

3.5 Piperazine

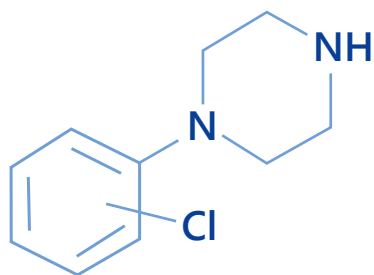


Clorofenilpiperazina (CPP)

Nome

Clorofenilpiperazina (Chlorophenylpiperazine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{13}ClN_2$

Numero CAS

38212-33-8 (1-(4-clorofenil)piperazina base libera)
265-718-0 (1-(3-clorofenil)piperazina sale cloridrato)
6640-24-0 (1-(3-clorofenil)piperazina base libera)
41202-32-8 (1-(2-clorofenil)piperazina sale cloridrato)

Nome IUPAC

(chlorophenyl)piperazine

Altri nomi

Per il cloro in posizione 2: 1-(2-clorofenil)piperazina, oCPP, orto-CPP, 2CPP o 2Cl-PP
Per il cloro in posizione 3: 1-(3-clorofenil)piperazina, 1-(m-Chlorophenyl)piperazine, mCPP, meta-CPP, 3Cl-PP, 3CPP
Per il cloro in posizione 4: 1-(4-clorofenil)piperazina, pCPP, 4CPP o 4Cl-PP

Nomi gergali: Arlequin; regenboogjes; arc-en-ciel; duhovka; Rainbow

Peso molecolare

196.676 g/mol

Aspetto

Polvere bianca (mCPP)

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla molecola CPP:

Le clorofenilpiperazine sono molecole di origine sintetica appartenenti al gruppo delle piperazine. Esistono tre diverse clorofenilpiperazine, a seconda della posizione dell'atomo di cloro sull'anello aromatico (isomeri orto, meta e para).

E' interessante notare che la sigla CPP viene utilizzata anche per l'erbicida acido 4-clorofenossipropionico (anche conosciuto come 4-CPP). Un secondo erbicida è l'acido 2-metil-4-clorofenossipropionico (abbreviato in MCPP, ma non mCPP). Queste sostanze dall'odore pungente non possiedono proprietà psicoattive e sono utilizzate per uccidere grandi impianti di latifoglie in accordo con la Legge.

EMCDDA, EDND database, pCPP. 2013.

L'isomero meta (mCPP) è quello più noto come isomero attivo. La mCPP è nota nell'industria chimica come intermedio nella sintesi di diversi farmaci e può ritrovarsi nei campioni biologici come metabolita attivo dei farmaci stessi.

mCPP ha effetti sul sistema serotonergico e il suo uso può provocare ansia, confusione mentale, tremori, attacchi di panico, paura di perdere il controllo, emicrania, aumentata sensibilità alla luce e al rumore. L'mCPP è anche il principale metabolita del farmaco antidepressivo Trazodone, commercializzato in Italia dal 1968 con il nome di Trittico® (Angelini, Italia) in forma di soluzione iniettabile, di compresse (a rilascio sia normale sia prolungato) e di gocce per os. Il trazodone è un farmaco disponibile in numerosi paesi europei ed extraeuropei.

Informativa "Sequestri di pasticche contenenti metaclorofenilpiperazina (mCPP) avvenuti nel Nord Italia dal 2009 ad oggi" Prot. EWS 122/10 del 17/09/2010.

In seguito ad una richiesta dell'EMA effettuata attraverso il Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG), nei paesi membri dell'UE, la mCPP è risultata essere un intermedio per la sintesi del principio attivo trazodone nel Regno Unito, nella Repubblica Ceca e in Lituania. Viene inoltre riportato che nel caso della Repubblica Ceca, il produttore del principio attivo si trova in Italia.

EMCDDA, EDND database, mCPP. 2013.

Negli ultimi anni, è stata riscontrata la forte presenza sul mercato illecito di mCPP in pasticche vendute ai consumatori, spesso smerciate come pasticche di ecstasy: partendo dalle prime segnalazioni negli Stati Uniti, il fenomeno si è diffuso in Europa (dapprima in Svezia, quindi in Germania, Olanda, Belgio, Francia e Italia) e nei Paesi dell'Est.

Attualmente, in alcuni paesi europei, l'mCPP risulta essere una molecola posta sotto controllo per il suo rischio di abuso e dipendenza.

Da una segnalazione del Punto Focale Francese all'Osservatorio Europeo si evince che nel 2005, in Francia, sono stati registrati alcuni casi di lieve intossicazione in soggetti che avevano assunto pasticche contenenti mCPP ad una festa. In tale circostanza, i consumatori avevano riportato cefalea, sensazione di calore intenso, nausea e vomito, sensazione di oppressione a livello toracico, sensazione di persecuzione e, per alcuni, comportamento aggressivo.

Informativa "Sequestri di pasticche contenenti metaclorofenilpiperazina (mCPP) avvenuti nel Nord Italia dal 2009 ad oggi" Prot. EWS 122/10 del 17/09/2010.

Nell'agosto 2005, l'Europol e l'Osservatorio Europeo, in collaborazione con l'European Medicines Agency (EMA) hanno attivato un'allerta a livello europeo per il crescente riscontro di questa sostanza sul mercato illecito.

Europol-EMCDDA Active Monitoring Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP).

Successivamente (dicembre 2005) è stato pubblicato il Report condiviso dall'Europol e l'Osservatorio europeo, sulla nuova sostanza psicoattiva mCPP, nel quale, sulla base delle scarse informazioni raccolte circa la tossicità e in considerazione del fatto che mCPP era risultato essere un intermedio per la sintesi di un farmaco in tre stati membri, non si è proceduto con il risk assessment della molecola.

La molecola risulta tuttavia in monitoraggio.

Europol-EMCDDA Joint report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl) piperazine (mCPP). EMCDDA, Lisbon, December 2005.

Farmacologia e Tossicologia

Da uno studio in vitro sugli effetti di varie molecole sulla ricaptazione della serotonina ([3H]5-HT) su sinaptosomi di ratto e su studi di binding del [3H]citalopram su ippocampo di ratto, le IC50 di mCPP sono risultate essere rispettivamente pari a 258 e 582 nM; gli stessi esperimenti hanno dimostrato per MDMA IC50 pari rispettivamente a 703 e 8739 nM.

Gobbi M et al. p-Methylthioamphetamine and 1-(m-chlorophenyl)piperazine, two non-neurotoxic 5-HT releasers in vivo, differ from neurotoxic amphetamine derivatives in their mode of action at 5-HT nerve endings in vitro. Journal of Neurochemistry 2002, 82, 1435-1443.

La mCPP è stata utilizzata in numerosi studi per indagare le funzioni del sistema serotoninergico centrale. Rappresenta il metabolita del trazodone e del nefazodone e la sua somministrazione determina effetti di tipo ormonale, fisiologico e comportamentale. E' un potente agonista dei recettori postsinaptici della serotonina con azione specifica sui recettori 5-HT1, 5-HT1A, 5-HT2 e 5-HT2C e ad azione antagonista sui recettori 5-HT3.

Ghaziuddin N, Welch K, Greden J, 2003. Central Serotonergic Effects of m-Chlorophenylpiperazine (mCPP) among Normal Control Adolescents Neuropsychopharmacology 2003, 28, 133-139. (e riferimenti bibliografici in esso contenuti: Hamik and Peroutka, 1989; Kahn and Wetzler, 1991).

La mCPP è una molecola estensivamente utilizzata come "probe" della funzione serotoninergica. Produce effetti sia pre- che post-sinaptici sul sistema serotoninergico. L'azione viene esercitata sia attraverso il rilascio di serotonina mediato dai trasportatori SERT, sia attraverso l'agonismo sui recettori 5-HT2C e l'antagonismo sui recettori 5-HT2B.

Pettibone & Williams, 1984; Baumann et al., 1993, 2001; Eriksson et al., 1999; Gobbi et al., 2002, Hamik & Peroutka, 1989; Thomas et al., 1996; Gijssman et al., 2004, attraverso EMCDDA, EDND database, mCPP, 2012.

mCPP, rispetto all'MDMA, non eserciterebbe effetti sul sistema dopaminergico, pertanto non produrrebbe effetti di rinforzo.

Tancer ME, Johanson CE. Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and mCPP. Drug Alcohol Depend. 2003 Oct 24; 72(1): 33-44.

Per l'uso di mCPP in ambito "ricreazionale" viene riportata l'assunzione per via orale, ma essendo la molecola disponibile anche in polvere, non è escluso che la sostanza possa venir assunta anche per via iniettiva. Il Punto Focale francese ha infatti riportato due casi di soggetti consumatori abituali di ecstasy per via iniettiva, che avevano assunto anche la mCPP secondo questa via.

Per quanto riguarda le dosi assunte, i consumatori riportano range molto ampi. Nelle compresse rinvenute nel traffico illecito, le quantità rientrano nel range di dosaggi riportati dalla letteratura negli studi di somministrazione controllata (0,1-0,75 mg/kg, corrispondenti a dosaggi di circa 7-52 mg di mCPP per un soggetto che pesa 70Kg).

EMCDDA, EDND database, mCPP. 2013.

Per la mCPP viene riportato un tempo di dimezzamento variabile tra 2,4-6,8 ore dopo infusione endovenosa e di 2,6-6,1 ore dopo somministrazione orale.

Feuchtl A., Bagli M., Stephan R., Frahnert C., Kolsch H., Kuhn K.-U. and Rao M. L. Pharmacokinetics of m-Chlorophenylpiperazine after intravenous and oral administration in Healthy Male Volunteers: Implication for the Pharmacodynamic Profile, Pharmacopsychiatry 37 (2004), pp 180-188.

Effetti

In letteratura è stato riportato un caso di overdose correlato a poliassunzione di sostanze psicotrope tra cui la mCPP. Dopo l'ingestione di 3 pasticche policrome, la paziente ha sviluppato ansia, agitazione, sonnolenza, sensazione di improvviso e intenso calore, disturbi della vista e tachicardia. Le concentrazioni di mCPP erano pari a 320 ng/mL nel plasma e 2300 ng/mL nelle urine. Le analisi del plasma hanno evidenziato anche la

presenza di amfetamine (40 ng/mL), benzoilecgonina (47 ng/mL) e alcol (0.7 g/L). La concentrazione di mCPP nel plasma era approssimativamente 6 volte più alta delle concentrazioni normalmente rilevate in pazienti sotto trattamento con trazodone (26-108 ng/mL, in media 56 ng/mL).

Kovaleva, J.; Ir, Elke Devuyt; Paepe, Peter De MD, PhD; Verstraete, Alain MD, PhD. Acute Chlorophenylpiperazine Overdose: A Case Report and Review of the Literature. Therapeutic Drug Monitoring: June 2008 - Volume 30 - Issue 3 - pp 394-398.

In una revisione della letteratura del 2011 gli autori ricordano come, nel mercato delle droghe, i derivati delle piperazine vengano generalmente venduti quali prodotti sicuri mentre in realtà, gli effetti allucinatori e stimolanti sul sistema nervoso centrale, portano a percezioni ed esperienze inusuali dopo l'ingestione. Questi effetti sono documentati da una serie di casi descritti in letteratura che descrivono gli effetti tossici sperimentate dai consumatori. L'articolo riassume le proprietà tossicocinetiche incluso il metabolismo, gli studi in vitro e in vivo (su modello animale e sull'uomo quando disponibili) e alcune ipotesi di meccanismo d'azione. Inoltre vengono riportati gli studi sull'identificazione di queste molecole sia su campioni di sostanza che su campioni biologici quali sangue ed urine, con metodologie in cromatografia liquida o gassosa, accoppiata alla spettrometria di massa, sottolineando invece l'assenza in commercio di metodi rapidi immunologici o colorimetrici specifici per questa tipologia di molecole.

Arbo MD, Bastos ML, Carmo HF. Piperazine compounds as drugs of abuse. Drug Alcohol Depend. 2012 May 1;122(3):174-85. Epub 2011 Nov 8.

Non sono disponibili molte informazioni circa gli effetti a breve e a lungo termine dell'assunzione della mCPP. Un lavoro sperimentale riporta che la mCPP sarebbe priva di potenziale effetto neurotossico. I dati sperimentali riportati nel lavoro dimostrano in realtà un minor rilascio di serotonina di mCPP e MTA (p-metiltioamfetamina) rispetto a pCA (p-cloroamfetamina) e MDMA. mCPP determina pertanto effetti neurotossici acuti, e la definizione di molecola "non neurotossica" non appare giustificata e comunque non è trasferibile in ambito clinico-tossicologico.

Gobbi M et al. p-Methylthioamphetamine and 1-(m-chlorophenyl)piperazine, two non-neurotoxic 5-HT releasers in vivo, differ from neurotoxic amphetamine derivatives in their mode of action at 5-HT nerve endings in vitro. Journal of Neurochemistry 2002, 82, 1435-1443.

Una ricerca ha utilizzato mCPP per studiare gli ormoni neuroendocrini serotoninergici in un campione costituito da 21 adolescenti (12 maschi, 9 femmine), di età media pari a circa 14 anni.

Ai soggetti è stata somministrata mCPP per infusione nell'arco di 90 secondi (0.1 mg/kg mCPP in soluzione salina). L'infusione di mCPP ha indotto un aumento della prolattina, del cortisolo e dell'ormone della crescita. Sono stati inoltre osservati effetti di genere. In seguito all'infusione di mCPP la pressione arteriosa sistolica e diastolica, la frequenza cardiaca e la temperatura corporea sono risultate leggermente aumentate.

Ghaziuddin N, Welch K, Greden J, 2003. Central Serotonergic Effects of m-Chlorophenylpiperazine (mCPP) among Normal Control Adolescents Neuropsychopharmacology 2003, 28, 133-139. (e riferimenti bibliografici in esso contenuti: Hamik and Peroutka, 1989; Kahn and Wetzler, 1991).

In uno studio condotto su due gruppi di soggetti (5 ogni gruppo) ai quali era stata somministrata per via orale MDMA (1.1-2.1 mg/kg) o mCPP (0.25-0.75 mg/kg) sono stati osservati i seguenti effetti: l'MDMA aumentava la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, mentre la mCPP non produceva effetti su questi parametri. Sia l'MDMA che la mCPP hanno prodotto effetti soggettivi indicativi di un'azione stimolante ed allucinogena.

Tancer ME, Johanson CE. The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. Drug Alcohol Depend. 2001 Dec 1; 65(1):97-101.

14 soggetti volontari sani (8 femmine e 6 maschi), sono stati inclusi in uno studio randomizzato in doppio cieco, con somministrazione di una singola dose di mCPP endovenosa (0.1 mg/kg), orale (0.5 mg/kg), e placebo e sono stati osservati per le 24 ore successive.

La mCPP ha mostrato elevata variabilità in termini di clearance (11-92 mL/ora) e di biodisponibilità (14-108%). Due soggetti (femmine) hanno abbandonato lo studio per la comparsa di cefalea e disforia. Durante il protocollo di somministrazione di mCPP 23 soggetti hanno mostrato sintomi autonomici e in 6 casi disturbi dell'umore.

La somministrazione sia orale che endovenosa dell'mCPP ha indotto un immediato aumento dei livelli di cortisolo, prolattina e del punteggio totale al "Body Sensation Questionnaire".

Non sono stati osservati effetti clinici di rilievo all'elettrocardiogramma, sulla temperatura corporea e sulla pressione sanguigna. Gli effetti della mCPP sono risultati coerenti con una disinibizione del sistema nervoso centrale.

Gijssman HJ, Van Gerven JM, Tieleman MC, Schoemaker RC, Pieters MS, Ferrari MD, Cohen AF, Van Kempen GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of oral and intravenous meta-chlorophenylpiperazine in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Aug;18(4):289-95.

Descritto un caso di decesso di un soggetto (maschio, 20 anni) dovuto ad attacco asmatico in seguito all'assunzione di una compressa (20 mg) risultata contenere mCPP. Gli esami tossicologici post-mortem (HPLC-MS/MS), hanno rilevato la molecola in concentrazioni pari a 5.1 ng/mL nella bile, 0.3 ng/g nel fegato, 15.0 ng/mL nelle urine, e assenza della molecola in campioni di capello (<0.02 ng/mg), indicando uso non regolare della sostanza (alte concentrazioni di MDMA e cocaina sono state invece identificate nei capelli).

Gaillard YP, Cuquel AC, Boucher A, Romeuf L, Bevalot F, Prevosto JM, Menard JM. A fatality following ingestion of the designer drug meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) in an asthmatic--HPLC-MS/MS detection in biofluids and hair. *J Forensic Sci.* 2013 Jan;58(1):263-9. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02254.x. Epub 2012 Sep 25.

Metabolismo

La mCPP viene riportata essere metabolizzata dall'isoforma 2D6 dell'enzima epatico CYP450, con formazione di derivati idrossilati all'anello aromatico e con successiva glucuronazione e/o solfonazione ed eliminazione.

Maurer HH, Kraemer T, Springer D, and Staack FR. Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Hepatic Metabolism of designer Drugs of the Amphetamine (Ecstasy), Piperazine, and Pyrrolidinophenone Types, a Synopsis. *Ther Drug Monit* 2004 April, 26(2): 127-131.

Informazioni sulla pCPP

La paraclorofenilpiperazina (pCPP) è una molecola di origine sintetica segnalata per la prima volta dalla Francia attraverso il Sistema di Allerta Reitox nel 2006.

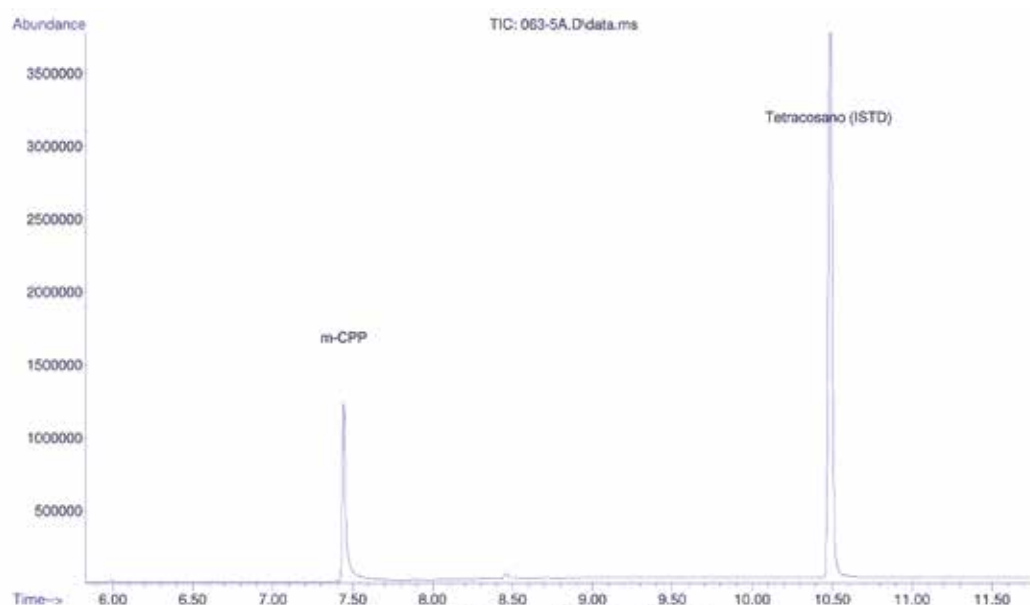
EMCDDA, EDND database, pCPP. 2012.

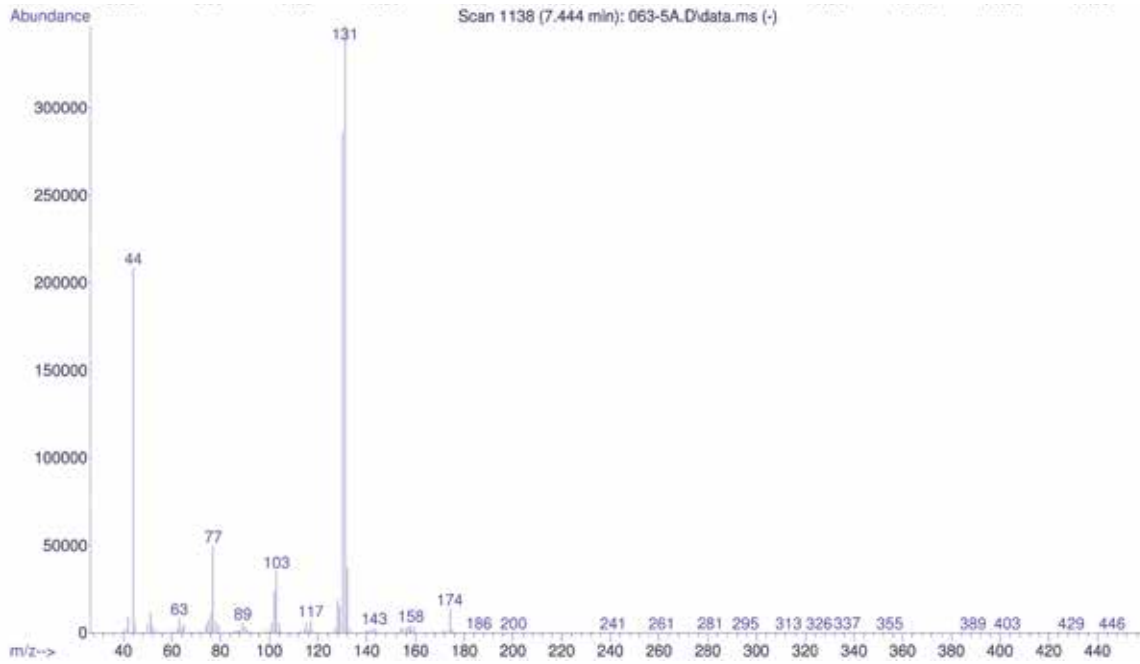
Uno studio del 1980 riporta la capacità della pCPP di aumentare le concentrazioni di serotonina e diminuire quelle dell'acido 5-idrossiindolacetico nel cervello di ratto a 6 ore dalla somministrazione.

Fuller RW, Snoddy HD. Comparative effects of p-chloroamphetamine and 1-(p-chlorophenyl)piperazine on 5-hydroxyindole concentration in rat brain. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1980 Jul;29(1):201-4.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola mCPP riscontrata in campioni sequestrati dalle autorità in Italia a gennaio 2013

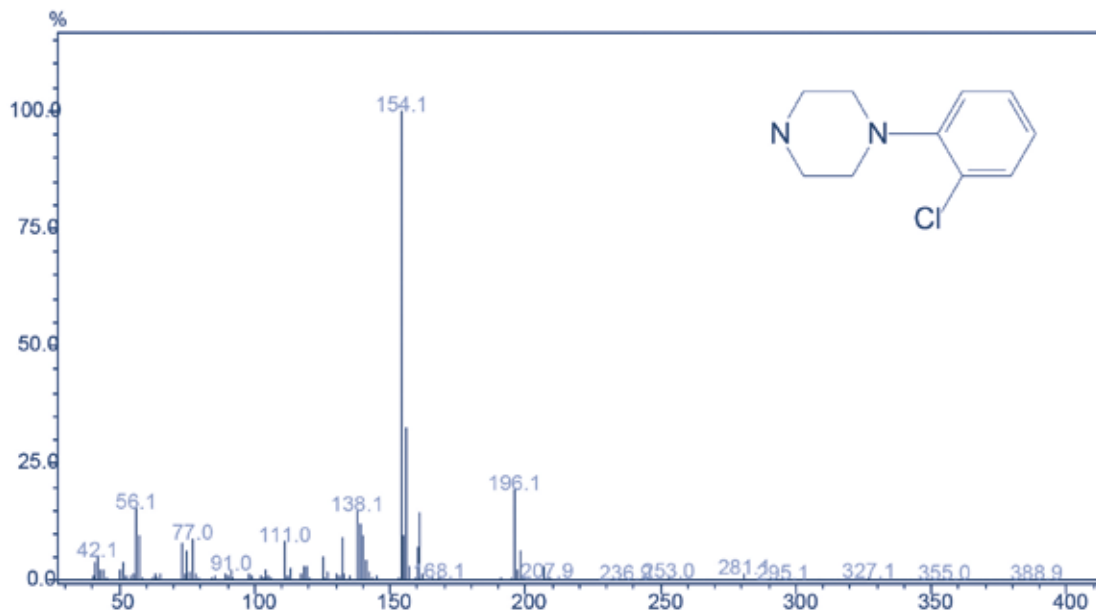




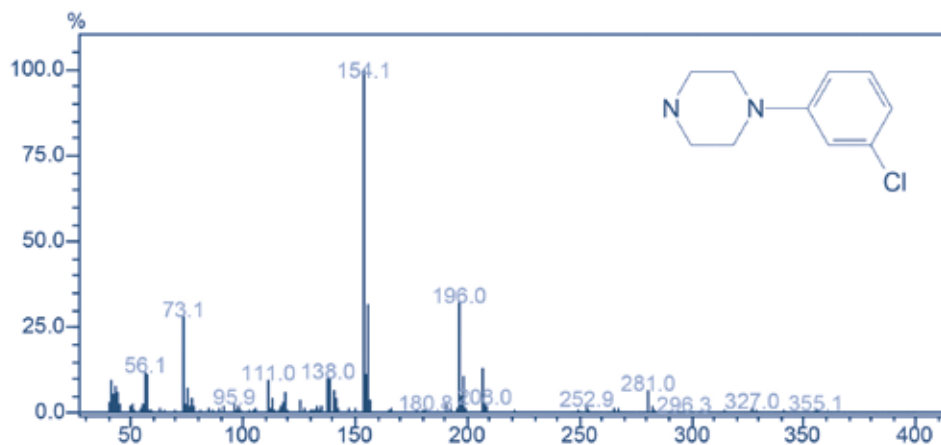
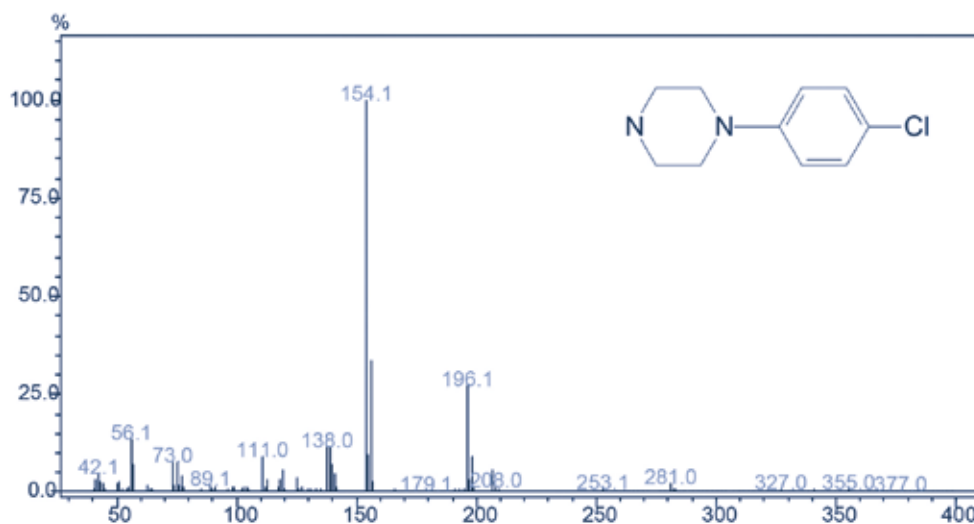
Fonte: LASS Carabinieri di Laives.

Di seguito si riportano gli spettri di massa ottenuti in GC-MS per i tre isomeri orto, meta e para della clorofenilpiperazina, forniti da LTG (London Toxicology Group) attraverso l'EDND database dell'EMCDDA:

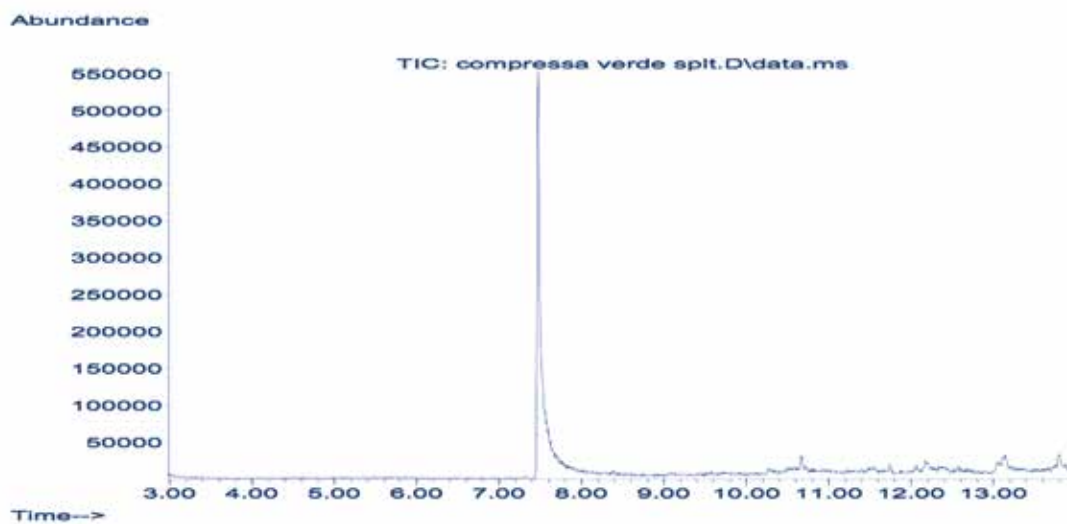
(F) 1-(2-CHLOROPHENYL)PIPERAZINE (oCPP) 8.943mins

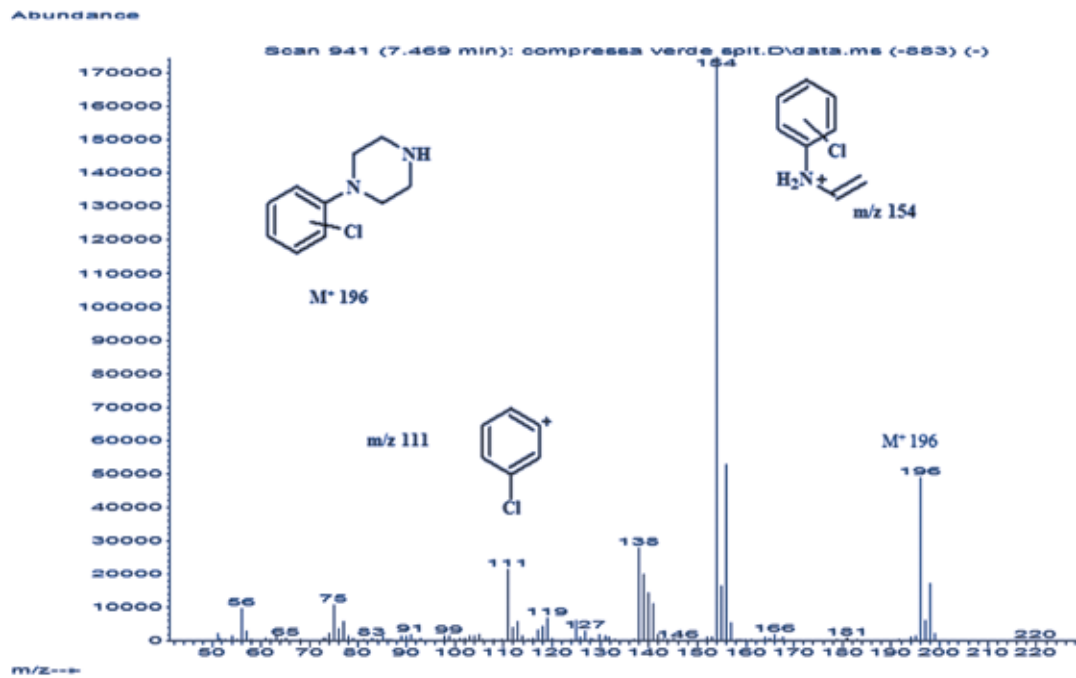


Fonte: LTG da EDND database, pCPP, 2012.

(H) 1-(3-CHLOROPHENYL)PIPERAZINE (mCPP) 9.325mins**(J) 1-(4-CHLOROPHENYL)PIPERAZINE (pCPP) 9.325mins**

Fonte: LTG da EDND database, pCPP, 2012.





Fonte: Istituto di Medicina Legale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Gli isomeri orto, meta e para della clorofenilpiperazina sono strutturalmente molto simili tra loro, rendendo difficile riconoscere, dal punto di vista analitico, ognuno dei singoli prodotti. Un articolo descrive la messa a punto di un metodo per la separazione e successiva caratterizzazione dei tre isomeri della clorofenilpiperazina. I tre composti vengono separati per cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC-DAD) in fase inversa, impiegando una colonna cromatografica chirale, sperimentando diverse fasi mobili e diversi intervalli di pH per individuare le migliori condizioni analitiche per la separazione. Il metodo una volta validato, è stato applicato con successo per l'analisi di alcune compresse provenienti da un sequestro.

Schürenkamp J, Beike J, Pfeiffer H, Köhler H. Separation of positional CPP isomers by chiral HPLC-DAD of seized tablets. *Int J Legal Med.* 2011 Jan;125(1):95-9. Epub 2010 Feb 17.

L'identificazione della mCPP ed altre "designer drugs" viene descritta con metodo LC-MS in un articolo del 2008.

Pichini, S., Pujadas, M., Marchei, E., et al., " Liquid chromatography-atmospheric pressure ionization electrospray mass spectrometry determination of "hallucinogenic designer drugs" in urine of consumers", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 47 (2008) 335-342.

Ai test colorimetrici di screening la molecola mCPP non reagisce con i reagenti Marquis, Nitroprusside, e Scott. EMCDDA, EDND database, mCPP. 2013.

Informazioni da Internet

In un forum di consumatori viene riportato che la mCPP è una piperazina venduta in polvere o pastiglie simili all'ecstasy, spesso confusa con la MDMA perché, dopo la sua assunzione, provoca effetti simili (<http://www.fituncensored.com/forums/integrazione/7590-piperazine.html>; <http://www.know-drugs.ch/it/it-subst/vendute.htm>. ultimo accesso, 29 luglio 2013).

I consumatori riportano l'assunzione orale come preferita rispetto all'insufflazione. Online viene riportato che viene riscontrata insieme alla XTC (MDMA) o ingerita, ad esempio, con MeOPP, cannabis o alcol (http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_Piperazines_mCPPshtml, ultimo accesso, 29 luglio 2013).

Online alcuni consumatori riportano l'utilizzo della molecola mCPP come sostanza termogenica utilizzata con dosi fino ad un massimo di 25 mg, per accelerare il metabolismo e permettere una miglior azione delle sostanze assunte in associazione alla mCPP. L'insorgenza degli effetti legati alla mCPP è stata descritta,

se pur tardiva a quella dell'MDMA, come simile ma un po' meno forte, con leggero cambiamento delle facoltà percettive e cognitive. Al raggiungimento dell'effetto massimo dopo circa 30-60 minuti, vi è una leggera euforia e senso di appagamento. Questa fase può durare in media 3-5 ore. La fase finale degli effetti può provocare nausea, vomito, cefalea. La molecola risulta acquistabile presso il sito https://www.get-rc.to/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_new.tpl&product_id=138&category_id=22&option=com_virtuemart&Itemid=1 (ultimo accesso 29 luglio 2013).

Stato legale

In Italia tutte le forme isomeriche della molecola CPP non risultano incluse nelle Tabelle del DPR 309/90 e s.m.i.

L'isomero para (pCPP) risulta posto sotto controllo in Belgio, Bulgaria, Finlandia, Grecia, Ungheria, Lettonia, Lituania, Norvegia e Portogallo. Non risulta essere posta sotto controllo a Malta.

EMCDDA, EDND database, pCPP. 2013.

L'isomero meta (mCPP) risulta posto sotto controllo in Belgio, Bulgaria, Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Ungheria, Lettonia, Lituania, Malta, Norvegia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Turchia e Nuova Zelanda.

Mentre non risulta posta sotto controllo in Austria, Estonia, Francia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Olanda, Polonia, Portogallo, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, mCPP. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagini della compressa sequestrata a Roma e risultata contenere clorofenilpiperazina (Fonte: Istituto di Medicina Legale - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma) (Prot. EWS 239/12 del 26/09/2012).

Fonti e database consultati

- *EMCDDA, EDND database, mCPP. 2013.*
- *EMCDDA, EDND database, pCPP. 2013.*
- *Pub Med database.*
- *Informativa "Sequestri di pasticche contenenti metaclorofenilpiperazina (mCPP) avvenuti nel Nord Italia dal 2009 ad oggi" Prot. EWS 122/10 del 17/09/2010.*
- *Europol-EMCDDA Active Monitoring Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP).*
- *Europol-EMCDDA Joint report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl) piperazine (mCPP). EMCDDA, Lisbon, December 2005.*
- *Gobbi M et al. p-Methylthioamphetamine and 1-(m-chlorophenyl)piperazine, two non-neurotoxic 5-HT releasers in vivo, differ*



from neurotoxic amphetamine derivatives in their mode of action at 5-HT nerve endings in vitro. *Journal of Neurochemistry* 2002, 82, 1435–1443.

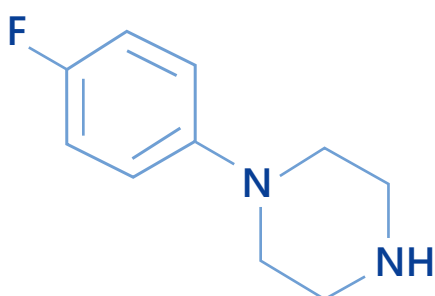
- Ghaziuddin N, Welch K, Greden J, 2003. Central Serotonergic Effects of m-Chlorophenylpiperazine (mCPP) among Normal Control Adolescents *Neuropsychopharmacology* 2003, 28, 133–139. (e riferimenti bibliografici in esso contenuti: Hamik and Peroutka, 1989; Kahn and Wetzler, 1991).
- Pettibone & Williams, 1984; Baumann et al., 1993, 2001; Eriksson et al., 1999; Gobbi et al., 2002, Hamik & Peroutka, 1989; Thomas et al., 1996; Gijsman et al., 2004, attraverso EMCDDA, EDND database, mCPP, 2012.
- Tancer ME, Johanson CE. Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and mCPP. *Drug Alcohol Depend.* 2003 Oct 24; 72(1): 33–44.
- Kovaleva, Julia; Ir, Elke Devuyt; Paepe, Peter De MD, PhD; Verstraete, Alain MD, PhD. Acute Chlorophenylpiperazine Overdose: A Case Report and Review of the Literature. *Therapeutic Drug Monitoring: June 2008 - Volume 30 - Issue 3 – pp 394-398.*
- Arbo MD, Bastos ML, Carmo HF. Piperazine compounds as drugs of abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2012 May 1;122(3):174-85. Epub 2011 Nov 8.
- Tancer ME, Johanson CE. The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Dec 1; 65(1):97-101.
- Gijsman HJ, Van Gerven JM, Tieleman MC, Schoemaker RC, Pieters MS, Ferrari MD, Cohen AF, Van Kempen GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of oral and intravenous meta-chlorophenylpiperazine in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Aug;18(4):289-95.
- Gaillard YP, Cuquel AC, Boucher A, Romeuf L, Bevalot F, Prevosto JM, Menard JM. A fatality following ingestion of the designer drug meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) in an asthmatic--HPLC-MS/MS detection in biofluids and hair. *J Forensic Sci.* 2013 Jan;58(1):263-9. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02254.x. Epub 2012 Sep 25.
- Feuchtl A., Bagli M., Stephan R., Frahnert C., Kolsch H., Kuhn K.-U. and Rao M. L. Pharmacokinetics of m-Chlorophenylpiperazine after intravenous and oral administration in Healthy Male Volunteers: Implication for the Pharmacodynamic Profile, *Pharmacopsychiatry* 37 (2004), pp 180-188.
- Maurer HH, Kraemer T, Springer D, and Staack FR. Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Hepatic Metabolism of designer Drugs of the Amphetamine (Ecstasy), Piperazine, and Pyrrolidinophenone Types, a Synopsis. *Ther Drug Monit* 2004 April, 26(2): 127-131.
- Fuller RW, Snoddy HD. Comparative effects of p-chloroamphetamine and 1-(p-chlorophenyl)piperazine on 5-hydroxyindole concentration in rat brain. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1980 Jul;29(1):201-4.
- LTG da EDND database, pCPP, 2012.
- Istituto di Medicina Legale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
- Schürenkamp J, Beike J, Pfeiffer H, Köhler H. Separation of positional CPP isomers by chiral HPLC-DAD of seized tablets. *Int J Legal Med.* 2011 Jan;125(1):95-9. Epub 2010 Feb 17.
- Pichini, S., Pujadas, M., Marchei, E., et al., " Liquid chromatography-atmospheric pressure ionization electrospray mass spectrometry determination of "hallucinogenic designer drugs" in urine of consumers", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 47 (2008) 335–342.

para-fluorofenilpiperazina (pFPP)

Nome

para-fluorofenilpiperazina (para-fluorophenylpiperazine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{10}H_{13}FN_2$

Numero CAS

2252-63-3 (base libera) / 64090-19-3 (sale dicloridrato)

Nome IUPAC

1-(4-fluorophenyl)piperazine

Altri nomi

4-fluoro-phenylpiperazine; flippiperazine; 4-FPP.

Peso molecolare

180.222 g/mol

Aspetto

Il dicloridrato è un solido bianco cristallino

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla para-fluorofenilpiperazina (pFPP):

La para-fluorofenilpiperazina è una sostanza psicotropa di sintesi (designer drug) appartenente alla famiglia delle piperazine.

EMCDDA, EDND database, pFPP. 2013.

La para-fluorofenilpiperazina viene commercializzata da diversi rivenditori di prodotti chimici. Nella scheda di sicurezza di uno dei rivenditori, la Sigma-Aldrich, viene indicato che il prodotto è dannoso se ingerito e che risulta essere irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle; si raccomanda di lavare abbondantemente con acqua in caso di contatto con gli occhi e di consultare un medico. Tali rischi da contatto e misure precauzionali si riferiscono alla manipolazione del prodotto in ambito professionale (uso in laboratorio, manipolazione di reperti).

http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?D7=0&N5=SEARCH_CONCAT_PNO%7CBRAND_KEY&N4=191337%7CALDRICH&N25=0&QS=ON&F=SPEC

| Farmacologia e Tossicologia

La pFPP inibisce la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina in vitro.

Keane PE; Strolin Benedetti M; Dow J. The effect of niaprazina on the turnover of 5-hydroxytryptamine in the rat brain. Neuropharmacology. 1982, Feb; 21(2):163-9.

| Effetti

La para-fluorofenilpiperazina è un potenziale metabolita del farmaco niaprazina, un antistaminico sedativo e anticolinergico. La somministrazione di p-fluorofenilpiperazina (pFPP) (5-40 mg/kg i.p.) nel ratto, riduce i livelli nel cervello dell'acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA) dell'acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC). A differenza della niaprazina, la pFPP non produce sedazione ma ad alte dosi produce una sindrome comportamentale indicativa di una stimolazione serotoninergica.

Keane PE; Strolin Benedetti M; Dow J. The effect of niaprazina on the turnover of 5-hydroxytryptamine in the rat brain. Neuropharmacology. 1982, Feb; 21(2):163-9.

La niaprazina è stata utilizzata con buoni risultati anche nel trattamento dell'autismo.

Giovanardi Rossi P. Niaprazina in the Treatment of Autistic Disorders. J Child Neurol 1999; 14:547-550.

Tra i metaboliti della niaprazina, c'è la para-fluorofenilpiperazina (pFPP), una molecola il cui ruolo non è chiaro, né è noto se possieda gli effetti clinici della niaprazina. Gli studi condotti su animali hanno dimostrato che tale metabolita non fornisce effetti sedativi, bensì porta a un profilo comportamentale indicativo di attivazione serotoninergica.

Scherman D, Hamon M, Gozlan H, et al. Molecular pharmacology of niaprazina. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry. 1988. 12: 989-1001; b) Keane PE, Strolin Benedetti M, Dow J. The effect of niaprazina on the turnover of 5-hydroxytryptamine in the rat brain. Neuropharmacology. 1982. 21: 163-9; c) International review of neurobiology, New York, Academic Press, 1988. ISBN 0-12-366829-8.

| Metabolismo

Studi metabolici hanno evidenziato che la pFPP è un inibitore degli enzimi epatici del citocromo P450.

Antia U, Tingle MD, Russell BR. Metabolic interactions with piperazine-based "party pill" drugs". The Journal of Pharmacy and Pharmacology. 61: 877-82.

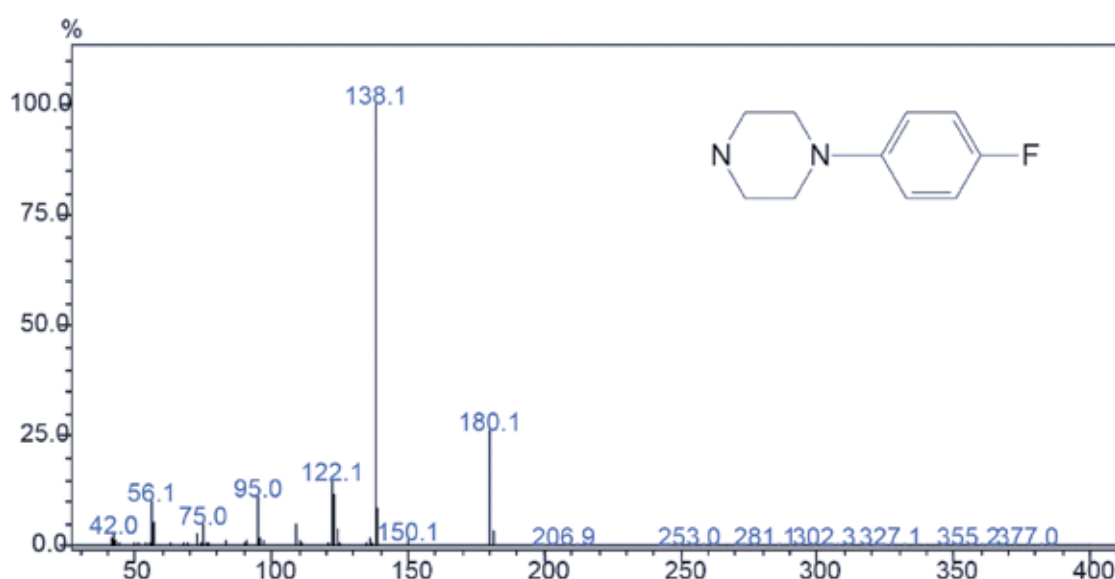
Caratterizzazione analitica

Il London Toxicology Group ha presentato una monografia che descrive brevemente il profilo analitico di una serie di derivati piperazinici, molti dei quali sono stati trovati in compresse o pasticche "illecite" nel Regno Unito. La caratterizzazione dei prodotti è stata effettuata su standard disponibili commercialmente presso la Sigma Aldrich.

Sui prodotti riportati nella monografia, è stato inoltre effettuato un test immunologico utilizzato per rilevare le metilamfetamine, in quanto alcune piperazine danno positività a questi test. Nel caso dei test speditivi, utilizzando il reagente di Marquis, la para-fluorofenilpiperazina (pFPP), risulta in una reazione negativa.

Di seguito si riporta lo spettro MS della para-fluorofenilpiperazina (pFPP) rilevata in GC/MS.

(B) 1-(4-FLUOROPHENYL)PIPERAZINE (pFPP) 8.554mins



Fonte: "Analytical profiles of the piperazines", from the LTG (formerly known as the London Toxicology Group) <https://ednd-cma.emcdda.europa.eu/assets/upload/Analytical%20profile%20of%20the%20piperazines.pdf>

Informazioni da Internet

La para-fluorofenilpiperazina ha effetti lievemente allucinogeni ed euforizzanti e viene venduta come componente di droghe legali note come "Party pills". Ha attività in vitro come agonista del recettore serotoninergico 5HT1A con qualche affinità anche per i sottotipi 5HT2A e 5HT2C. La pFPP ha leggeri effetti stimolanti dovuti principalmente alla sua azione come agonista del recettore 5HT1A e i suoi effetti sono stati descritti come una via di mezzo tra la fluoxetina e l'LSD in maniera ridotta. La pFPP è attiva a dosi tra i 20 e i 150 mg, ma già ai livelli superiori di questo range causa una serie di effetti collaterali tra cui emicrania, dolori muscolari, nausea e vomito (<http://en.wikipedia.org/wiki/Para-Fluorophenylpiperazine>, ultimo accesso 22 agosto 2013).

Sul sito "drugs forum" un utente descrive gli effetti correlati alla pFPP ad un dosaggio medio di 40-60mg per una durata degli effetti di circa 5h: relax, leggera euforia ed empatia, brividi e sensazione di freddo, mal di testa (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=16084>, ultimo accesso 22 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito http://www.bzpshop.co.uk/html/pfpp_powder_.html (ultimo accesso 26 agosto 2013).

Stato legale

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

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Finlandia, Germania, Ungheria, Lituania, Polonia, Portogallo, Regno Unito e Nuova Zelanda.

EMCDDA, EDND database, pFPP. 2013.

Fonti e database consultati

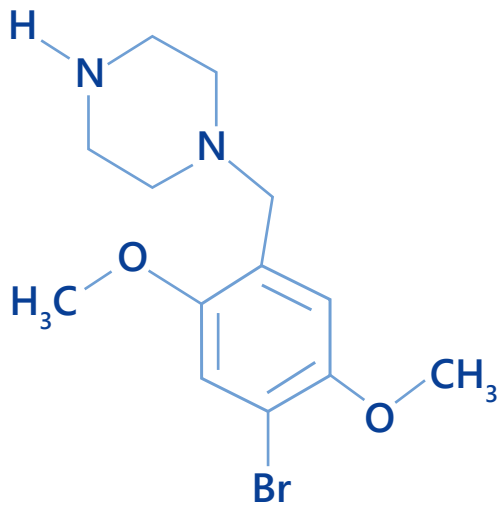
- EMCDDA, EDND database, pFPP. 2013.
- Pub Med database.
- http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?D7=0&N5=SEARCH_CONCAT_PNO%7CBRAND_KEY&N4=191337%7CALDRICH&N25=0&QS=ON&F=SPEC
- Scherman D, Hamon M, Gozlan H, et al. Molecular pharmacology of niaprazine. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1988. 12: 989–1001
- *International review of neurobiology*, New York, Academic Press, 1988. ISBN 0-12-366829-8.
- Keane PE; Strolin Benedetti M; Dow J. The effect of niaprazine on the turnover of 5-hydroxytryptamine in the rat brain. *Neuropharmacology*. 1982, Feb; 21(2):163-9.
- Giovanardi Rossi P. Niaprazine in the Treatment of Autistic Disorders. *J Child Neurol* 1999; 14:547-550.
- Antia U, Tingle MD, Russell BR. Metabolic interactions with piperazine-based "party pill" drugs". *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 61: 877–82.
- Analytical profiles of the piperazines", from the LTG (formerly known as the London Toxicology Group) <https://ednd-cma.emcdda.europa.eu/assets/upload/Analytical%20profile%20of%20the%20piperazines.pdf>

4-Bromo-2,5-dimetossi-1-benzilpiperazine (2C-B-BZP)

Nome

4-Bromo-2,5-dimetossi-1-benzilpiperazine (4-Bromo-2,5-dimethoxy-1-benzylpiperazine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₃H₁₉BrN₂O₂

Numero CAS

1094424-37-9

Nome IUPAC

1-[(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)methyl]piperazine

Altri nomi

4-Bromo-2,5-dimethoxy-1-benzylpiperazine; 4-Bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazin.

Peso molecolare

315.206 g/mol

Aspetto

Polvere bianca; polvere grigia

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul 4-Bromo-2,5-dimethoxy-1-benzylpiperazine (2C-B-BZP):

La molecola 2C-B-BZP è un derivato delle piperazine che condivide il pattern di sostituzione dell'anello aromatico con la fenetilammina 2C-B.

EMCDDA, EDND database, 2C-B-BZP. 2013.

| Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola 2C-B-BZP. Studi su modelli animali hanno dimostrato come le BZP in generale, stimolano il rilascio e inibiscono il riassorbimento della dopamina, serotonina e noradrenalina.

EMCDDA, BZP and other piperazines (<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>).

| Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 2C-B-BZP.

| Metabolismo

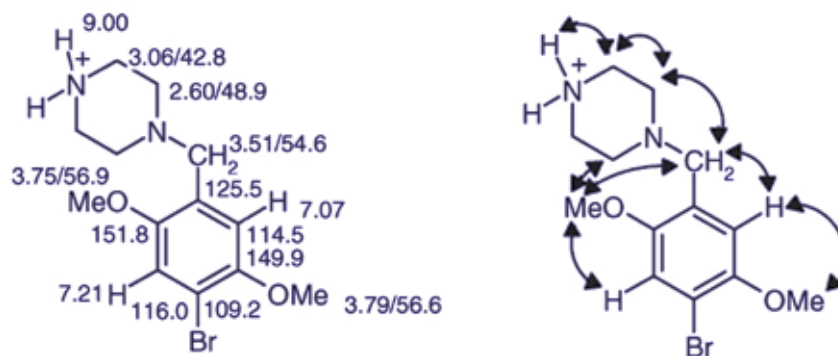
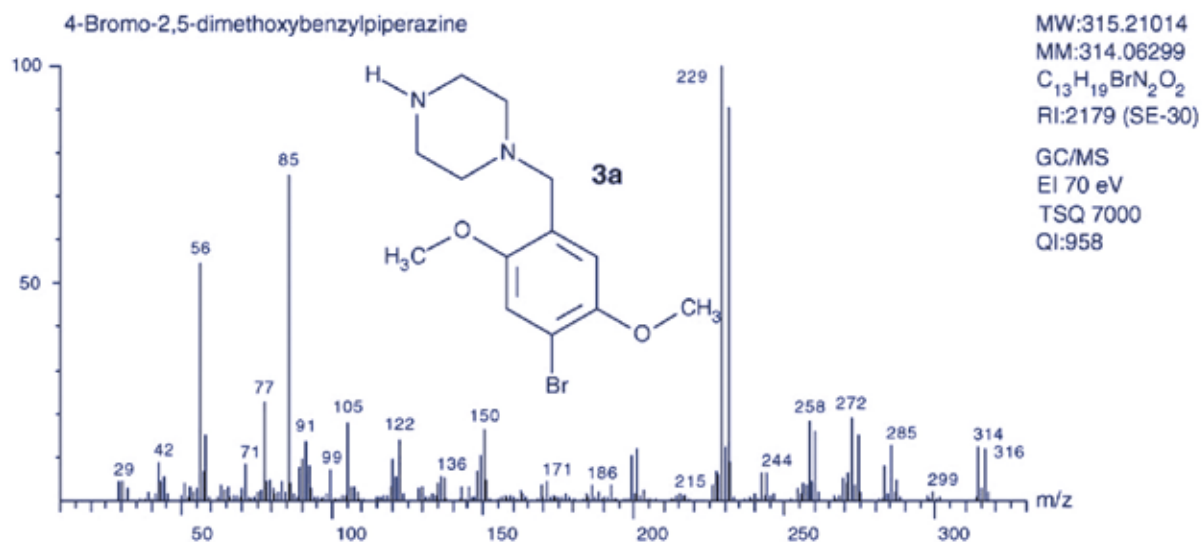
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 2C-B-BZP, ma le BZP sembrano essere metabolizzate dal citocromo P450 (isoenzima CYP2D6) e dalle catecol-O-metil-transferasi (COMT).

EMCDDA, BZP and other piperazines (<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>).

| Caratterizzazione analitica

Viene riportata la caratterizzazione e l'identificazione di una nuova droga di sintesi sequestrata per la prima volta in Germania nel 2006. Attraverso studi di gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS e GC-MS/MS), e risonanza magnetica nucleare (NMR), gli autori hanno identificato la sostanza come 4-bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazine confrontando i dati analitici con quelli ottenuti per lo standard di riferimento da loro stessi sintetizzato (descrizione della sintesi della 4-bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazine disponibile nell'articolo originale). Gli autori, inoltre, riportano che al momento della pubblicazione dello studio, non erano noti gli effetti farmacologici di questa nuova sostanza. Una loro ipotesi, potrebbe riferirsi ad una combinazione degli effetti tipici delle benzilpiperazine, simili a quelli delle amfetamine, combinati con una possibile azione allucinogena dovuta alla sostituzione 4-bromo-2,5-dimetossi sull'anello aromatico, presente nei composti allucinogeni del tipo 2C-B.

Di seguito vengono riportati lo spettro di massa, ottenuto mediante GC-MS, l'assegnazione degli spettri ^1H e ^{13}C NMR, e lo spettro UV della molecola 2C-B-BZP:

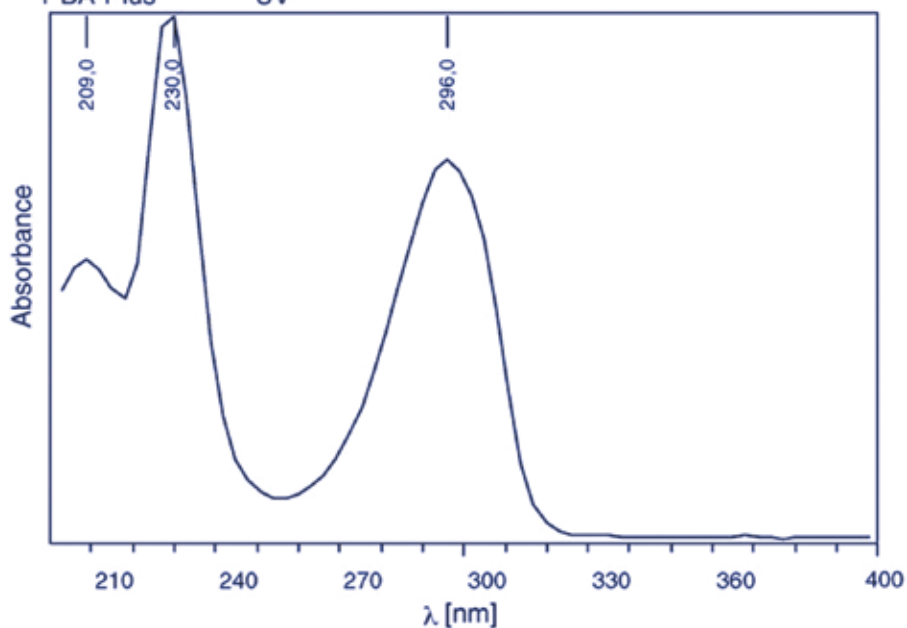


4-Bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazine

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2$ MW:316,21808

PDA Plus

UV



Fonte: Westphal F. et al. Structure elucidation of a new designer benzylpiperazine: 4-Bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazine. *Forensic Science International*. 2009. 187:87–96. [http://www.fsijournal.org/article/S0379-0738\(09\)00098-X/abstract](http://www.fsijournal.org/article/S0379-0738(09)00098-X/abstract)

Informazioni da Internet

Sul sito blue light vengono riportati i principali effetti collaterali correlati all'assunzione di 2C-B-BZP. Gli effetti descritti sono forte emicrania e nausea, simili agli effetti di altri derivati della piperazina utilizzati a scopo ricreazionale (<http://www.bluelight.ru/vb/showthread.php?t=303399&highlight=2CB-BZP>, ultimo accesso 22 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito http://drugspowerstore.com/product_info.php/products_id/682 (ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato Legale

In Italia la molecola 2C-B-BZP non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria, Lituania e Portogallo.

EMCDDA, EDND database, 2C-B-BZP. 2013.

Fonti e database consultati

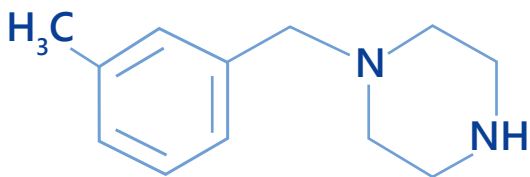
- *EMCDDA, EDND database, 2C-B-BZP. 2013.*
- *EMCDDA, BZP and other piperazines (<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>)*
- *Pub Med database.*
- *Pub Chem database.*
- *Westphal F. et al. Structure elucidation of a new designer benzylpiperazine: 4-Bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazine. Forensic Science International. 2009. 187:87–96. [http://www.fsijournal.org/article/S0379-0738\(09\)00098-X/abstract](http://www.fsijournal.org/article/S0379-0738(09)00098-X/abstract)*

1-(3-metilbenzil)piperazina

Nome

1-(3-metilbenzil)piperazina (1-(3-methylbenzyl)piperazine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{12}H_{18}N_2$

Numero CAS

5321-48-2

Nome IUPAC

1-(3-Methylbenzyl)piperazine

Altri nomi

1-[(3-methylphenyl)methyl]-piperazine

Peso molecolare

190.285 g/mol

Aspetto

Olio giallino

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla 1-(3-metilbenzil)piperazina:

Si tratta del meta-metil derivato della benzilpiperazina (BZP). Rappresenta anche un isomero strutturale della molecola 1-metil-4-benzilpiperazina (MBZP, stessa formula molecolare), molecola nella quale il sostituito metile è sull'azoto invece che sull'anello aromatico.

EMCDDA, EDND database, 1-(3-methylbenzyl)piperazine. 2012.

Farmacologia e Tossicologia

Nella scheda di sicurezza della molecola fornita da un rivenditore di prodotti chimici viene riportato che le proprietà tossicologiche della molecola non sono state del tutto studiate. Viene riportato che il prodotto è nocivo per ingestione e di evitare il contatto diretto con gli occhi e la pelle. Vengono inoltre riportati i seguenti valori sperimentali di dose letale al 50%: LD50 = 300 mg/kg (topo, orale); LD50 = 3200 mg/kg (coniglio, orale); LD50 = 980 mg/kg (ratto, orale).

Material Safety Data Sheet. <http://www.clearsynth.com/docs/MSD-CS-T-12437.pdf>

Effetti

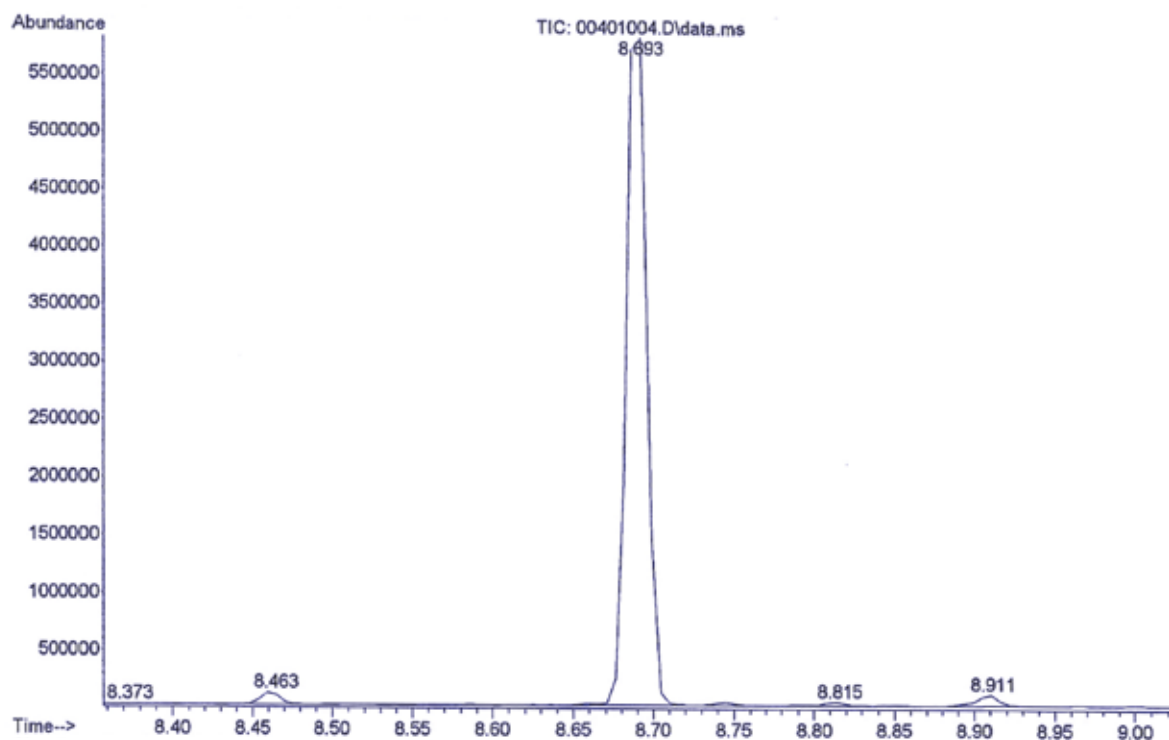
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 1-(3-metilbenzil)piperazina.

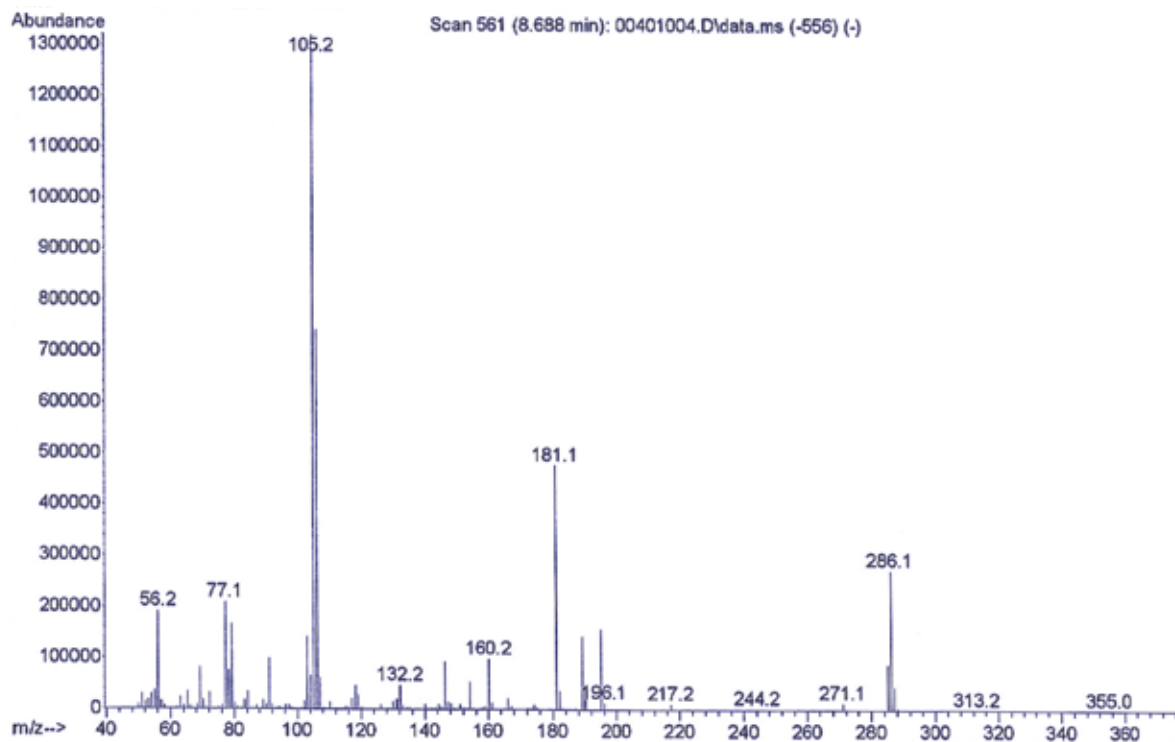
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 1-(3-metilbenzil)piperazina.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 1-(3-metilbenzil)piperazina:





Fonte: Punto Focale Svedese.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.scbt.com/datasheet-208535-1-3-methylbenzylpiperazine.html> (ultimo accesso 26 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 1-(3-metilbenzil)piperazina non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola non risulta posta sotto controllo in Lituania.

EMCDDA, EDND database, 1-(3-methylbenzyl)piperazine. 2012.

Fonti e database consultati

- *EMCDDA, EDND database, 1-(3-methylbenzyl)piperazine. 2012.*
- *Material Safety Data Sheet. <http://www.clearsynth.com/docs/MSD-CS-T-12437.pdf>*
- *Punto Focale Svedese.*

