non presentava attività analgesica. Nei test di tossicità acuta, l'isomero levogiro era più tossico del racemo che a sua volta era più tossico dell'isomero destrogiro.

Benson WM, Stefko PL, Randall LO. Comparative pharmacology of levorphan, racemorphan and dextrorphan and related methyl ethers. JPET October 1953 vol. 109 no. 2 189-200.

In seguito a richiesta dell'agenzia americana delle forze dell'ordine (DEA) di valutazione del potenziale di abuso del destrometorfano finalizzata alla potenziale inclusione del DXM nella lista delle sostanze controllate, l'FDA ha prodotto un documento che raccomanda di prestare attenzione all'abuso di destrometorfano, documento nel quale sono riportati anche i dati raccolti dalla DEA tra cui dati di diffusione del DXM fino al 2009 e dati di accesso al pronto soccorso in seguito ad assunzione di DXM negli Stati Uniti.

Overview of the September 14, 2010, DSaRM Advisory Committee Meeting to Discuss the Drug Enforcement Administration (DEA) request for an abuse potential evaluation and scheduling recommendation for dextromethorphan (DXM). Food and Drug Administration; 2010 Aug. p. 1-135. FDA Warns Against Abuse of Dextromethorphan (DXM). <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/drugsafetyandriskmanagementadvisorycommittee/ucm224446.pdf>

Un articolo pubblicato nel 2008 riporta una revisione dei dati relativi all'uso e abuso di destrometorfano negli Stati Uniti, evidenziando un uso crescente in Arkansas nel periodo 2004-2007.

Banken J.A. and Foster H., "Dextromethorphan An Emerging Drug of Abuse", Ann.N.Y.Academy of Sciences 1139; 402-411 (2008).

Un recente articolo di riporta alcuni casi relativi all'abuso di destrometorfano correlati a violenza, suicidio od omicidio. Viene riportato che da ricerca in Internet, sono disponibili forum di consumatori di destrometorfano per uso ricreazionale nei quali si descrivono diversi plateau di dose/effetto che corrisponderebbero a diversi livelli di percezione e alterazione dello stato di coscienza. Il primo plateau (assunzione di 1.5–2.5 mg/kg) viene descritto dai consumatori causare una leggera stimolazione ed effetti di percezione analoghi all'MDMA (<http://www.dextroverse.org/whatis.html>, ultimo accesso riportato 29 maggio 2011). Il secondo plateau (2.5–7.5 mg/kg) può causare effetti simili a quelli sperimentati dopo coingestione di marijuana ed etanolo con un più profonda variazione della percezione, della cognizione e delle funzioni motorie. Vengono riportati anche lievi stati allucinatori. Al terzo plateau (7.5–15 mg/kg), i consumatori riportano forti allucinazioni descritte come simili a quelle sperimentate con basse dosi di ketamina. Il quarto plateau, il più alto (>15 mg/kg) è descritto come la dose più elevata e gli effetti riportati sono analoghi a quelli prodotti da elevate dosi di ketamina, dosi alle quali i consumatori descrivono dissociazione completa tra corpo e mente. I consumatori hanno riferito esperienze dissociative esitate in alcuni casi, in comportamenti violenti.

Lo studio riporta alcuni casi di decesso o intossicazione correlati all'assunzione di destrometorfano solo o in associazione ad altre sostanze, con la descrizione delle concentrazioni ematiche di DXM determinate con tecnica gascromatografica: 1) soggetto deceduto, concentrazioni di sangue periferico post mortem pari a 4740 µg/L; 2) soggetto intossicato dopo assunzione di circa 950 mg di destrometorfano, concentrazioni ematiche pari a 300 µg/L; 3) soggetto che aveva consumato una intera scatola di compresse da 30 mg aveva concentrazione in sangue periferico post mortem pari a 1050 µg/L; 4) soggetto che aveva presumibilmente assunto 48 compresse; concentrazione in sangue periferico post mortem pari a 2420 µg /L; 5) soggetto che aveva presumibilmente assunto 164 compresse; concentrazione in sangue periferico post mortem pari a 19.500 µg/L.

Logan BK, Yeakel JK, Goldfogel G, Frost MP, Sandstrom G, Wickham DJ. Dextromethorphan Abuse Leading to Assault, Suicide, or Homicide. J Forensic Sci. 2012 Apr 26. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02133.x. [Epub ahead of print]

L'articolo riporta il caso di 5 adolescenti maschi che avevano ingerito a scopo ricreazionale elevate dosi di destrometorfano (acquistato via Internet) e che sono deceduti a causa degli effetti tossici della sostanza. Le concentrazioni ematiche postmortem di destrometorfano erano comprese nel range di 950–3230 ng/mL (mediana 1890 ng/mL). Nei tre soggetti era presente anche difenidramina, uno aveva tracce di alprazolam e due erano positivi ai cannabinoidi. In tutti i casi la causa di morte è stata attribuita al destrometorfano o alla associazione di destrometorfano con altre droghe. Gli autori concludono che le concentrazioni di destrometorfano nei cinque casi eccedevano significativamente il range terapeutico: ciò risulta in accordo con concentrazioni riscontrate in altri casi di tossicità della sostanza. Nell'articolo non viene riportato l'uso di un metodo di separazione chirale.

Logan BK, Goldfogel G, Hamilton R, Kuhlman J. Five Deaths Resulting from Abuse of Dextromethorphan Sold Over the Internet. Journal of Analytical Toxicology, Volume 33, Number 2, March 2009, pp. 99-103(5).

L'articolo riporta il caso di un giovane di 18 anni, maschio, giunto in pronto soccorso in stato allucinatorio. Il soggetto aveva assunto una quantità non nota di compresse "C-C-C" (Corcidin Cough and Cold) un'ora prima del ricovero. Presentava frequenza cardiaca pari a 108 bpm, pressione arteriosa di 158/89 mmHg e respirazione pari a 16 a/m. Presentava pupille dilatate e nistagmo rotatorio. I sintomi si sono risolti dopo 6 ore dall'ingestione del farmaco e dopo il trattamento con 50 grammi di carbone attivo. La gestione delle overdosi da destrometorfano consistono principalmente in:

- a) terapia di supporto (monitoraggio dei segni vitali, liquidi per via endovenosa se necessario).
- b) trattamento di decontaminazione gastrointestinale mediante somministrazione di carbone vegetale attivato (1 g/Kg) per adsorbire il destrometorfano.
- c) naloxone (0.4.-2 mg IV ripetuto ogni 2-3 minuti fino ad una dose totale pari a 10 mg) che può ristabilire, ma non in tutti i casi, gli effetti depressori sulla respirazione esercitati dal destrometorfano.

L'articolo conclude dicendo che la mortalità da destrometorfano è rara ma possibile in casi di co-assunzione di altre sostanze (come ad esempio MDMA, inibitori delle MAO, antidepressivi, antistaminici).

Hilmas E. Adolescent Dextromethorphan Abuse. Toxalert. Maryland Poison Center. February 2001, Volume 18, Issue 1. (<http://www.mdpoison.com/publications/pdf/Feb2001Toxalert.pdf>).

L'articolo riporta il caso di una donna di 19 anni giunta in pronto soccorso in preda a convulsioni. Testimoni riportavano che la paziente aveva manifestato anche tremori. La paziente aveva negato di aver avuto febbre, traumi o disturbi neurologici antecedenti. I segni vitali non presentavano particolari alterazioni. La TAC e la risonanza magnetica cerebrale, l'elettrocardiogramma e le valutazioni di laboratorio risultavano nella norma, con negatività per alcol, oppiacei, benzodiazepine, cocaina, amfetamine, barbiturici, fenciclidina e antidepressivi triciclici. La diagnosi di dimissione era stata di nuova insorgenza di attacchi convulsivi. Due mesi dopo, la donna si ripresentava in ospedale lamentando sintomi analoghi ai precedenti. Veniva riportata l'improvvisa presenza di movimenti tonico-clonici e stato confusionale. La paziente presentava tachicardia (110 bpm) e nistagmo orizzontale. Era in stato di veglia con una severa riduzione dell'espressività emotiva. Anche in questo caso gli esami erano nella norma. Dopo espressa richiesta da parte dei medici la paziente riferiva abuso di destrometorfano (DXM) da alcuni mesi. I livelli sierici di DXM risultavano pari a 988,3 ng/mL, un valore di circa 10 volte superiore a quelli normalmente riportati in seguito ad assunzione di dosi terapeutiche. Gli autori dell'articolo suggeriscono dunque di prendere in considerazione il potenziale abuso di DXM nel caso di soggetti che si presentano in pronto soccorso con convulsioni.

Majlesi N, Lee DC, Ali SS. Dextromethorphan abuse masquerading as a recurrent seizure disorder. *Pediatr Emerg Care.* 2011 Mar;27(3):210-1.

Metabolismo

Viene riportata per il destrometorfano una concentrazione plasmatica (Cmax) a dosi terapeutiche dopo ingestione di 30 mg di destrometorfano 4 volte al giorno per 7 giorni pari a 2.4 µg/L (range 0.5–5.9 µg/L) in soggetti con metabolismo rapido del DXM e 207 µg/L (182–231 µg/L) in soggetti con metabolismo lento. Dopo somministrazione orale di 400mg di DXM vengono riportate concentrazioni nel siero fino a 1514 µg/L e di destrorfano (metabolita del DXM) totale di 502 µg/L. Sono state inoltre osservate concentrazioni in sangue intero superiori a 676 µg/L in automobilisti con guida non corretta. Gli autori dell'articolo suggeriscono che elevate concentrazioni plasmatiche di DXM possono essere attribuibili ad abuso della sostanza, anche se deficienze metaboliche o l'interazione con altri farmaci o droghe possono contribuire all'innalzamento dei livelli plasmatici del DXM.

Logan BK, Yeakel JK, Goldfogel G, Frost MP, Sandstrom G, Wickham DJ. Dextromethorphan Abuse Leading to Assault, Suicide, or Homicide. *J Forensic Sci.* 2012 Apr 26. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02133.x. [Epub ahead of print] (e riferimenti bibliografici in esso contenuti).

Effetti

Gli effetti tossici più frequentemente riportati per il destrometorfano sono a carico del sistema nervoso centrale (stupor, atassia, nistagmo, ipereccitabilità, distonia, coma e psicosi acuta), del sistema respiratorio (depressione respiratoria per assunzioni rilevanti) e cardiaco (tachicardia).

Specie nei casi di sovradosaggio che avvengono in soggetti giovani, è possibile riscontrare atassia, vertigini, coreoatetosi, disordini del movimento, ipereccitabilità, distonia o convulsioni, oltre a nausea e vomito. Le pupille possono essere miotiche ma in alcuni casi risultano midriatiche.

La psicosi può conseguire sia ad assunzione acuta che ad abuso cronico: essa è caratterizzata da euforia, allucinazioni, paranoia, depersonalizzazione e disorientamento.

La dose di naloxone necessaria per ottenere l'effetto antagonista nell'intossicazione da destrometorfano è normalmente superiore a quella che risulta efficace per spiazzare la morfina dal recettore.

Centro Antiveleeni di Pavia. Fondazione "Salvatore Maugeri".

In uno studio per determinare l'effetto del destrometorfano sull'iperalgia e sul dolore in seguito a danni tissutali, 24 volontari sani (uomini di età compresa tra 21-35 anni) sono stati trattati con una dose di farmaco pari a 0.5 mg/kg per via endovenosa. In questo modello, dove l'iperalgia era indotta da capsicina, il destrometorfano riduceva l'area dell'iperalgia secondaria con una media del 39% (P<0.05), indicando che il destrometorfano è un forte antiiperalgico.

Duedahl TH, Dirks J, Petersen KB, Romsing J, Larsen NE, Dahl JB. Intravenous dextromethorphan to human volunteers: relationship between pharmacokinetics and anti-hyperalgesic effect. *Pain.* 2005 Feb;113(3):360-8.

Il destrometorfano produce effetti dissociativi se assunto ad alte dosi, effetti che sono analoghi a quelli prodotti dalla PCP o dalla ketamina, come la sensazione di dissociazione della mente dal corpo. A basse dosi, la sostanza produce effetti simili all'alcol e leggeri effetti stimolanti e psichedelici.

I principali effetti avversi riportati alle alte dosi sono inibizione sessuale, tachicardia, febbre, diarrea, nausea e vomito. A dosi molto alte (10-15 mg/kg), si può verificare depressione respiratoria (almeno un caso registrato).

EMCDDA, EDND database, DXM, 2013.

L'uso medico di sciroppi antitosse contenenti destrometorfano corrisponde ad un'ingestione di sostanza pari a 10-20 mg ogni 4-6 ore o 30 mg ogni 6-8 ore. Una singola dose per uso ricreazionale può invece oscillare tra i 240 e i 1500 mg, con assuntori che arrivano anche a 3-4 bottiglie di sciroppo al giorno, quantità che può provocare numerosi effetti collaterali.

Gli assuntori descrivono gli effetti come dipendenti dalla dose assunta e dall'eventuale co-assunzione di altre sostanze. Essi riportano un leggero effetto stimolante, percezione distorta della visione, senso di completa dissociazione dal proprio corpo. Gli effetti generalmente perdurano 6 ore. Altri effetti includono: rossore, nausea e capogiri, perdita di coordinazione, attacco di panico, allucinazioni visive e uditive, alterazione delle performance mentali e del giudizio, sudorazione, letargia, iperattività, difficoltà di parola, ipertensione (aumento della pressione arteriosa), nistagmo, vomito, rush cutanei, tachicardia, euforia, paranoia, disorientamento, allucinazioni tattili, disturbi visivi, percezione alterata del tempo.

CESAR. Center for Substance Abuse Research. <http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/dxm.asp> (ultimo accesso 14-05-2012).

Il destrometorfano a basse dosi agisce sui centri della tosse a livello cerebrale. A dosi elevate la molecola e il suo metabolita, il destrorfano, producono effetti dissociativi analoghi a quelli prodotti dalla ketamina e dalla fenciclidina. Questi effetti dissociativi compaiono solo dopo che i livelli di destrometorfano raggiungono approssimativamente 3 volte la dose terapeutica, e nell'uso ricreazionale la quantità assunta va dalle 5 alle 10 volte quella raccomandata per ottenere effetti antitosse. La risposta al destrometorfano è soggettiva: dosi tra i 200-600 mg possono causare intossicazioni che includono leggere allucinazioni e disturbi della memoria fino a sensazioni di essere fuori dal corpo, mentre dosi superiori ai 600 mg sono associate a significativi effetti dissociativi. La possibile tossicità del destrometorfano assunto come sciroppo (farmaco da banco) è dovuta anche alla co-ingestione di altre sostanze presenti nella formula del preparato, quali paracetamolo, pseudoefedrina, antistaminici. La co-ingestione di destrometorfano con altre sostanze che hanno attività farmacologica quali gli inibitori delle monoamminossidasi o gli inibitori della ricaptazione della serotonina, possono precipitare la sindrome serotoninergica. L'antagonista oppioide naloxone ha mostrato effetto limitato come antidoto per il destrometorfano.

Snozek CLH. Dextromethorphan in popular OTC drug for young to abuse. Clinical & forensic toxicology news. September 2008 e riferimenti bibliografici in essi inclusi. (<http://www.aacc.org/publications/toxicology/Documents/0908CFTN.pdf>).

Nel 2011 è stata pubblicata una revisione della letteratura scientifica sul destrometorfano (DXM) e alcuni suoi analoghi strutturali. Nello specifico si analizzano gli studi sugli effetti neurotossici prodotti dal DXM e il suo potenziale di sviluppare dipendenza. Vengono altresì discussi i risultati di ricerche sui potenziali effetti neuroprotettivi del DXM e di suoi analoghi su diversi disturbi neurodegenerativi, esercitate attraverso le sue proprietà antiossidanti, antiinfiammatorie e neurotrofiche e attraverso la modulazione delle interazioni con i recettori dell'NMDA, PCP e i sigma 1.

Shin EJ, Bach JH, Lee SY, Kim JM, Lee J, Hong JS, Nabeshima T, Kim HC. Neuropsychotoxic and neuroprotective potentials of dextromethorphan and its analogs. J Pharmacol Sci. 2011;116(2):137-48. Epub 2011 May 21. (http://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/116/2/137/_pdf).

Uno studio ha valutato gli effetti della somministrazione di destrometorfano (DXM) a dosi ascendenti (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, and 800 mg/70 kg), in 12 soggetti volontari. Lo studio è stato effettuato valutando anche l'effetto del triazolam e di placebo. Gli effetti prodotti dal DXM sono risultati distinti da quelli prodotti dal triazolam e con caratteristiche simili a quelle prodotte dall'assunzione di allucinogeni. Nello specifico sono stati registrati effetti che includevano un aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, emesi; sono stati inoltre riportati effetti tipici di allucinogeni classici (alterazione dalla realtà, visioni ad occhi aperti e chiusi, gioia, ansia), stimolazione (nervosismo), effetti somatici (formicolio, mal di testa), cambiamenti percettivi, sensazione di gradimento della droga, esperienze di tipo mistico. Dopo 400 mg/70 kg di DXM, 11

su 12 partecipanti hanno indicato nel questionario sottoposto che pensavano di aver assunto un allucinogeno classico (per esempio, psilocibina).

Reissig CJ, Carter LP, Johnson MW, Mintzer MZ, Klinedinst MA, Griffiths RR. High doses of dextromethorphan, an NMDA antagonist, produce effects similar to classic hallucinogens. Psychopharmacology (Berl). 2012 Sep;223(1):1-15. doi: 10.1007/s00213-012-2680-6. Epub 2012 Apr 13.

| Caratterizzazione analitica

Secondo quanto riportato nella letteratura scientifica, l'analisi chirale del metorfano può essere eseguita mediante vari metodi analitici, tra cui tuttavia ad oggi l'elettroforesi capillare sembra la più attuale. Comunque anche separazioni in cromatografia liquida sono possibili utilizzando colonne chirali. Pur essendo segnalate colonne chirali per gas cromatografia, tale approccio manca nella letteratura recente. Si ricorda anche come separazioni chirali possano essere eseguite con colonne non chiralmente selettive previa formazione di diastereoisomeri.

U.O. Medicina Legale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Di seguito vengono riportati alcuni articoli di letteratura sulla separazione chirale del metorfano.

Metodi LC-MS/MS

Lo studio riporta l'analisi in LC-MS/MS del plasma, urine e pelo di ratto dopo somministrazione i.p. di destrometorfano o levometorfano (5mg/kg/giorno, per 10 giorni). La separazione chirale delle due molecole è stata possibile in 12 minuti con colonna chirale Chiral CD-Ph in acetonitrile con 0.1% di acido formico, con un programma in gradiente lineare.

La maggior parte dei metaboliti identificati nel plasma e nelle urine di ratto, dopo idrolisi dei glucuronati, corrispondevano all'O-demetile e all'N,O-didemetile. Non si è osservata racemizzazione di questi metaboliti. I campioni di pelo sono stati invece raccolti 4 settimane dopo la prima somministrazione e i risultati hanno evidenziato concentrazioni diverse della molecola originaria e dei metaboliti del levo- rispetto al destrometorfano. Le concentrazioni del composto parente e dei metaboliti O-demetile, N-demetile e N,O-didemetile erano rispettivamente 63.4, 2.7, 25.1, e 0.7 ng/mg per la forma destro e 24.5, 24.6, 2.6, and 0.5 ng/mg per la forma levo. Studi realizzati su microsomi umani confermano che potrebbe esserci un metabolismo enantioselettivo, soprattutto nella O-demetilazione. Il metodo chirale secondo gli autori, può essere applicato per l'identificazione dei due enantiomeri in campioni biologici umani.

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Miyajima A, Sunouchi M, Goda Y. Chiral analyses of dextromethorphan/levomethorphan and their metabolites in rat and human samples using LC-MS/MS. Anal Bioanal Chem. 2011 Apr; 400(1):165-74. Epub 2011 Feb 11.

L'articolo riporta una valutazione degli effetti dell'eluente sulla enantioseparazione di diverse sostanze tra cui il metorfano, usando una tecnica LC-ESI-MS/MS con colonna chirale.

Pihlainen K, Kostianen R. Effect of the eluent on enantiomer separation of controlled drugs by liquid chromatography-ultraviolet absorbance detection-electrospray ionisation tandem mass spectrometry using vancomycin and native beta-cyclodextrin chiral stationary phases. J Chromatogr A. 2004 Apr 9;1033(1):91-9.

Metodo LC-MS

Recentemente è stato pubblicato un articolo che descrive lo sviluppo di un nuovo metodo enantioselettivo in HPLC per la risoluzione e determinazione degli enantiomeri del metorfano, il Destrometorfano (DXM) e il levometorfano (LVM) attraverso l'utilizzo di una colonna chirale. Il metodo separativo è stato accoppiato ad un sistema di rilevazione in dicroismo circolare (CD) elettronico ed ha consentito la determinazione dell'ordine di eluizione sulla base dei segnali CD dei singoli enantiomeri a 284 nm, con segnale positivo per il DXM e negativo per il LVM. Dopo l'ottimizzazione del metodo che è risultato essere selettivo e sensibile, è stato applicato all'identificazione e quantificazione degli enantiomeri del metorfano in otto campioni di eroina da strada, nei quali è stato identificato solo il destrometorfano. Due di questi campioni erano correlati a due casi

di overdose infausto da narcotici. Tali campioni presentavano una quantità di destrometorfano superiore al 5% (peso/peso) e di diacetilmorfina intorno al 50% (peso/peso).

Tedesco D, Di Pietra AM, Rossi F, Garagnani M, Del Borrello E, Bertucci C, Andrisano V. Determination of dextromethorphan and levomethorphan in seized heroin samples by enantioselective HPLC and electronic CD. J Pharm Biomed Anal. 2013 Apr 6;81-82C:76-79. doi: 10.1016/j.jpba.2013.03.024. [Epub ahead of print].

Metodo GC-MS

Il Laboratorio di Tossicologia Forense ed Antidoping - Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova riporta l'analisi di campioni di eroina risultati contenere destrometorfano, identificato dopo analisi contro standard anche di levometorfano e metodologia GC-MS con colonna chirale, secondo le seguenti condizioni analitiche: metodologia GC-MS su Saturn 2000; colonna chirale in fused silica Chirasil 25 m x 0.25 mm ID; 2 µl iniezione soluzione etanolica; positive ion, full scan.

Laboratorio di Tossicologia Forense ed Antidoping - Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova.

Un recente articolo dell'Università di Catania e dell'Università di Palermo descrive tre casi di decesso droga correlati, registrati tra dicembre 2010 e aprile 2011 in Italia, in cui gli esami tossicologici effettuati in GC/MS hanno identificato la presenza di metorfano. Gli autori indicano destrometorfano anche se nella descrizione della metodologia non viene riportato l'utilizzo di un metodo chirale per la determinazione dell'isomeria del metorfano. In tutti e tre i casi, nel luogo del decesso sono stati rilevati reperti quali siringhe e polveri che sono stati sottoposti ad indagine tossicologica.

Nel primo caso gli esami tossicologici sui campioni biologici del deceduto hanno rilevato la presenza di morfina, codeine, 6-MAM e metorfano. L'analisi di due siringhe trovate in prossimità del deceduto hanno rilevato presenza di caffeina, destrometorfano, acetilcodeina, 6-MAM, morfina ed eroina; l'analisi di una sostanza bianca recuperata nello stesso caso, ha rilevato presenza di eroina (39%), acetilcodeina, 6-MAM, destrometorfano (8,5%) e caffeina. Nel secondo caso gli esami dei fluidi biologici hanno identificato morfina, codeina destrometorfano, metadone e 2-etilidene-1,5-dimetil-3-difenilpirrolidina (EDDP). L'analisi della siringa recuperata per questo caso ha rilevato presenza di codeina, caffeina e destrometorfano. La sostanza bianca conteneva eroina (33,3%), acetilcodeina, 6-MAM, destrometorfano (8,03%) e caffeina.

Nel terzo caso, nei liquidi biologici è stata identificata morfina, codeina, 6-MAM e destrometorfano. L'analisi della siringa ha rilevato presenza di acetilcodeina, 6-MAM e morfina, caffeina e destrometorfano. La polvere bianca conteneva eroina (17,36%), 6-MAM, acetilcodeina, destrometorfano (17,8%) e caffeina.

Barbera N, Busardò FP, Indorato F, Romano G. The pathogenetic role of adulterants in 5 cases of drug addicts with a fatal outcome. Forensic Sci Int. 2013 Apr 10;227(1-3):74-6. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.08.041. Epub 2012 Sep 20.

Metodo NMR

Lo studio riporta la differenziazione dei due isomeri destro- e levo-metorfano (sale idrobromidrico) attraverso tecnica NMR, utilizzando i lantanidi europio e praseodimio come agenti di shift chirali. La differenza di shift enantiomerico associata al metossile del metorfano è tale in queste condizioni da permettere l'identificazione di un enantiomero rispetto all'altro anche se in miscele del 10%. Il metodo analitico si è rivelato rapido e adatto anche per l'analisi di piccole quantità di campione (1 mg).

Wainer IW, Tischler MA, Sheinin EB. Determination of dextro- and levomethorphan mixtures using chiral lanthanide NMR shift reagents. J. Pharm. Sci.; VOL 69 ISS Apr 1980, P459-461, (REF 3).

Metodi in elettroforesi capillare

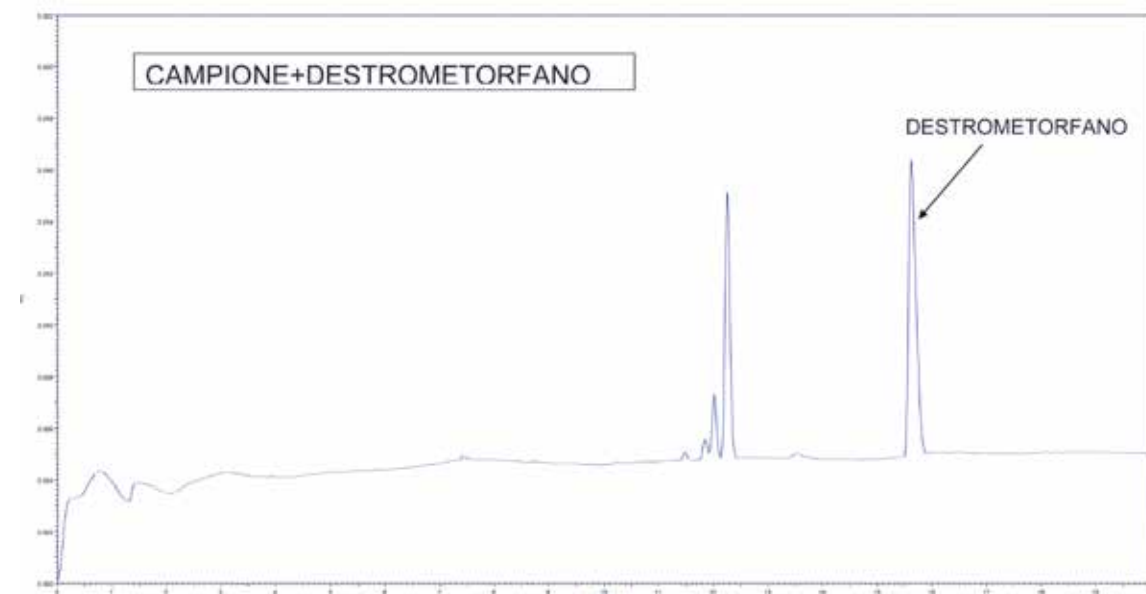
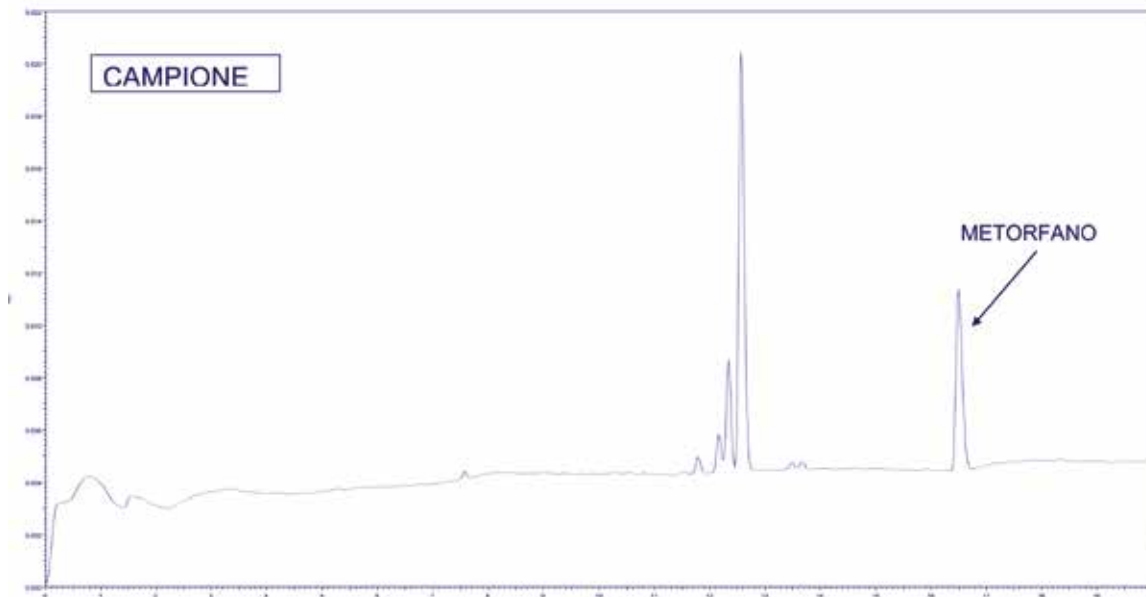
L'articolo riporta un metodo in elettroforesi capillare utilizzando un rivestimento dinamico del capillare. Il rivestimento dinamico della superficie del capillare è stato ottenuto con veloce trattamento con idrossido di sodio 0.1 N, acqua, un tampone contenente un reagente di rivestimento policationico, un reagente contenente metanolo e un reagente di rivestimento polianionico contenente idrossipropil-beta-ciclodestrina come additivo chirale. Il metodo ha permesso la differenziazione chirale del Destro- e Levo- Metorfano in 4 minuti ed una eccellente risoluzione dei picchi.

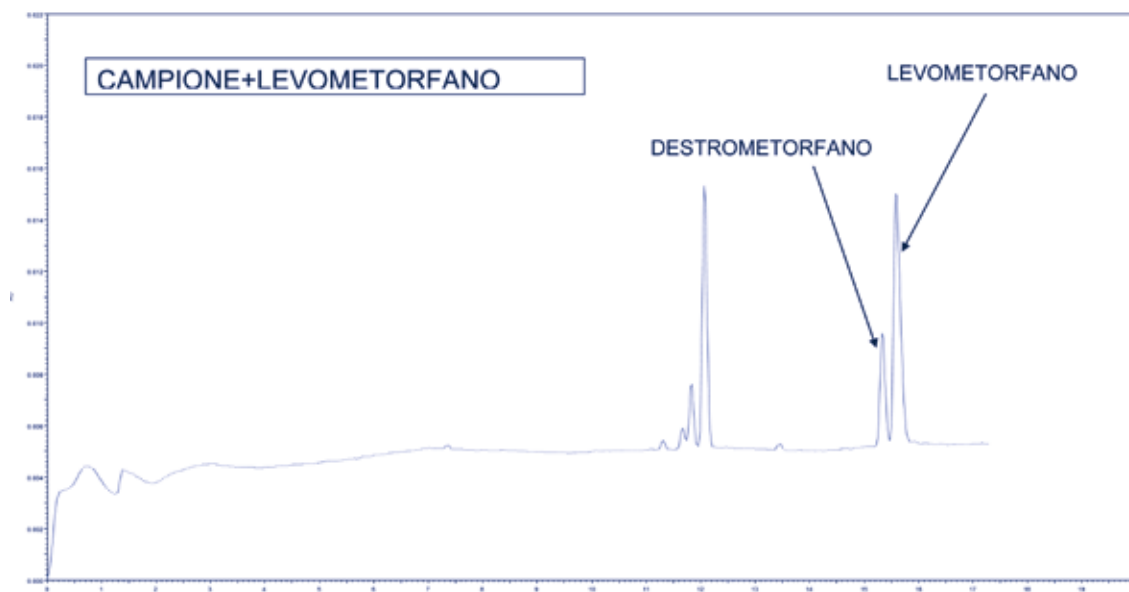
Lurie IS, Ly A, Cox KA. Rapid Chiral Separation of Dextro and Levo- Methorphan using Capillary Electrophoresis with Dynamically Coated Capillaries. *DEA Resources, Microgram Journal*, Volume 3, July-December 2005. (http://www.justice.gov/dea/programs/forensicsci/microgram/journal_v3_num34/journal_v3_num34_pg4.html).

L'articolo descrive un metodo in elettroforesi capillare zonale basato sull'uso di β -ciclodestrine in tampone modificato con propanolo, in grado di identificare e quantificare gli isomeri del racematorfano e del racemorfano nelle urine, senza necessità di derivatizzazione. Il metodo usa una estrazione in fase solida per il recupero degli analiti seguito da rivelazione UV.

Anthony Aumatell A and Wells RJ. Chiral Differentiation of the Optical Isomers of Racemethorphan and Racemorphan in Urine by Capillary Zone Electrophoresis. *J Chromatogr Sci* (1993) 31(12): 502-508.

Di seguito viene riportato un metodo in elettroforesi capillare sperimentato con capillare di lunghezza pari a 60 cm e diametro 50 micron, tampone fosfato (150 millimolare) a pH 5,4, addizionato con idrossipropil-beta-ciclodestrina (6 millimolare) come additivo chirale e 20% di metanolo, utilizzando standard analitico di destro- e levo-metorfano. Il metodo è stato applicato su un campione di polvere risultata contenere metorfano ed ha permesso l'identificazione dell'enantiomero destrometorfano, come evidenziato dagli spettri di seguito riportati, nei quali è riscontrabile una buona risoluzione dei picchi dei due enantiomeri:





Fonte: U.O. Medicina Legale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Formazione di diastereoisomeri e separazione in GC-MS

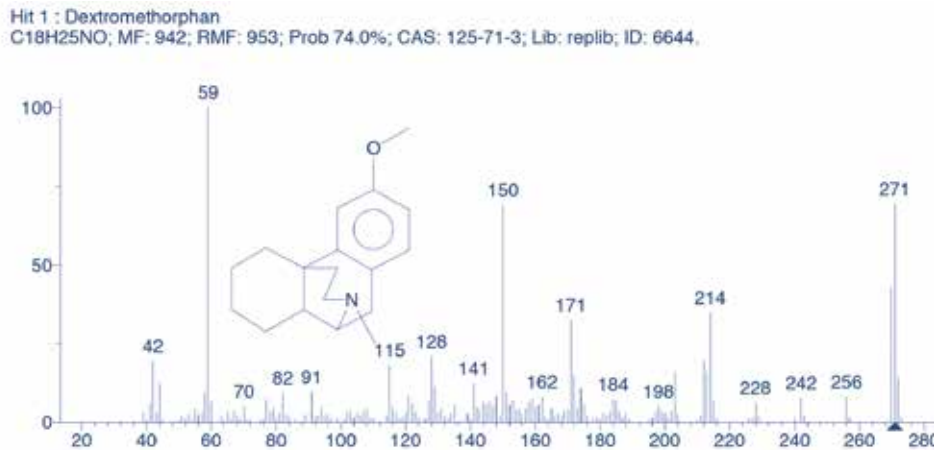
Utilizzando il (-)-mentilcloroformiato, si ha la formazione di un intermedio quaternario all'azoto che porta a N-demetilazione e formazione di un prodotto acilato. Rispetto ad altri agenti di derivatizzazione chimica che con le ammine danno luogo alla formazione di un sale di ammonio quaternario, non adatto all'analisi gascromatografica, il mentilcloroformiato funziona invece da agente demetilante e permette la formazione di un derivato di tipo carbammato stabile, adatto all'analisi in gascromatografia. L'ausiliare chirale porta dunque alla formazione di un diastereoisomero, diverso a seconda che si tratti del destro o del levometorfano. I due diastereoisomeri sono separabili con una colonna non chirale, in questo caso in gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa, in quanto prodotti non più otticamente attivi. La derivatizzazione è stata effettuata per reazione del campione contenente metorfano con mentilcloroformiato, in toluene a riflusso per 1 ora. L'esperimento è stato condotto sia sui due stereoisomeri puri che su un campione incognito, ottenendo una buona separazione e identificazione per GC-MS del prodotto e conferma delle strutture alla risonanza magnetica nucleare (NMR).

Koo C, Cox M, Klass G, Johnston M. Stereochemical Analysis of Methorphan Using (-)-Menthyl Chloroformate. *Forensic Sci.* 2012 May 7. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02162.x. [Epub ahead of print].

Campioni di eroina contenenti metorfano, da segnalazione giunta dal Ministero dell'Interno - Dipartimento della Pubblica Sicurezza - Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - GPRS Genova, reagisce al test colorimetrico di Marquis e di Young in modo analogo alla cocaina, producendo falsi positivi per questa sostanza. Positività al test di Marquis è stata descritta anche nel 2005 nel Bollettino della DEA americana, nel quale si riportava che compresse ritenute essere ecstasy erano risultate negative al test del nitroprussiato di sodio, mentre avevano dato colorazione magenta con il reagente di Marquis. Le analisi GC/MS di un estratto avevano rilevato la presenza di metorfano e successiva determinazione dell'isomeria ottica attraverso il test con acido trinitrobenzoico ha identificato, nello specifico, la presenza dextrometorfano.

Microgram Bulletin, Vol. XXXVIII, NO. 10, October 2005. <http://www.justice.gov/dea/pr/micrograms/2005/mg1005.pdf>

Di seguito viene riportato uno spettro MS del destrometorfano da ricerca in libreria di spettri:



Fonte: U.O. Biochimica clinica e tossicologia - Az. Sanitaria USL2 Lucca.

Di seguito viene riportato uno spettro MS del levometorfano da ricerca in libreria di spettri:



(mainlib) Levomethorphan

Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri di Verona.

Informazioni da Internet

Il destrometorfano (talvolta chiamato "DXM" o "robo") è un ingrediente usato in diversi farmaci utilizzati per curare la tosse. Come il PCP e la ketamina, il destrometorfano agisce come antagonista del recettore del NMDA. La fonte più diffusa del destrometorfano è lo sciroppo per la tosse extra-forte, che di solito contiene 3 milligrammi di droga per millilitro di sciroppo. Se si rispettano le dosi consigliate per curare la tosse (da 1/6 ad 1/3 di oncia del medicinale, contenente dai 15 ai 30 mg di destrometorfano) la droga è sicura ed è efficace nel trattamento della tosse. Dosi più elevate (4 once o più) possono produrre effetti dissociativi simili a quelli della ketamina e del PCP. Gli effetti variano in relazione alla dose e i consumatori del destrometorfano descrivono una varietà di situazioni che vanno da un lieve effetto stimolante con percezioni visive distorte per piccole dosi (circa 2 once) ad un senso di completa dissociazione dal proprio corpo per dosi di 10 once o più. L'effetto solitamente dura circa 6 ore. I farmaci che possono essere acquistati senza prescrizione, contenenti destrometorfano spesso contengono anche antistaminici ed agenti decongestionanti, e dosi elevate di queste sostanze possono accrescere seriamente il rischio di abuso di destrometorfano (<http://www.narcodroga.it/droghe%20esaminate.htm>, ultimo accesso 26 luglio 2013).

Inoltre, sul sito "girl power" un utente descrive gli effetti correlati all'assunzione di destrometorfano. L'utente riferisce di aver assunto DXM bromidrato per via orale (150mg) con effetti visibili dopo 4 ore: sudore, insonnia, tachicardia, sbalzi di temperatura e conati di vomito ed allucinazioni (<http://community.girlpower.it/destrometorfano-vt176995.html>, ultimo accesso 26 luglio 2013).

Stato legale

Il levometorfano e il racematorfano (ad esclusione del destrometorfano) in Italia sono inclusi nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.; il destrometorfano ne è espressamente escluso.

Il destrometorfano è invece sotto controllo in Danimarca, Grecia, Ungheria e Svezia. La molecola non è posta sotto controllo in Polonia.

EMCDDA, EDND database, DXM, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della polvere analizzata dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Verona, risultata contenere Metorfano (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Verona) (Prot. EWS 267/13 del 10/06/2013).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, DXM, 2013.
- Tox net.
- Pub Med.
- Benson WM, Stefko PL, Randall LO. Comparative pharmacology of levorphan, racemorphan and dextrorphan and related methyl ethers. JPET October 1953 vol. 109 no. 2 189-200.

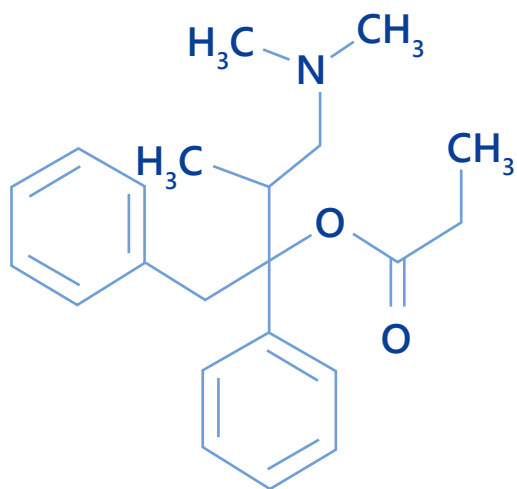
- Duedahl TH, Dirks J, Petersen KB, Romsing J, Larsen NE, Dahl JB. Intravenous dextromethorphan to human volunteers: relationship between pharmacokinetics and anti-hyperalgesic effect. *Pain*. 2005 Feb;113(3):360-8.
- Overview of the September 14, 2010, DSaRM Advisory Committee Meeting to Discuss the Drug Enforcement Administration (DEA) request for an abuse potential evaluation and scheduling recommendation for dextromethorphan (DXM). *Food and Drug Administration*; 2010 Aug. p. 1–135. FDA Warns Against Abuse of Dextromethorphan (DXM). <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/drugsafetyandriskmanagementadvisorycommittee/ucm224446.pdf>
- Banken JA. and Foster H., "Dextromethorphan An Emerging Drug of Abuse", *Ann.N.Y.Academy of Sciences* 1139; 402-411 (2008).
- Logan BK, Goldfogel G, Hamilton R, Kuhlman J. Five Deaths Resulting from Abuse of Dextromethorphan Sold Over the Internet. *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 33, Number 2, March 2009 , pp. 99-103(5).
- Hilmas E. Adolescent Dextromethorphan Abuse. *Toxalert. Maryland Poison Center. February 2001, Volume 18, Issue 1.* (<http://www.mdpoison.com/publications/pdf/Feb2001Toxalert.pdf>).
- Majlesi N, Lee DC, Ali SS. Dextromethorphan abuse masquerading as a recurrent seizure disorder. *Pediatr Emerg Care*. 2011 Mar;27(3):210-1.
- Logan BK, Yeakel JK, Goldfogel G, Frost MP, Sandstrom G, Wickham DJ. Dextromethorphan Abuse Leading to Assault, Suicide, or Homicide. *J Forensic Sci*. 2012 Apr 26. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02133.x. [Epub ahead of print] (e riferimenti bibliografici in esso contenuti).
- Centro Antiveneni di Pavia. Fondazione "Salvatore Maugeri".
- Duedahl TH, Dirks J, Petersen KB, Romsing J, Larsen NE, Dahl JB. Intravenous dextromethorphan to human volunteers: relationship between pharmacokinetics and anti-hyperalgesic effect. *Pain*. 2005 Feb;113(3):360-8.
- CESAR. Center for Substance Abuse Research. <http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/dxm.asp> (ultimo accesso 14-05-2012).
- Snozek CLH. Dextromethorphan in popular OTC drug for young to abuse. *Clinical & forensic toxicology news*. September 2008 e riferimenti bibliografici in essi inclusi. (<http://www.aacc.org/publications/toxicology/Documents/0908CFTN.pdf>).
- Shin EJ, Bach JH, Lee SY, Kim JM, Lee J, Hong JS, Nabeshima T, Kim HC. Neuropsychotoxic and neuroprotective potentials of dextromethorphan and its analogs. *J Pharmacol Sci*. 2011;116(2):137-48. Epub 2011 May 21. (http://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/116/2/137/_pdf).
- Reissig CJ, Carter LP, Johnson MW, Mintzer MZ, Klinedinst MA, Griffiths RR. High doses of dextromethorphan, an NMDA antagonist, produce effects similar to classic hallucinogens. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Sep;223(1):1-15. doi: 10.1007/s00213-012-2680-6. Epub 2012 Apr 13.
- U.O. Medicina Legale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.
- Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Miyajima A, Sunouchi M, Goda Y. Chiral analyses of dextromethorphan/levomethorphan and their metabolites in rat and human samples using LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*. 2011 Apr; 400(1):165-74. Epub 2011 Feb 11.
- Pihlainen K, Kostianen R. Effect of the eluent on enantiomer separation of controlled drugs by liquid chromatography-ultraviolet absorbance detection-electrospray ionisation tandem mass spectrometry using vancomycin and native beta-cyclodextrin chiral stationary phases. *J Chromatogr A*. 2004 Apr 9;1033(1):91-9.
- Tedesco D, Di Pietra AM, Rossi F, Garagnani M, Del Borrello E, Bertucci C, Andrisano V. Determination of dextromethorphan and levomethorphan in seized heroin samples by enantioselective HPLC and electronic CD. *J Pharm Biomed Anal*. 2013 Apr 6;81-82C:76-79. doi: 10.1016/j.jpba.2013.03.024. [Epub ahead of print].
- Laboratorio di Tossicologia Forense ed Antidoping - Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova.
- Barbera N, Busardò FP, Indorato F, Romano G. The pathogenetic role of adulterants in 5 cases of drug addicts with a fatal outcome. *Forensic Sci Int*. 2013 Apr 10;227(1-3):74-6. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.08.041. Epub 2012 Sep 20.
- Wainer IW, Tischler MA, Sheinin EB. Determination of dextro- and levomethorphan mixtures using chiral lanthanide NMR shift reagents. *J. Pharm. Sci.*; VOL 69 ISS Apr 1980, P459-461, (REF 3).
- Lurie IS, Ly A, Cox KA. Rapid Chiral Separation of Dextro and Levo- Methorphan using Capillary Electrophoresis with Dynamically Coated Capillaries. *DEA Resources, Microgram Journal*, Volume 3, July-December 2005. http://www.justice.gov/dea/programs/forensicsci/microgram/journal_v3_num34/journal_v3_num34_pg4.html
- Anthony Aumatell A and Wells RJ. Chiral Differentiation of the Optical Isomers of Racemethorphan and Racemorphan in Urine by Capillary Zone Electrophoresis. *J Chromatogr Sci* (1993) 31(12): 502-508.
- Koo C, Cox M, Klass G, Johnston M. Stereochemical Analysis of Methorphan Using (-)-Menthyl Chloroformate. *Forensic Sci*. 2012 May 7. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02162.x. [Epub ahead of print].
- *Microgram Bulletin*, Vol. XXXVIII, NO. 10, October 2005. <http://www.justice.gov/dea/pr/micrograms/2005/mg1005.pdf>
- U.O. Biochimica clinica e tossicologia - Az. Sanitaria USL2 Lucca.
- Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri di Verona.

Propossifene

Nome

Propossifene (Propoxyphene)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{22}H_{29}NO_2$

Numero CAS

469-62-5 (destropropossifene)

2338-37-6 (levopropossifene)

Nome IUPAC

[4-(dimethylamino)-3-methyl-1,2-diphenylbutan-2-yl]propanoate

Altri nomi

Levopropoxyphene; Dextropropoxyphene; DPX; l-Propoxyphene; Levopropoxiphenum; 1,2-Diphenyl-2-propionoxy-3-methyl-4-dimethylaminobutane; 4-(Dimethylamino)-3-methyl-1,2-diphenyl-2-butanol propionate; (-)-Propoxyphene; alpha-4-Dimethylamino-1,2-diphenyl-3-methyl-4-propionyloxybutane

Nomi dei prodotti commerciali: Darvocet; Doloxen; Propacet; Darvon; Antalvic; Deprancol; Develin, Dolene; Dolocap; Erantin; Femadol; Harmar; Propoxychel; Proxagesic; Proxyvon; Parvon spas.

Peso molecolare

339.471 g/mol

Aspetto

Cristalli bianchi

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sul propossifene:

Il propossifene è un analgesico narcotico strutturalmente analogo al metadone. Ha quattro stereoisomeri possibili. Gli effetti analgesici sono attribuiti all'isomero destrogiro, il d-propossifene o destropropossifene mentre l'isomero levogiro (l-propossifene o levopropossifene) ha un effetto debolmente antitussivo.

Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, A.G. Goodman (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996., p. 545.

Il propossifene è un oppioide sintetico usato nel trattamento del dolore. Viene generalmente prodotto in formulazioni con paracetamolo o con acido acetilsalicilico. La molecola tal quale è oggetto di abuso perché determina effetti euforizzanti; esso può causare dipendenza simile ad altri agonisti oppioidi.

Il 10 Novembre 2010 la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha raccomandato il ritiro dal commercio del propossifene (sia dei prodotti commerciali che delle formulazioni generiche) a causa del rischio di grave tossicità cardiaca già a dosi terapeutiche. I risultati di uno studio hanno infatti mostrato che il propossifene a dosi terapeutiche produce alterazioni all'ECG che possono portare ad aumento del rischio di aritmie cardiache: gli effetti riscontrati comprendono allungamento dell'intervallo PR, allargamento del complesso QRS e prolungamento dell'intervallo QT. L'FDA conclude che i rischi correlati all'uso di propossifene superano i benefici terapeutici alle dosi raccomandate per la riduzione del dolore.

a) US FDA; Drug Safety and Availability; FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Propoxyphene (November 19, 2010). Available from, as of November 30, 2010: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm234338.htm> (ultimo accesso, 21 agosto 2012);

b) Food and Drug Administration recommends against the continued use of propoxyphene. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011;25(1):80-2.

c) Toxnet – Propoxyphene.

In data 25 giugno 2009 sul sito dell'Agenzia del Farmaco viene riportato il seguente Comunicato Stampa EMEA su destropropossifene:

“L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda la sospensione dal commercio dei medicinali contenenti destropropossifene da solo o in associazione. Al termine di un riesame dei dati di sicurezza e di efficacia dei medicinali contenenti destropropossifene, il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA ha concluso che per questi medicinali i rischi sono superiori ai benefici, soprattutto per quanto riguarda il rischio di sovradosaggio potenzialmente letale. La raccomandazione dell'Agenzia è stata trasmessa alla Commissione europea per l'adozione di una decisione vincolante.

Il destropropossifene è un analgesico oppiaceo usato per il trattamento del dolore acuto e cronico.

In Italia non sono autorizzati medicinali contenenti destropropossifene in associazione ad altri principi attivi; l'unico medicinale (Liberen®) contenente il solo destropropossifene come principio attivo, dai dati in possesso dell'Agenzia Italiana del Farmaco, risulta essere in esaurimento scorte dal 2005”.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-stampa-emea-su-destropropossifene-25062009> (ultimo accesso, 21 agosto 2012).

Farmacologia e Tossicologia

Il propossifene è un legante dei recettori mu oppioidi. Produce analgesia, sedazione, euforia, diminuzione della motilità gastrointestinale e prurito.

Il farmaco, ove ancora in commercio, è disponibile in formulazioni per assunzione orale. L'assorbimento del farmaco può risultare rallentato per la sua capacità di ridurre la motilità gastrointestinale.

Toxnet – Propoxyphene.

Il levopropossifene (sale cloridrato, 225 mg/Kg s.c.) diminuisce i livelli di noradrenalina nel cervello di topo.

Dubas T et al. Investigation of mechanisms involved in toxic effects of narcotic analgesics. Int Z Klin Pharmakol Ther Toxikol 5(4) 397 (1972).

Negli adulti l'ingestione di 10 mg/kg generalmente produce effetti tossici, e l'ingestione di 20 mg/kg è considerata potenzialmente letale.

Toxnet – Propoxyphene.

L'abuso di propossifene avviene principalmente per via endovenosa e per inalazione (intranasale o attraverso il fumo) in quanto queste vie di assunzione portano a rapido aumento dei livelli plasmatici, producendo velocemente euforia: a tale veloce assorbimento si associano potenziali gravi effetti tossici. Gli effetti tossici sono correlati all'esacerbazione delle proprietà farmacologiche tipiche degli oppioidi.

Toxnet – Propoxyphene.

Diversamente altri oppioidi, il propossifene e il suo metabolita attivo nor-propossifene hanno proprietà tossicologiche che vanno oltre l'effetto sui recettori oppioidi. Essi bloccano infatti i canali del sodio (similmente ad esempio ad altri farmaci, quali gli antidepressivi triciclici), e pertanto hanno una rilevante tossicità cardiaca. Ciò determina importanti aritmie, e corrisponde elettrocardiograficamente a rilievi di aumento dell'intervallo PR, allargamento del complesso QRS e, in misura minore, ad allungamento dell'intervallo QT.

Uno studio su 73 soggetti in Baja California, Mexico, con diagnosi di dipendenza da destropropossifene (DPX) secondo il DSM-III-R e senza patologie psichiatriche, evidenziava che i soggetti consumavano una dose media pari a circa 3,5 volte la dose terapeutica massima raccomandata. Le sostanze più frequentemente abusate insieme al DPX erano benzodiazepine ($p < .01$), seguite da marijuana, eroina, alcol, stimolanti (cocaina e amfetamine), e inalanti; il 17% dei casi era rappresentato da consumatori di DPX e questa sostanza era il principale oppiaceo di abuso nel 67% dei casi. Infine i ricercatori concludono dicendo che i dati suggeriscono che il DPX è una sostanza d'abuso primaria e non secondaria all'eroina.

Ng B, Alvear M. Dextropropoxyphene addiction--a drug of primary abuse. Am J Drug Alcohol Abuse. 1993;19(2):153-8.

L'intossicazione è caratterizzata da miosi pupillare, nausea, vomito, depressione respiratoria di vario grado, depressione del sistema nervoso centrale di vario grado, ipotensione, lieve ipotermia, alterazioni del ritmo (bradicardia o tachicardia, aritmie ventricolari, blocco atrioventricolare, e altre alterazioni del ritmo).

Nei casi di grave tossicità si riscontrano: insufficienza respiratoria fino a condurre ad apnea, ipossia, coma, ipotensione, bradicardia, acidosi respiratoria o metabolica, allargamento dei complessi QRS, aritmie ventricolari, possibilità di sviluppo di danni polmonari acuti. I pazienti possono andare incontro ad ipotermia, raramente convulsioni da ipossia o da effetto della sostanza. Il decesso può sopraggiungere a seguito di uno di questi effetti.

Toxnet – Propoxyphene.

Il propossifene può sviluppare dipendenza fisica e psicologica in modo analogo ad altri analgesici oppioidi. In caso di cessazione improvvisa dell'assunzione del propossifene possono manifestarsi sindrome di astinenza (nausea, vomito, tremori, diaforesi, crampi muscolari, agitazione, rinorrea, mialgia).

Toxnet – Propoxyphene.

Il trattamento dell'overdose è quello indicato per tutti gli oppioidi, ma a questo si devono aggiungere i trattamenti per i problemi specifici di cardiotossicità: a tal fine è opportuno consultare un centro antiveneni. Le emivite del propossifene e del nor-propossifene sono lunghe, e rebound dell'overdose possono comparire a distanza di molte ore dall'inizio del trattamento.

Centro Antiveneni di Pavia – Fondazione Salvatore Maugeri

Il propossifene è disponibile commercialmente come sale cloridrato o napsilato. Le dosi terapeutiche previste sono: propossifene (sale cloridrato) 65 mg per via orale ogni 4 ore. max 390 mg/giorno. Propossifene napsilato: 100 mg orale ogni 4 ore se necessario; max 600 mg/giorno. Non è previsto l'uso pediatrico.

Toxnet – Propoxyphene.

L'uso concomitante di propossifene con un agonista parziale oppioide (per esempio buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazocina) può ridurre l'effetto analgesico e/o precipitare i sintomi di astinenza.

Da Toxnet - Propoxyphene: American Society of Health System Pharmacists; AHFS Drug Information 2010. Bethesda, MD. (2010), p. 2197.

Effetti avversi

Il propossifene può causare come effetti avversi confusione, disforia, euforia, allucinazioni, disorientamento e altri effetti neurocomportamentali quali comportamento irrazionale e/o gesti auto-lesivi.

Caratterizzazione analitica

Uno studio che riporta il monitoraggio della presenza di oppioidi nei fluidi orali di 6441 pazienti provenienti da 231 cliniche diverse, in terapia per il dolore. Viene riportato il test di screening effettuato con 14 diversi saggi ELISA e la conferma in LC-MS-MS per i campioni risultati positivi. La seguente prevalenza di sostanze è stata riscontrata: oppiacei > ossicodone > benzodiazepine > metadone ≈ carisoprodol > fentanil > cannabinoidi ≈ tramadol > cocaina > amfetamine ≈ propossifene ≈ buprenorfina > barbiturici > metamfetamine. Approssimativamente l'11.5% della popolazione studiata usava una o più sostanze illecite (cannabis, cocaina, metamfetamina e/o MDMA). In generale i risultati ottenuti sui fluidi orali circa la tipologia di sostanze assunte e i metaboliti osservati risultavano analoghi a quanto rilevato in campioni di urina, indicando che il fluido orale è una opzione praticabile per il monitoraggio dei pazienti in trattamento per dolore cronico.

Heltsley R, Depriest A, Black DL, Robert T, Marshall L, Meadors VM, Caplan YH, Cone EJ. Oral fluid drug testing of chronic pain patients. I. Positive prevalence rates of licit and illicit drugs. J Anal Toxicol. 2011;35(8):529-40.

Il d-propossifene è stato identificato nel plasma via GC-MS usando d-propossifene-benzil-d7 come standard interno.

Sullivan HR McMahon RE. Quant mass spectrom life sci; Proc Int Sympo, 1st: 83-93 (1977).

Il propossifene viene estratto dal sangue intero, urine o tessuti con solvente organico da soluzione alcalina. Per isolare la molecola da composti organici neutri e da artefatti biologici, la soluzione viene riestratta con soluzione acida diluita e poi solvente organico. L'estratto finale viene concentrato ed analizzato via GC-MS.

Sunshine, Irving (ed.) Methodology for Analytical Toxicology. Cleveland: CRC Press, Inc., 1975., p. 320.

L'articolo descrive un metodo rapido ed efficiente per la separazione degli enantiomeri del propossifene attraverso l'uso di elettroforesi capillare con ciclodestrine neutre quale mezzo chirale.

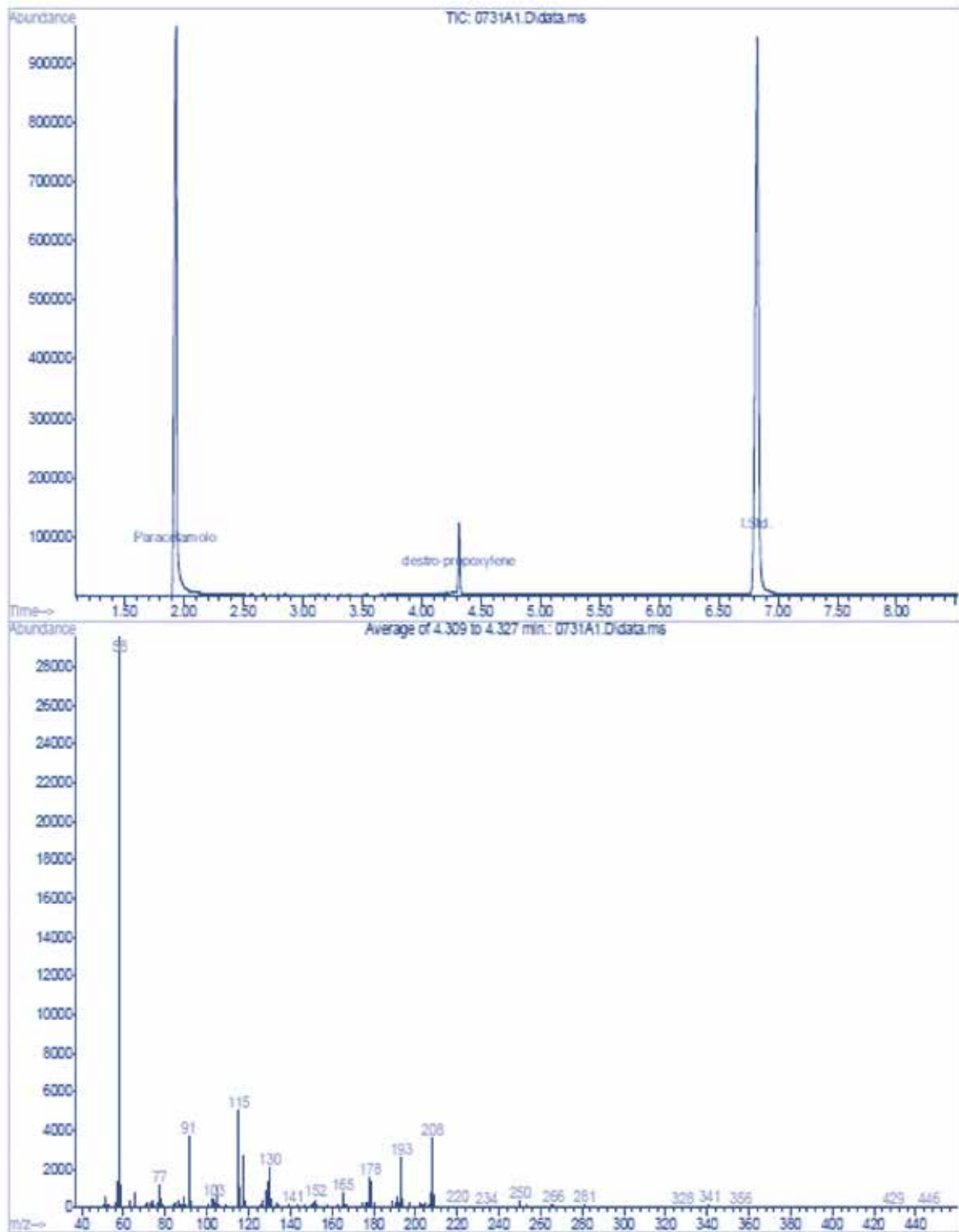
Tania Magoon, Keiko Ota, Jennifer Jakubowski, Michelle Nerozzi and T. Werner. The use of neutral cyclodextrins as additives in capillary electrophoresis for the separation and identification of propoxyphene enantiomers. Analytical and Bioanalytical Chemistry. Volume 373, Number 7 (2002), 628-631, DOI: 10.1007/s00216-002-1241-y.

Un altro articolo descrive l'enantioseparazione di diverse sostanze incluso il propossifene in cromatografia liquida con fasi stazionarie chirali.

Pihlainen K, Kostianen R. Effect of the eluent on enantiomer separation of controlled drugs by liquid chromatography-ultraviolet absorbance detection-electrospray ionisation tandem mass spectrometry using vancomycin and native beta-cyclodextrin chiral stationary phases. J Chromatogr A. 2004 Apr 9;1033(1):91-9.

La molecola propossifene in Italia è stata identificata in un campione di polvere proveniente da un sequestro. Gli accertamenti del caso sono stati condotti dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti dei Carabinieri di Brescia. Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto in GC-MS e il confronto con lo spettro di massa del propossifene da libreria.

Cromatogramma e spettro di massa ottenuti in GC-MS:

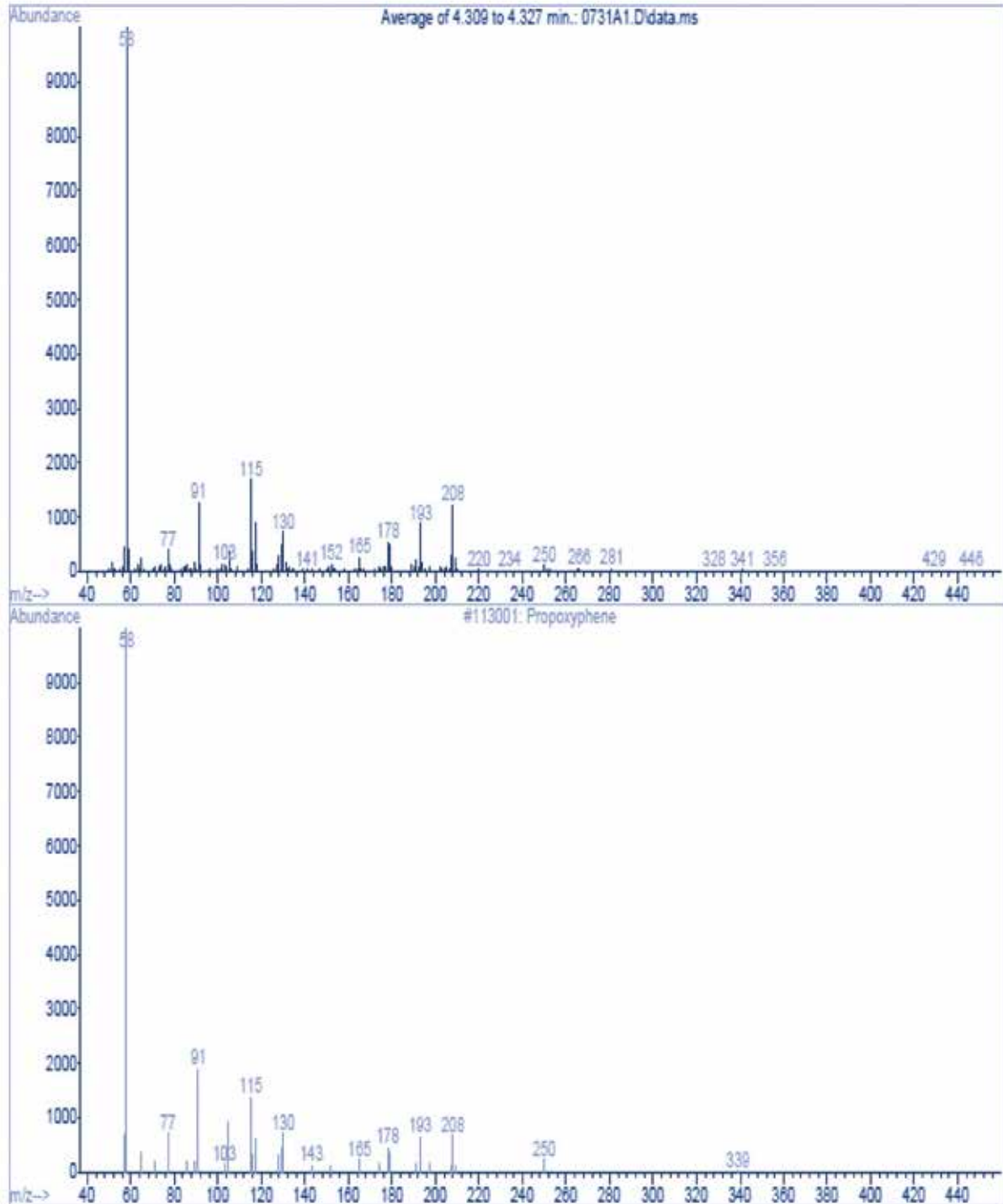


Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti, Carabinieri di Brescia.



Spettro di massa del prodotto confrontato con quello del propoxyphene da libreria:

Library Searched : D:\Database\NIST98.L
Quality : 90
ID : Propoxyphene



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti, Carabinieri di Brescia.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.freewebs.com/darvon/> (ultimo accesso 26 luglio 2013).

Stato legale

In Italia il destropropossifene (alfa-(+)-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol propionato) è incluso in Tabella II Sezione B del D.P.R.309/90 e s.m.i. I medicinali contenenti destropropossifene sono inclusi in Tabella II Sezione C; le composizioni medicinali per uso diverso da quello iniettabile che contengono destropropossifene in associazione con altri principi attivi sono incluse nella Tabella II Sezione E.

Fonti e database consultati

- PubMed.
- Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, A.G. Goodman (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996., p. 545.
- a) US FDA; Drug Safety and Availability; FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Propoxyphene (November 19, 2010). Available from, as of November 30, 2010: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm234338.htm> (ultimo accesso, 21 agosto 2012); b) Food and Drug Administration recommends against the continued use of propoxyphene. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(1):80-2. c) Toxnet – Propoxyphene.
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-stampa-emea-su-destropropossifene-25062009> (ultimo accesso, 21 agosto 2012).
- Toxnet – Propoxyphene.
- *Da Toxnet - Propoxyphene: American Society of Health System Pharmacists; AHFS Drug Information 2010. Bethesda, MD. (2010), p. 2197.*
- Dubas T et al. Investigation of mechanisms involved in toxic effects of narcotic analgesics. *Int Z Klin Pharmakol Ther Toxikol* 5(4) 397 (1972).
- Ng B, Alvear M. Dextropropoxyphene addiction--a drug of primary abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1993;19(2):153-8.
- Centro Antiveneni di Pavia – Fondazione Salvatore Maugeri
- *Da Toxnet - Propoxyphene: USP. Convention. USPDI - Drug Information for the Health Care Professional. 19th ed. Volume I. Micromedex, Inc. Englewood, CO., 1999. Content Prepared by the U.S. Pharmacopieal Convention, Inc., p. 2193.*
- Heltsley R, Depriest A, Black DL, Robert T, Marshall L, Meadors VM, Caplan YH, Cone EJ. Oral fluid drug testing of chronic pain patients. I. Positive prevalence rates of licit and illicit drugs. *J Anal Toxicol*. 2011;35(8):529-40.
- Sullivan HR McMahon RE. Quant mass spectrom life sci; *Proc Int Sympo*, 1st: 83-93 (1977).
- Sunshine, Irving (ed.) *Methodology for Analytical Toxicology*. Cleveland: CRC Press, Inc., 1975., p. 320.
- Tania Magoon, Keiko Ota, Jennifer Jakubowski, Michelle Nerozzi and T. Werner. The use of neutral cyclodextrins as additives in capillary electrophoresis for the separation and identification of propoxyphene enantiomers. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. Volume 373, Number 7 (2002), 628-631, DOI: 10.1007/s00216-002-1241-y.
- Pihlainen K, Kostianen R. Effect of the eluent on enantiomer separation of controlled drugs by liquid chromatography-ultraviolet absorbance detection-electrospray ionisation tandem mass spectrometry using vancomycin and native beta-cyclodextrin chiral stationary phases. *J Chromatogr A*. 2004 Apr 9;1033(1):91-9.
- Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti, Carabinieri di Brescia.

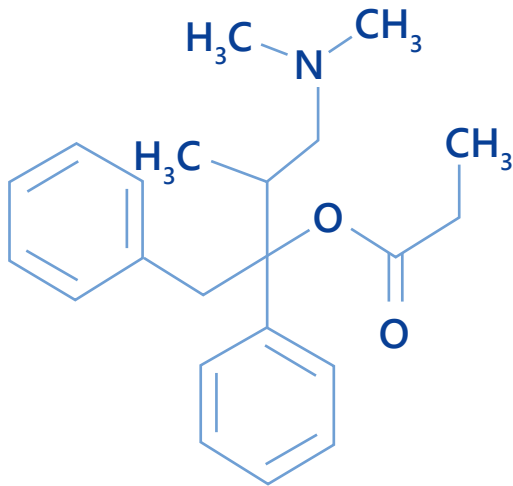


Meperidina/Petidina (Demerol)

Nome

Meperidina/Petidina (Meperidine/Pethidine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₅H₂₁NO₂

Numero CAS

57-42-1

Nome IUPAC

Ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylate

Altri nomi

Isonipecaïne; Lidol; Pethanol; Piridosal; Pipersal; Algil; Alodan; Centralgin; Dispadol; Dolantin; Mialgin (in Romania); Petidin Dolargan (in Olanda); Dolestine; Dolosal; Dolsin; Mefedina

Peso molecolare

247.330 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla meperidina:

La Petidina, o Meperidina, generalmente nota con l'appellativo commerciale Demerol, è un farmaco oppioide analgesico ad azione rapida impiegato nel trattamento di dolori da moderati a gravi. È disponibile in compresse o in sciroppo o in forma liquida, da usare per via intramuscolare o endovenosa.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga (Prot. EWS 21/09 del 7 luglio 2009).

| Farmacologia e Tossicologia

Il Demerol è un agonista per il recettore kappa oppioide per il quale possiede una maggiore affinità rispetto alla morfina.

Drug bank database (<http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00074>)

Il Demerol risulta essere più liposolubile della morfina e ciò implica un inizio molto rapido della sua azione. A dosaggi clinici, gli effetti durano circa 2-2,5 ore, inoltre esercita il suo effetto analgesico con lo stesso meccanismo della morfina, agendo da antagonista dei recettori μ -oppioidi. Inoltre, grazie all'interazione con i canali ionici, esso esercita anche un'attività anestetica locale.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga (Prot. EWS 21/09 del 7 luglio 2009).

Vengono riportate concentrazioni terapeutiche di meperidina nel sangue pari a 30-100 ug/dL; concentrazione tossiche nel sangue pari a 500 ug/dL; concentrazione letale nel sangue pari a 1-3 mg/dL.

Gossel, T.A., J.D. Bricker. Principles of Clinical Toxicology. 3rd ed. New York, NY: Raven Press, Ltd., 1994., p. 298

| Effetti

Il Demerol può avere effetti stimolanti mediati dall'inibizione dei trasportatori della dopamina o della norepinefrina. Inoltre, oltre agli effetti collaterali comuni a tutti gli oppiacei, come stipsi, secchezza delle fauci, vertigini, contrazioni muscolari, nausea, la somministrazione ripetuta di Demerol può condurre ad effetti di tipo neurotossico. Gli effetti acuti, causati dal metabolita norpetidina, sono: sindrome da serotonina, colpi apoplettici, delirio, disforia, tremore. L'assunzione di Demerol è spesso associata ad aumento dell'euforia, a difficoltà di concentrazione, confusione e alterazione delle performance cognitive e psicomotorie, miosi, aumento della sensibilità dell'apparato vestibolare, depressione, affaticamento, debolezza, scarsa lucidità. Alte dosi di Demerol possono causare convulsioni, depressione respiratoria, cute umida, ipotermia, flaccidità dei muscoli dello scheletro, bradicardia e ipotensione. Un forte sovradosaggio può indurre apnea, collasso circolatorio, arresto cardiaco, arresto respiratorio e decesso.

L'assunzione del farmaco è sconsigliata in soggetti con asma o, in genere, con problemi respiratori, patologie epatiche, patologie all'apparato cardio-vascolare, patologie renali, patologie all'apparato urinario.

a) Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga (Prot. EWS 21/09 del 7 luglio 2009);

b) Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, A.G. Goodman (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996., p. 542;

c) McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service-Drug Information 19 98. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 1998 (Plus Supplements), p. 1675.

Come altri farmaci oppiacei, il Demerol può indurre dipendenza. In seguito al consumo di Petidina si sviluppa un "rush" iniziale, che è stato soggettivamente paragonato a quello della cocaina, cui seguono gli effetti tipici degli oppiacei. Al Demerol sono associate reazioni allergiche, che possono includere episodi asmatici e shock anafilattici.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga (Prot. EWS 21/09 del 7 luglio 2009).

Gli effetti sul SNC possono includere vertigini, disturbi visivi, confusione mentale o la depressione, sedazione, coma, euforia, disforia, debolezza, svenimento, agitazione, irrequietezza, nervosismo, convulsioni, e raramente, delirio e insonnia.

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service-Drug Information 1998*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 1998 (Plus Supplements), p. 1674.

L'uso prolungato di meperidina intramuscolare provoca una grave fibrosi a livello dei tessuti muscolari e può provocare danni funzionali muscoli e nervi. Inoltre, viene segnalato come pazienti trattati con meperidina possono sviluppare dipendenza per la sostanza. Tremori, spasmi, confusione, allucinazioni e convulsioni sono correlati a dosaggi elevati (3-4 g/giorno) di meperidina. La fase di astinenza inizia in 3 ore con picchi in 8-12 ore. La sindrome di astinenza è caratterizzata da gravi spasmi muscolari e irrequietezza, lacrimazione, rinorrea, sbadigli, sudorazione, dilatazione pupillare.

a) Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux. *Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988, p. 723;

b) Goodman, L.S., and A. Gilman. (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1975., p. 297

Ad un dosaggio normale, la meperidina non influenza le pupille e la vista. Nel caso comparisse miosi, sarebbe leggera, di solito inferiore a 0,5 mm. Tuttavia, il sovradosaggio potrebbe causare miosi in alcuni pazienti e midriasi in altri.

Grant, W.M. *Toxicology of the Eye*. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986., p. 713

Metabolismo

La meperidina/petidina viene rapidamente idrolizzata a livello epatico ad acido petidinico e viene demetilata a norpetidina, la quale presenta una attività analgesica dimezzata rispetto alla petidina ma una emivita più lunga (8-12 ore), inoltre, essendo tossica per l'organismo, causa allucinazioni e convulsioni.

a) Bailey PL. *Clinical Pharmacology and Applications of Opioid Agonists*. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED. *The pharmacologic basis of anesthesiology*. New York: Churchill Livingstone; 1994:96-103;

b) Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R et al. *Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer*. *Ann Intern Med*. 1977; 86:738-41;

c) MacDonald AD, Woolfe G, Bergel F et al. *Analgesic action of pethidine derivatives and related compounds*. *Br J Pharmacol*. 1946; 1:4-14;

d) Miller JW, Anderson HH. *The effect of N-demethylation on certain pharmacologic actions of morphine, codeine, and meperidine in the mouse*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1954; 112:191-6.

Caratterizzazione analitica

È stato sviluppato un metodo semplice e sensibile, basato sull'analisi LC-MS/MS, per la determinazione della petidina in campioni di plasma umano. Dopo l'aggiunta di ketamina come standard interno, è stato ottenuto un estratto privo di proteine mediante estrazione liquido-liquido.

Wang X, Xiang Z, Cai X, Wu H, Wang X, Li J, Zhang M. *Determination of pethidine in human plasma by LC-MS/MS*. *Biomed Chromatogr*. 2011. 25: 833-7.

Informazioni da Internet

In un forum di consumatori di sostanze stupefacenti viene riportato che il Demerol è un oppioide da usare con cautela in buone condizioni fisiche. Spesso viene associato in combinazione con Ossicodone, Phenergan o Morfina, per aumentare l'effetto analgesico ed avere un veloce ed efficace sollievo dal dolore (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=19052> e <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=42247>, ultimo accesso 23 agosto 2013). Viene inoltre riportato che il Demerol può essere ingerito, iniettato o somministrato per via endovenosa, riferita essere la via di assunzione prevalente per la rapida insorgenza degli effetti, anche se di più breve durata. Secondo le informazioni riportate dagli utenti, le dosi di assunzione variano a seconda del peso corporeo: per un peso medio di 54 kg, si riportano dosi di assunzione orale pari a 150 – 200 mg e

100 mg per l'assunzione per via endovenosa (<http://www.bluelight.ru/vb/archive/index.php/t-38440.html>, ultimo accesso 23 agosto 2013). Gli effetti correlati al Demerol compaiono 45-60 minuti dopo l'assunzione orale, 20 minuti dopo l'iniezione intra-muscolare. La durata degli effetti è di circa 2-3 ore dopo assunzione endovenosa. Gli effetti postumi includono leggera cefalea, nausea. Demerol risulta acquistabile presso il seguente sito <http://buy-adderall-online-without-prescription.com/Buy-Demerol-Without-Prescription.htm> (ultimo accesso 23 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola Petidina risulta inclusa nella Tabella I del DPR 309/90.

Fonti e database consultati

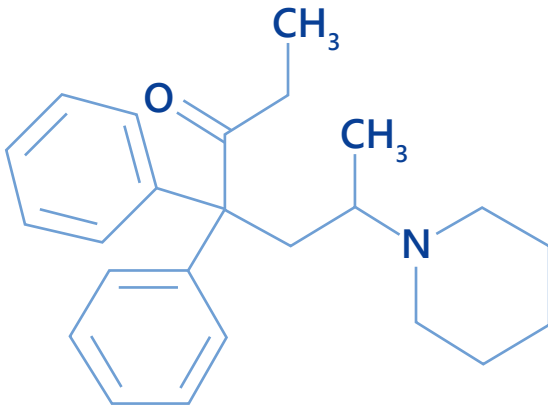
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga (N.E.W.S.)
- Drug bank database.
- Gossel, T.A., J.D. Bricker. *Principles of Clinical Toxicology*. 3rd ed. New York, NY: Raven Press, Ltd., 1994., p. 298
- Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, A.G. Goodman (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996., p. 542
- McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service-Drug Information 19 98*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 1998 (Plus Supplements), p. 1674
- Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux. *Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1988., p. 723
- Goodman, L.S., and A. Gilman. (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1975., p. 297
- Grant, W.M. *Toxicology of the Eye*. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986., p. 713
- Bailey PL. *Clinical Pharmacology and Applications of Opioid Agonists*. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED. *The pharmacologic basis of anesthesiology*. New York: Churchill Livingstone; 1994:96-103
- Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R et al. *Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer*. *Ann Intern Med*. 1977; 86:738-41
- MacDonald AD, Woolfe G, Bergel F et al. *Analgesic action of pethidine derivatives and related compounds*. *Br J Pharmacol*. 1946; 1:4-14
- Miller JW, Anderson HH. *The effect of N-demethylation on certain pharmacologic actions of morphine, codeine, and meperidine in the mouse*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1954; 112:191-6.
- Wang X, Xiang Z, Cai X, Wu H, Wang X, Li J, Zhang M. *Determination of pethidine in human plasma by LC-MS/MS*. *Biomed Chromatogr*. 2011. 25: 833-7.

Dipipanone

Nome

Dipipanone

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{31}NO$

Numero CAS

467-83-4

Nome IUPAC

4,4-diphenyl-6-(1-piperidin-1-yl)heptan-3-one

Altri nomi

4,4-diphenyl-6-(1-piperidinyl)-3-heptanone; 4,4-diphenyl-6-piperidino-3-heptanone; phenylpiperon; fentanyl; pipadone; piperidylamidone; piperidyl-amidon; piperidyl-methadon; 4,4-difenil-6-piperidin-3-eptanone; fenilpiperone

Nome commerciale: Diconal (dipipanone+ciclazina)

Peso molecolare

349.509 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul dipipanone:

Il dipipanone è una molecola di origine sintetica e rappresenta un analogo strutturale del metadone, con il gruppo piperidinico che sostituisce il gruppo dimetilamminico del metadone. Ha effetti analgesici ed antipiretici. E' un analgesico di tipo oppioide usato per il trattamento del dolore grave nei casi in cui altri analgesici non sono utilizzabili.

Il Dipipanone è disponibile in alcuni Paesi nella preparazione denominata Diconal (dipipanone cloridrato 10 mg, ciclizina cloridrato 30 mg), e il suo uso clinico è iniziato negli anni '50. Sono noti casi di abuso di Diconal in Gran Bretagna, da parte di tossicodipendenti, agli inizi degli anni '70.

Paterson S. Pharmacokinetics of dipipanone after a single oral dose. Br J Clin Pharmacol. 1992 Apr;33(4):449-50.

Farmacologia e Tossicologia

Studiato l'effetto del dipipanone e della nifedipina nella riduzione del dolore indotta dal freddo, in volontari sani.

R L Holland, N E Harkin, S R Coleshaw, D A Jones, A W Peck, and A Telekes. Dipipanone and nifedipine in cold induced pain; analgesia not due to skin warming. Br J Clin Pharmacol. 1987 December; 24(6): 823-826.

Descritto l'uso di una miscela liquida per somministrazione orale di dipipanone (sale cloridrato) nella terapia ospedaliera della dipendenza da narcotici.

Leaver JF. Dipipanone hydrochloride mixture. Pharm. J.; VOL 228 ISS Feb 6 1982, P142.

Nel ratto, l'attività analgesica del dipipanone è approssimativamente due volte e mezzo quella della morfina; la durata dell'effetto è simile. La tossicità acuta del dipipanone è approssimativamente la stessa del metadone (LD50=20 mg/kg iv nel topo; LD50=80-120 mg/kg s.c. nel ratto).

Gillhespy RO et al. Dipipanone hydrochloride in the treatment of severe pain. A report of 200 cases. The British Medical Journal. Nov. 10, 1956.

Metabolismo

Dopo somministrazione di singola dose orale di Diconal (dipipanone HCl 10 mg, ciclizina HCl 30 mg) a 6 soggetti volontari, il picco plasmatico di concentrazione media del dipipanone era di 29 ng/mL, picco che si osservava a 1-2 ore. Il t_{1/2} di eliminazione era di 3,5 ore e l'AUC media era di 156 ng/ml/min. Meno dell'1% della dose veniva escreta invariata nelle urine dopo 24 ore.

Paterson S. Pharmacokinetics of dipipanone after a single oral dose. Br J Clin Pharmacol. 1992 Apr;33(4):449-50.

Effetti

Viene riportato il caso di una donna di 50 anni che ha manifestato allucinazioni visive e paranoia dopo assunzione di dipipanone in dosi fino a 60 mg al giorno per 8 giorni per il trattamento del dolore da metastasi ossea. Quando la paziente ha interrotto l'uso di dipipanone, i sintomi sono migliorati nelle 48 ore e il suo stato mentale è tornato alla normalità. I dati indicano una reazione psicotica acuta nella paziente, a seguito dell'assunzione di dipipanone.

Bound D, Greer S. Psychotic symptoms after dipipanone. Lancet; VOL 2 ISS Aug 26 1978, P480.

Viene descritto il caso di un uomo di 25 anni sano che ha sviluppato colite ischemica in seguito a iniezione endovenosa di 3 tavolette di Diconal (ciclizina HCl 30mg e dipipanone HCl 10 mg) disciolte in acqua di rubinetto. Il paziente aveva inoltre consumato 3 litri di birra. Il Diconal assunto per via endovenosa causa ipotensione e questo effetto potrebbe venir potenziato dall'alcol. Presumibilmente la distensione del colon, dopo il consumo di birra, potrebbe aver costituito un fattore di predisposizione in questo paziente in quanto

l'aumento della pressione intraluminale dell'intestino causa la diminuzione del flusso sanguigno intestinale.

Turnbull AR, Isaacson P. Ischemic colitis and drug abuse. Br. Med. J.; VOL 2 ISS Oct 15 1977, P1000.

| Caratterizzazione analitica

In letteratura vengono riportati metodi in gascromatografia capillare per l'identificazione di dipipanone nei fluidi biologici.

a) Cathapermal S, Caddy B. Capillary gas chromatographic determination of cyclizine and dipipanone in biological fluids. Analyst. 1988 Mar;113(3):385-8;

b) Paterson S. Measurement of dipipanone using capillary gas chromatography. J Chromatogr. 1988 Jan 22;424(1):152-7.

| Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile attraverso il sito <http://www.tradett.com/diconal-30mg-products/> (ultimo accesso 26 luglio, 2013).

| Stato legale

In Italia il dipipanone è una molecola inclusa nella Tabella I del DPR 309/90.

| Fonti e database consultati

- PubMed.
- ToxNet.
- *Paterson S. Pharmacokinetics of dipipanone after a single oral dose. Br J Clin Pharmacol. 1992 Apr;33(4):449-50.*
- *R L Holland, N E Harkin, S R Coleshaw, D A Jones, A W Peck, and A Telekes. Dipipanone and nifedipine in cold induced pain; analgesia not due to skin warming. Br J Clin Pharmacol. 1987 December; 24(6): 823-826.*
- *Leaver JF. Dipipanone hydrochloride mixture. Pharm. J.; VOL 228 ISS Feb 6 1982, P142.*
- *Gillhespy RO et al. Dipipanone hydrochloride in the treatment of severe pain. A report of 200 cases. The british Medical Journal. Nov. 10, 1956.*
- *Bound D, Greer S. Psychotic symptoms after dipipanone. Lancet; VOL 2 ISS Aug 26 1978, P480.*
- *Turnbull AR, Isaacson P. Ischemic colitis and drug abuse. Br. Med. J.; VOL 2 ISS Oct 15 1977, P1000.*
- *a) Cathapermal S, Caddy B. Capillary gas chromatographic determination of cyclizine and dipipanone in biological fluids. Analyst. 1988 Mar;113(3):385-8; b) Paterson S. Measurement of dipipanone using capillary gas chromatography. J Chromatogr. 1988 Jan 22;424(1):152-7.*

