

## 3.12 Miscellanea

---

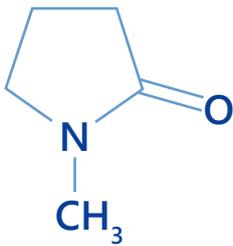


# N-metil-2-pirrolidone (NMP)

## Nome

N-metil-2-pirrolidone (N-methyl-2-pyrrolidone)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_5H_9NO$

## Numero CAS

872-50-4

## Nome IUPAC

1-Methylpyrrolidin-2-one

## Altri nomi

1-Methyl-2-pyrrolidone; N-Methylpyrrolidone; 1-methylpyrrolidin-2-one; Methylpyrrolidone

## Peso molecolare

99.131 g/mol

## Aspetto

Liquido incolore

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola NMP:

La molecola rappresenta un solvente industriale che, nel caso di ingestione può colpire il sistema nervoso centrale e provocare effetti di intossicazione, nausea e vomito. Presenta delle somiglianze strutturali con il GBL.  
*EMCDDA, EDND database, NMP, 2013.*

La molecola N-metilpirrolidone (NMP) è un composto chimico con anello lattamico a 5 termini. L'NMP viene comunemente impiegato in campo industriale come solvente per materie plastiche nell'industria petrolchimica, come solvente per la rimozione di vernici/graffiti. In ambito farmaceutico è usato come intermedio di sintesi e nelle formulazioni di inchiostri, insetticidi, erbicidi. Trova impiego anche per aumentare l'assorbimento cutaneo di farmaci ad uso topico. È un agente teratogeno.

*Opinion on N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP). Directorate-General for Health & Consumers. European Commission. Scientific Committee on Consumer Safety. 22 March 2011. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_050.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_050.pdf)*

Nel bollettino della DEA del Marzo 2004, viene riportata un'allerta in relazione al riscontro di N-metilpirrolidinone (NMP) all'interno di una soluzione di GHB, a Copley, in Ohio. L'NMP è stato identificato all'interno di un liquido chiaro (470 ml) sospettato essere una soluzione di GHB o del suo sale sodico (NaGHB). Le analisi hanno indicato una miscela 2:1 di NaGHB e NMP. L'identificazione della molecola, è stata effettuata dopo separazione per evaporazione della parte acquosa e successiva estrazione del residuo con esano.

*N-Methylpyrrolidinone in a gamma-hydroxybutyrate solution in Copley, Ohio. U.S. Department of Justice - Drug Enforcement Administration - Office of Forensic Sciences. Microgram Bulletin. Vol. XXXVII, No 3. March 2004. <http://www.justice.gov/dea/pr/micrograms/2004/mg0304.pdf>*

Nella scheda di sicurezza del prodotto fornita da un rivenditore di reagenti chimici, viene riportato che l'esposizione all'NMP provoca irritazione cutanea, grave irritazione oculare, può irritare le vie respiratorie e può nuocere al feto. Vengono inoltre riportati dati di tossicità acuta su modello animale: DL50 Orale - ratto - 3.914 mg/kg; LDLO Inalazione - ratto - 4 h - > 5100 ppm; DL50 Dermico - su coniglio - 8.000 mg/kg.

*1-Metil-2-pirrolidone. Material Safety Data Sheet. Sigma-Aldrich. <http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=IT&language=it&productNumber=494496&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2F494496%3Flang%3Dit>*

## Farmacologia e Tossicologia

La molecola NMP viene facilmente assorbita a livello cutaneo, gastrointestinale e per via respiratoria. In letteratura è stato dimostrato che NMP presenta un tasso di permeabilità superiore a quella di altri solventi.

*Jouyban A., Fakhree M. A. A., Shayanfar A. Review of Pharmaceutical Applications of N-Methyl-2-Pyrrolidone. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2010. 13: pp 524 – 535.*

La distribuzione di NMP nella maggior parte degli organi è rapida, con concentrazione relativamente alta a livello degli organi sessuali. Esposizioni ripetute all'NMP potrebbero essere correlate a fenomeni di infertilità. A livello plasmatico, l'emivita della molecola risulta essere pari a 9-12 ore se assunta per via orale o per via cutanea, mentre, se l'NMP viene assunto per via inalatoria, l'emivita plasmatica risulta essere di 4 ore.

*Jouyban A., Fakhree M. A. A., Shayanfar A. Review of Pharmaceutical Applications of N-Methyl-2-Pyrrolidone. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2010. 13: pp 524 – 535.*

La molecola NMP viene usata nella veicolazione transdermica di farmaci idrofili e idrofobici dalle fasi acquose.

*Jouyban A., Fakhree M. A. A., Shayanfar A. Review of Pharmaceutical Applications of N-Methyl-2-Pyrrolidone. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2010. 13: pp 524 – 535.*

La capacità della molecola NMP e di lipidi polari di veicolare alcuni farmaci attraverso la cute è stata testata in vitro, andando a valutare la variazione di permeabilità dell'epitelio umano al metronidazolo. La molecola NMP determina un aumento nella permeabilità cutanea se applicato allo stato puro o in miscela con il miristato di isopropile.

*Hoelgaard A, Møllgaard B., Baker E. Vehicle effect on topical drug delivery. IV. Effect of N-methylpyrrolidone and polar lipids on percutaneous drug transport. Int J Pharm. 1988. 43: pp 233-40*

L'NMP ha prodotto un aumento della permeabilità in vitro dell'epidermide suina all'ormone luteinizzante gonadorelina. In un altro studio ha evidenziato l'aumento dell'assorbimento cutaneo di insulina e Brilliant Blue FCF in presenza di NMP. Infine, studi in vitro di valutazione dell'assorbimento per via cutanea di vari "potenziatori", attraverso la cute umana e animale utilizzando anche NMP, hanno mostrato come la permeabilità della cute umana sia 4 volte inferiore rispetto a quella del ratto, e che non presenti significative differenze rispetto a quella della cavia.

a) Bhatia K.S., Singh J. *Percutaneous Absorption of LHRH Through Porcine Skin: Effect of N-Methyl-2-Pyrrolidone and Isopropyl Myristate*. *Drug Dev Ind Pharm*. 1997. 23: pp. 1111-4.

b) Příborský J., Takayama K., Nagai T., Waitzová D., Elis J., Makino Y., Suzuki Y. *Comparison of penetration-enhancing ability of laurocapram, N-methyl-2-pyrrolidone and dodecyl-L-pyroglutamate*. *Pharm Weekbl Sci*. 1988. 10: pp. 189-92;

c) Příborský J., Muhlbachova E. *Evaluation of in-vitro percutaneous absorption across human skin and in animal models*. *J Pharm Pharmacol*. 1990. 42: pp. 468-72

In letteratura vengono riportati pochi studi di tossicologia della molecola NMP. Vengono riportati alcuni effetti correlati all'esposizione alla molecola NMP, quali l'aumento della quantità di emoglobina e della conta leucocitaria nel sangue periferico di lavoratori esposti ad una miscela di vapori di N-dimetilacetammide e NMP. In una donna gravida è stata riportata fetotossicità, e morte del feto durante la gestazione.

Jouyban A., Fakhree M. A. A., Shayanfar A. *Review of Pharmaceutical Applications of N-Methyl-2-Pyrrolidone*. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci*. 2010. 13: pp 524 – 535.

## Effetti

Nel settore industriale dei semiconduttori, sono stati riportati, in alcuni lavoratori esposti alla NMP, cefalea e irritazione cronica agli occhi a partire da livelli di NMP pari a 0,7 ppm.

Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994., p. 3311.*

Si è valutato il limite di esposizione all'NMP, anche se non è ben nota la sua tossicità. In letteratura sono stati osservati effetti irritanti a livello della cute e degli occhi, mentre l'esposizione sub cronica può causare fenomeni degenerativi a livello del tratto respiratorio, emopoietico e linfoide. La letargia e la respirazione irregolare, dopo inalazione, potrebbero essere correlati a effetto neurotossico. Inoltre, la molecola sembra presentare caratteristiche di mutagenicità. L'esposizione alla molecola, durante il periodo prenatale, potrebbe portare ad effetti neuro-comportamentali postnatali nel ratto.

Åkesson B. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 115. N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP). Arbete och Halsa. 1994. 40: pp 1-24.*

L'inalazione di 100, 500 e 1000 mg/m<sup>3</sup> di NMP ha prodotto nel ratto letargia e respirazione irregolare, a tutti i livelli di esposizione, per una durata di 3-4 ore dall'inizio dell'esposizione. Successivamente, la somministrazione per via orale di 0.950, 1900 o 3800 mg/kg di NMP è risultata correlata a respirazione irregolare (correlata alla dose di somministrazione). Sono stati inoltre osservati effetti sul SNC. I risultati in vitro hanno mostrato una debole attività inibitoria della acetilcolinesterasi con un valore di IC<sub>50</sub> di 12.1 mM.

Åkesson B. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 115. N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP). Arbete och Halsa. 1994. 40: pp 1-24.*

Non sono al momento noti effetti neurodepressori o amnesici di NMP nell'uomo.

Centro Antiveneni di Pavia.

Nel luglio 2013 il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha attivato un'Allerta di grado 2 (Prot. EWS 271/13 del 16/07/2013), nella quale si riporta la registrazione per la prima volta in Italia 2 casi, uno di abuso, l'altro di rapina, con riscontro analitico di NMP, sostanza presumibilmente somministrata all'insaputa dei soggetti intossicati.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Allerta grado 2 "Registrati per la prima volta in Italia 2 casi di abuso e rapina con riscontro analitico di NMP, sostanza presumibilmente somministrata all'insaputa dei soggetti intossicati" Prot. EWS 271/13 del 16/07/2013).

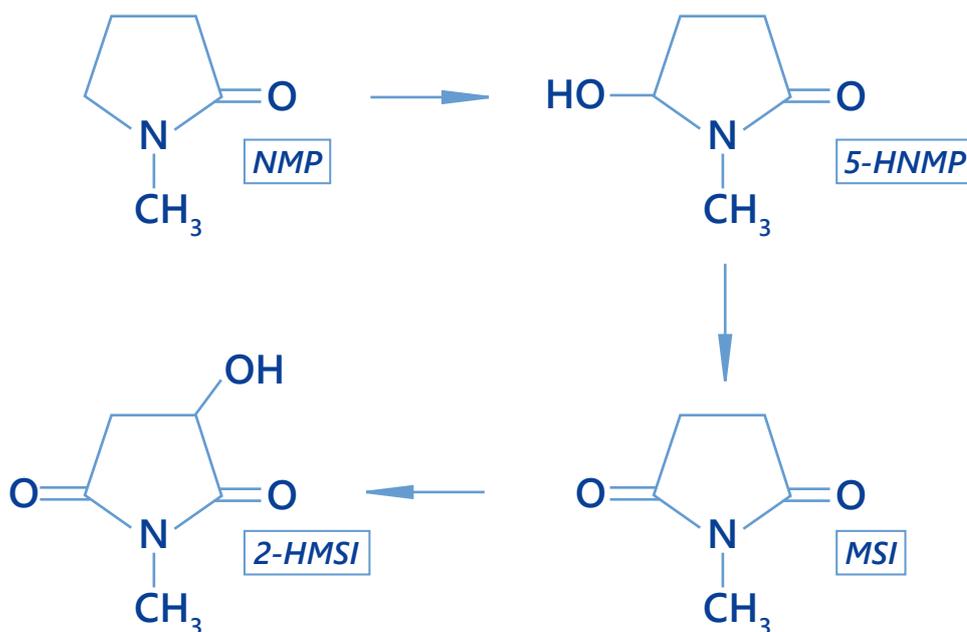
## Metabolismo

Durante il metabolismo, la molecola NMP subisce un processo di idrossilazione ad opera dell'isoforma 1E del citocromo P450 (CYP1E), portando a formazione del 5-idrossi-N-metil-2-pirrolidone (5-HNMP), e un processo di ossidazione con formazione di N-metilsuccinimide (MSI). La MSI viene, successivamente, idrossilata a 2-idrossi-N-metilsuccinimide (2-HMSI). Un altro metabolita dell'NMP è il 2-pirrolidone. La principale via di escrezione dell'NMP e dei suoi metaboliti, come il 5-HNMP, è quella renale attraverso l'urina.

Jouyban A., Fakhree M. A. A., Shayanfar A. *Review of Pharmaceutical Applications of N-Methyl-2-Pyrrolidone*. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2010. 13: pp 524 – 535.

Dopo somministrazione orale di 100 mg di NMP a tre volontari maschi sani, è stata determinata la via metabolica della molecola nell'uomo. Dalla quantificazione dei metaboliti presenti nelle urine effettuata mediante GC-MS, sono state identificati: N-metil-2-pirrolidone, 5-idrossi-N-metil-2-pirrolidone (5-HNMP), N-metilsuccinimide (MSI) e 2-idrossi-N-metilsuccinimide (2-HMSI), con una frazione di escrezione pari a 0,8%, 44%, 0,4%, e 20%, rispettivamente. Non è stata osservata glucuronidazione o sulfonazione di 5-HNMP né di 2-HMSI. L'emivita del 5-HNMP, MSI, e 2-HMSI nelle urine è risultato pari ai circa 4, 8, e 17 ore, rispettivamente.

Di seguito si riporta la principale via metabolica proposta per l'uomo, dopo somministrazione di una dose orale di NMP:



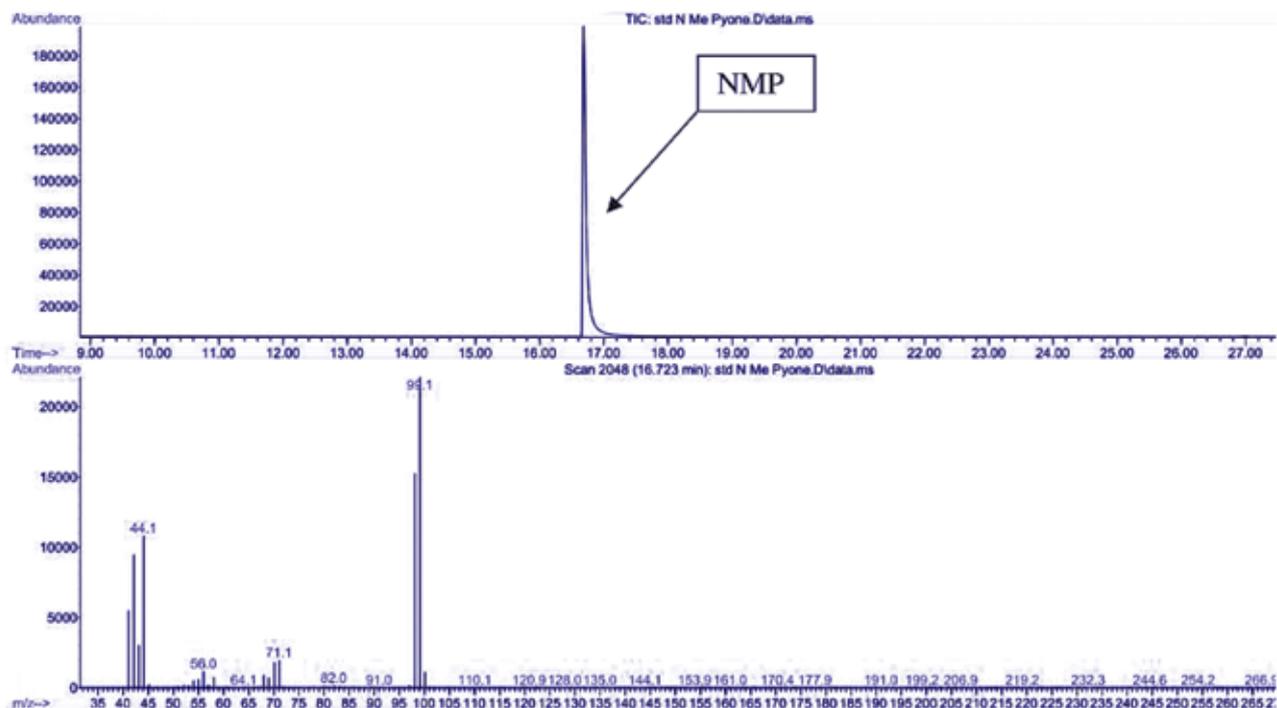
Fonte: Åkesson B., Jönsson B.A. *Major Metabolic Pathway for N-Methyl-2-Pyrrolidone in Humans*. *Drug metabolism and disposition*. 1997. 25: pp. 267-9.

Sono stati valutati gli effetti acuti, della molecola NMP, su sei volontari, esposti per otto ore, in quattro giorni diversi e a diverse concentrazioni di NMP per via inalatoria (0, 10, 25, 50 mg/m<sup>3</sup>). I risultati hanno mostrato come la molecola sia stata velocemente escreta principalmente attraverso la biotrasformazione in altri composti. Ai livelli di concentrazione studiati, l'NMP ha mostrato una debole capacità irritante per le vie respiratorie e per le mucose.

Åkesson B., Paulsson K. *Experimental exposure of male volunteers to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine*. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997. 54: pp. 236-40

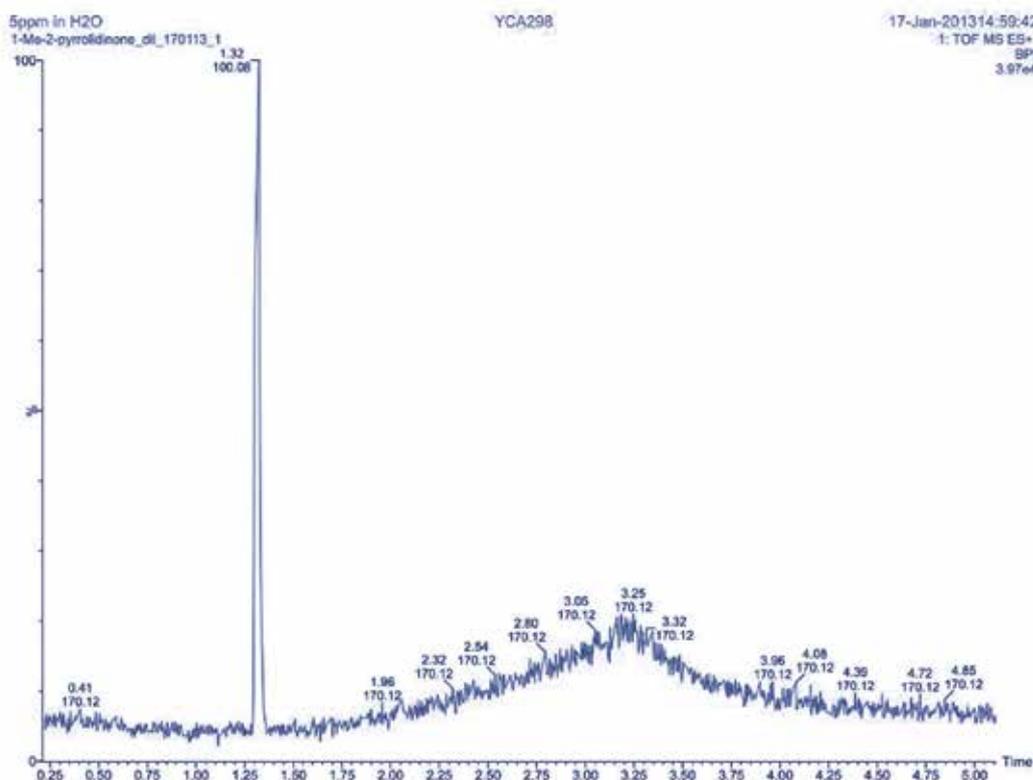
## Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuti in GC-MS dello standard della molecola NMP:

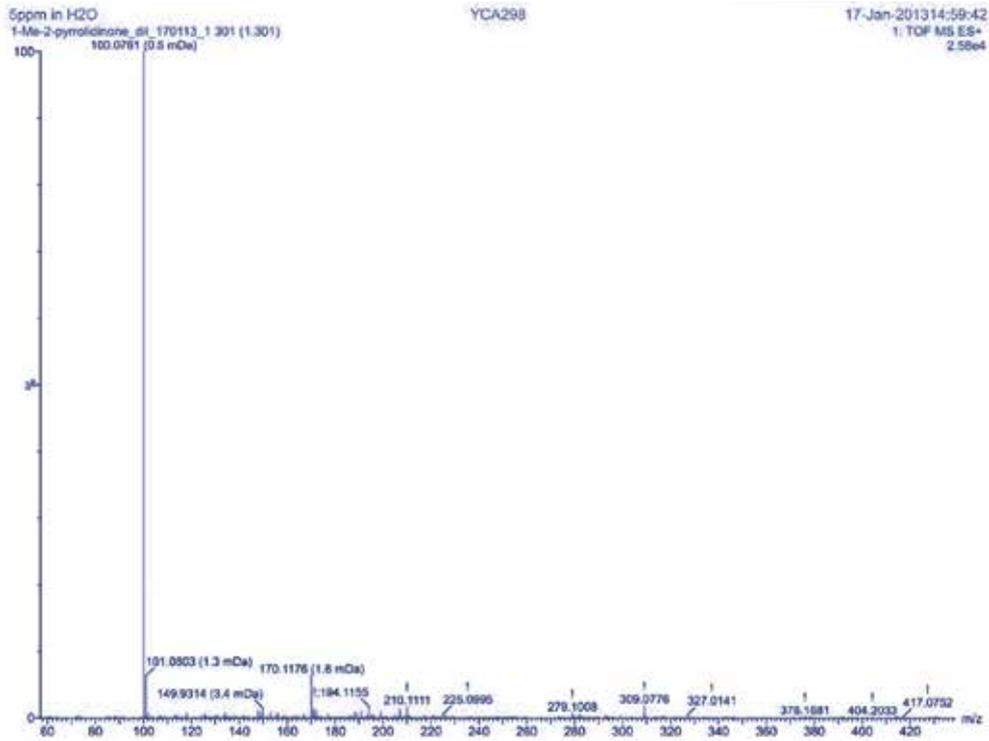


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito viene riportato il cromatogramma UPLC e lo spettro di massa (TOF) della molecola NMP standard:

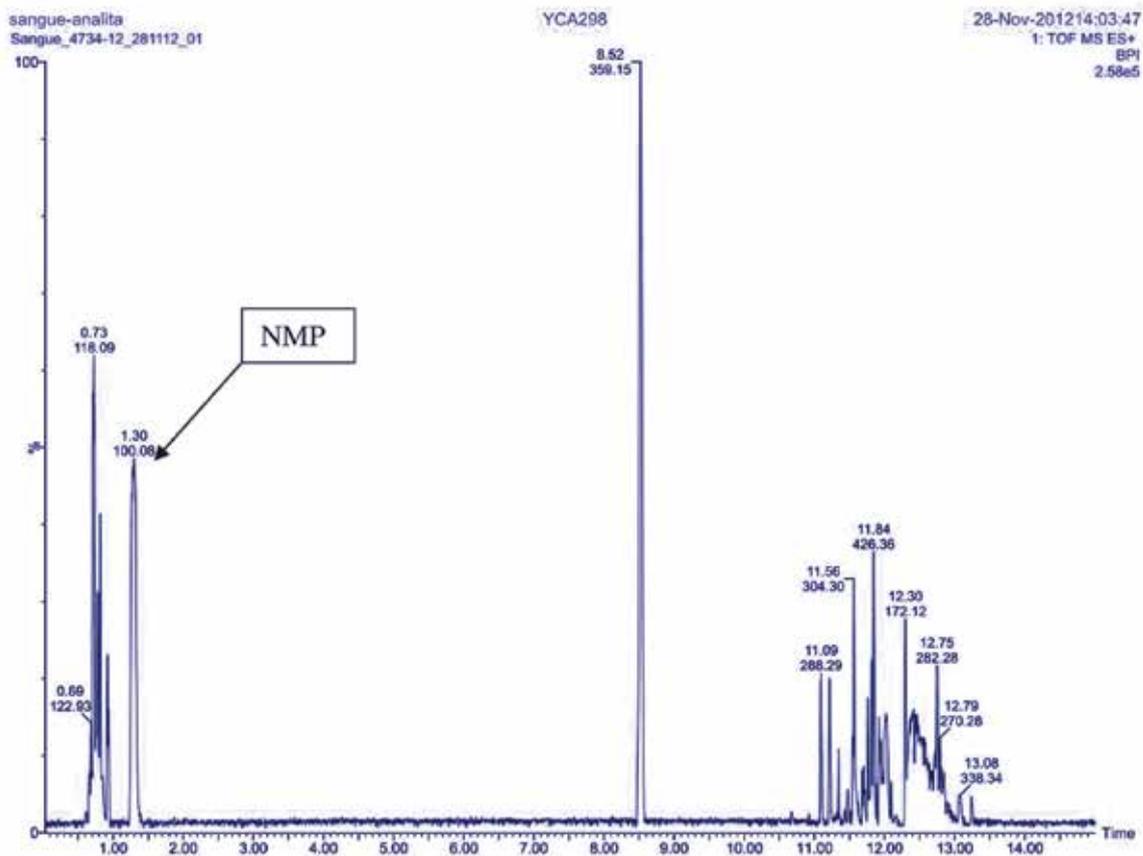


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.

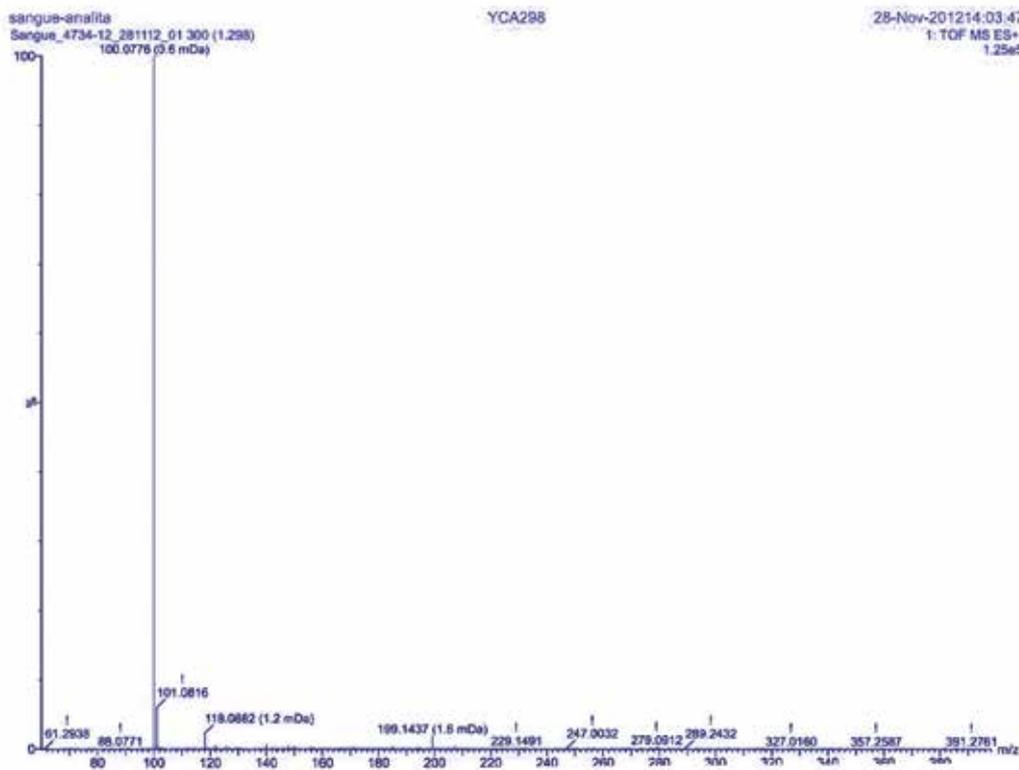


Di seguito vengono riportate le analisi tossicologiche eseguite su campioni biologici (sangue e urine) di un soggetto vittima di rapina nell'area di Vicenza, nel 2012:

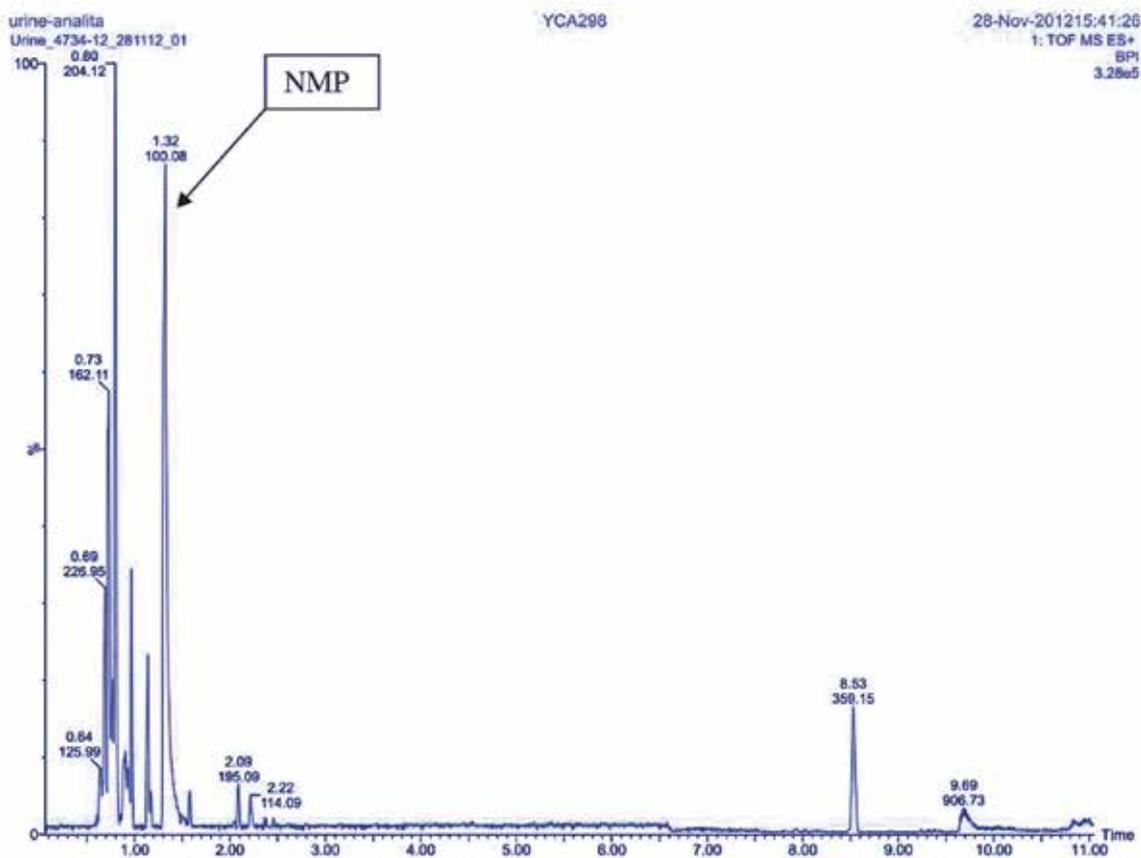
Cromatogramma UPLC e lo spettro di massa (TOF) della molecola NMP, riscontrata in campione di sangue:



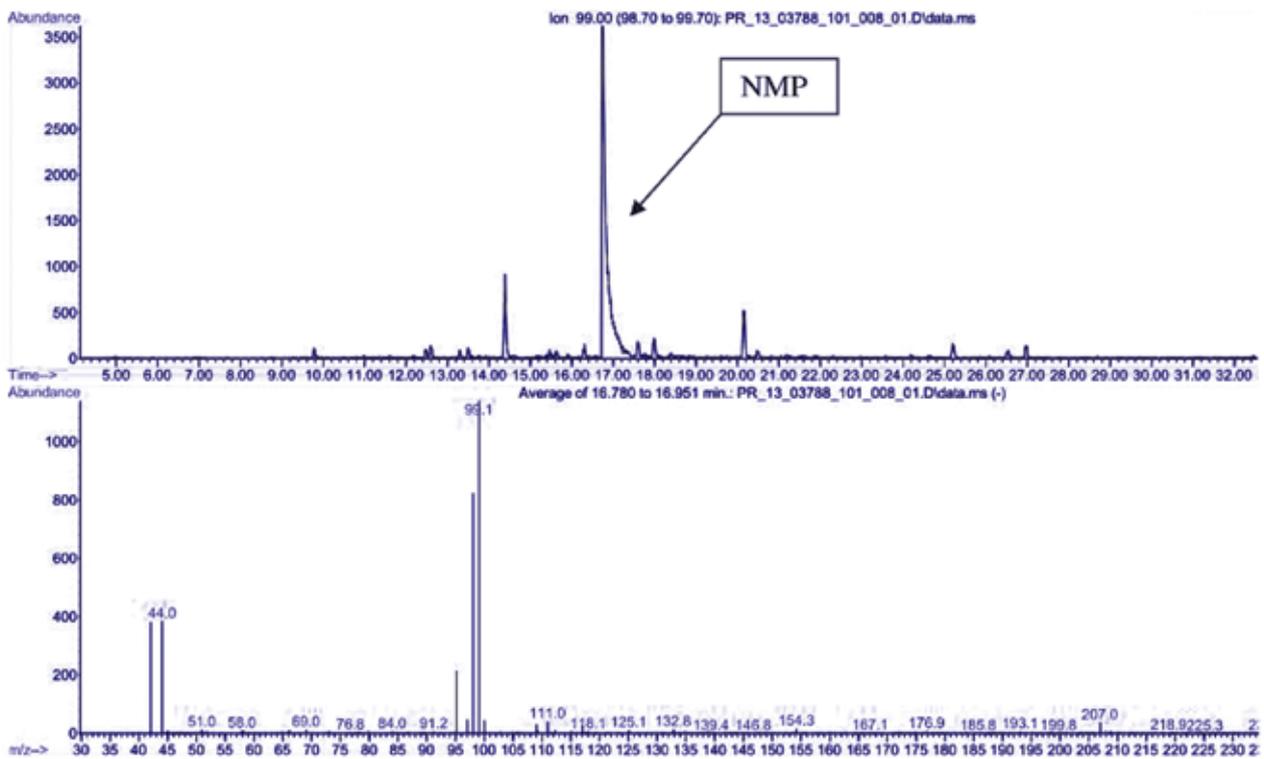
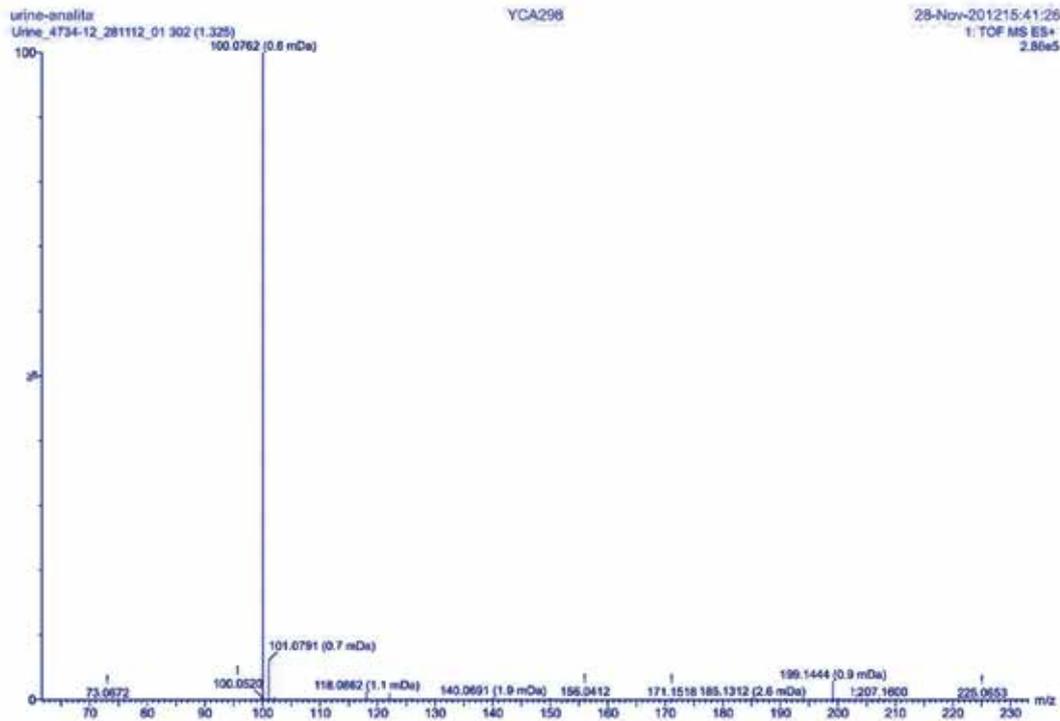
Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.



Di seguito viene riportato il cromatogramma UPLC e lo spettro di massa (TOF) della molecola NMP, riscontrata in campione di urina:

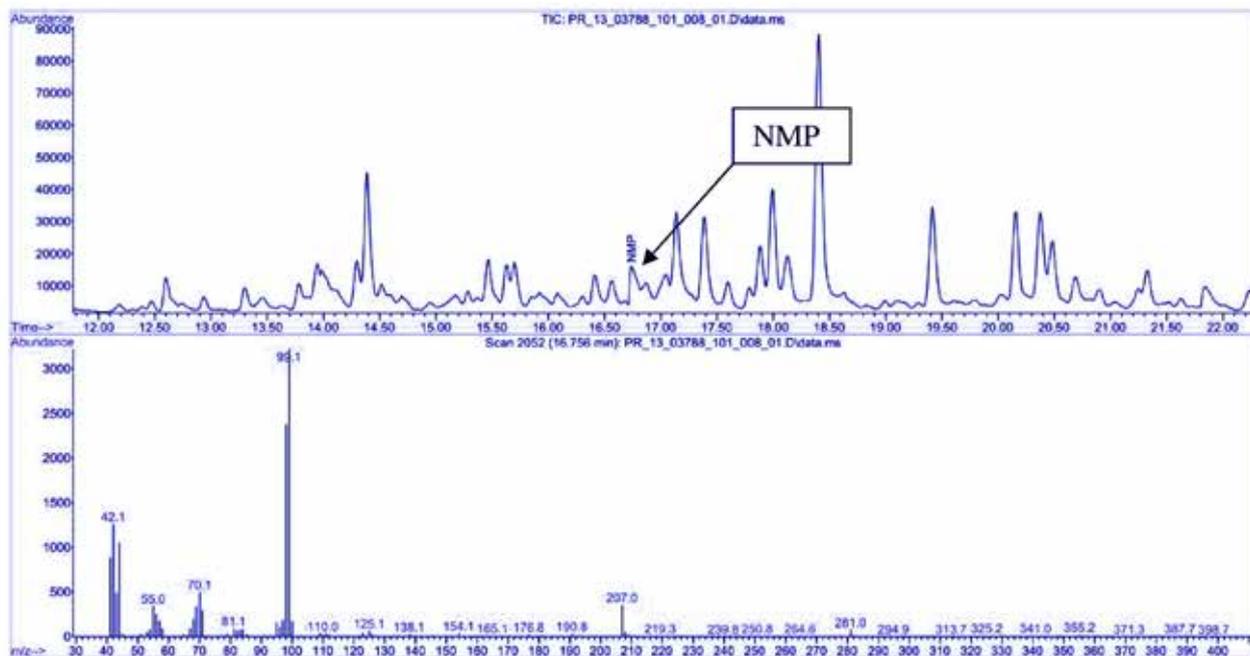


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.

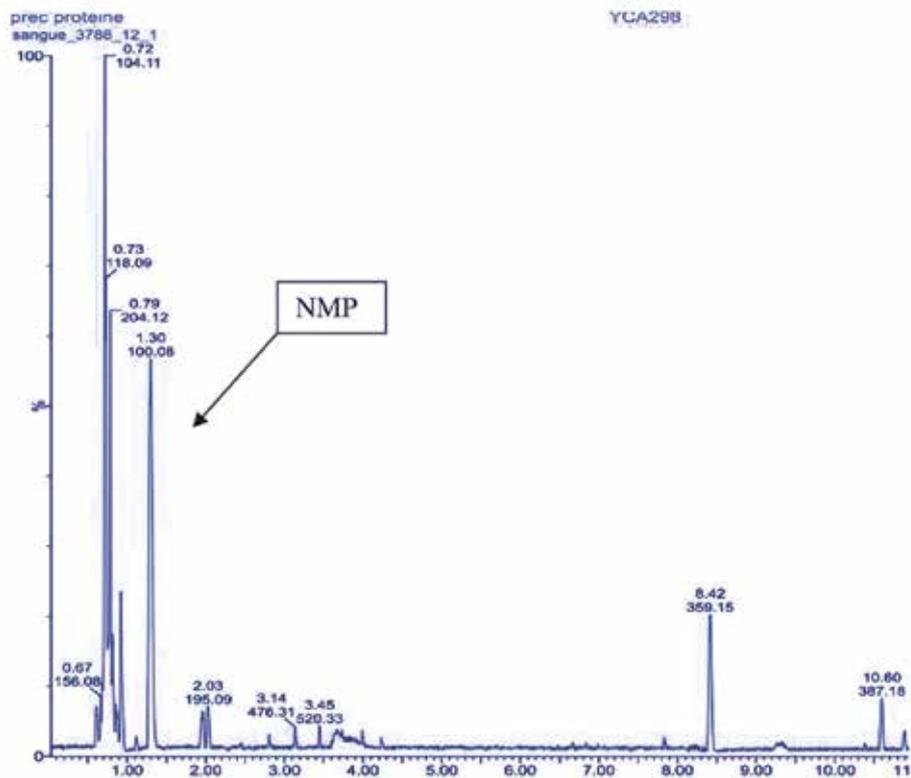


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa (Total Ion) della molecola NMP nel sangue:

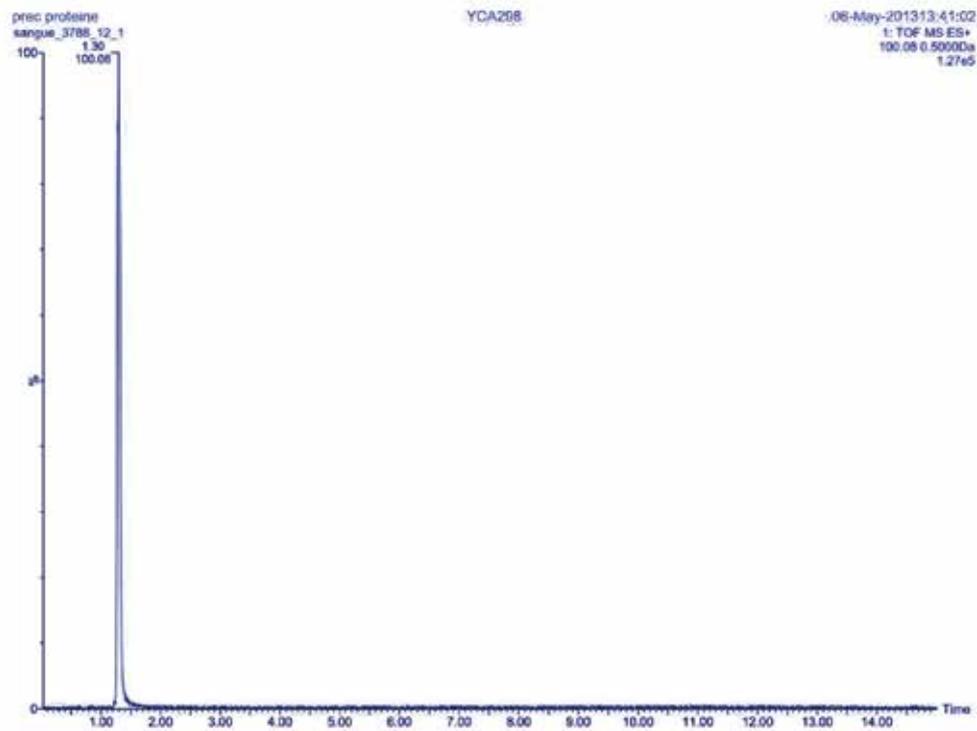


Di seguito viene riportato il cromatogramma UPLC dei campioni di sangue:

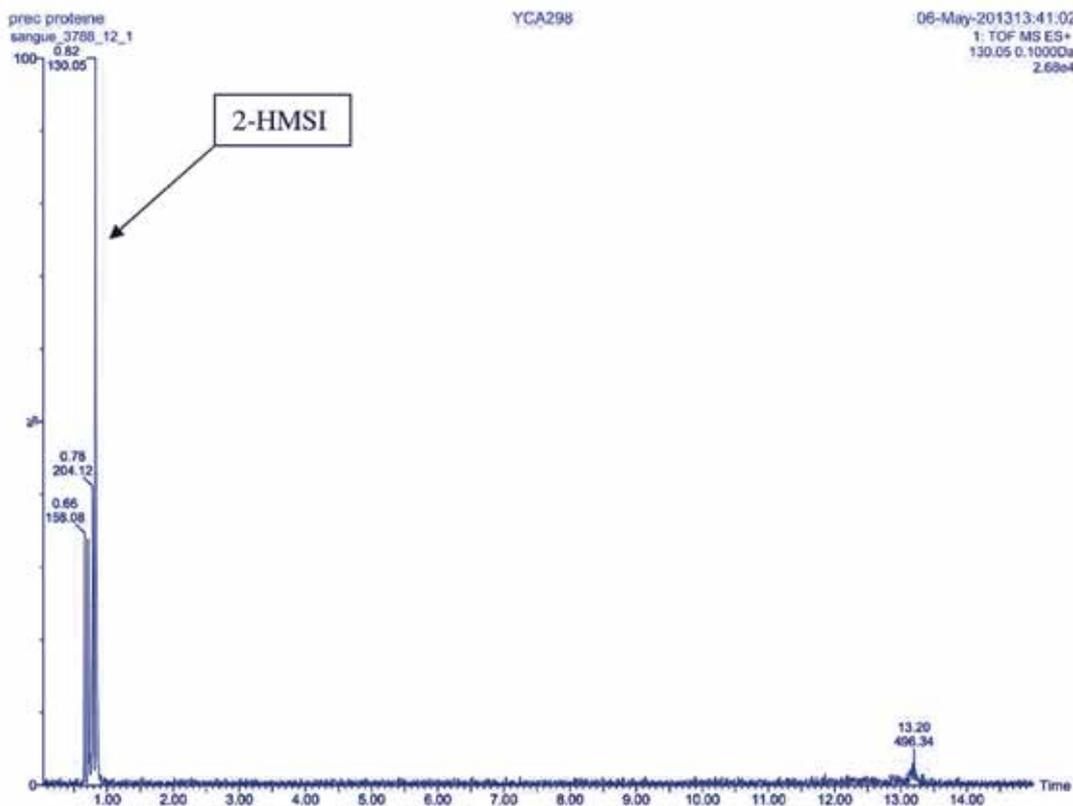


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito viene riportata l'estrazione dello ione ( $m/z$  100,08) della molecola NMP riscontrata nei campioni di sangue:



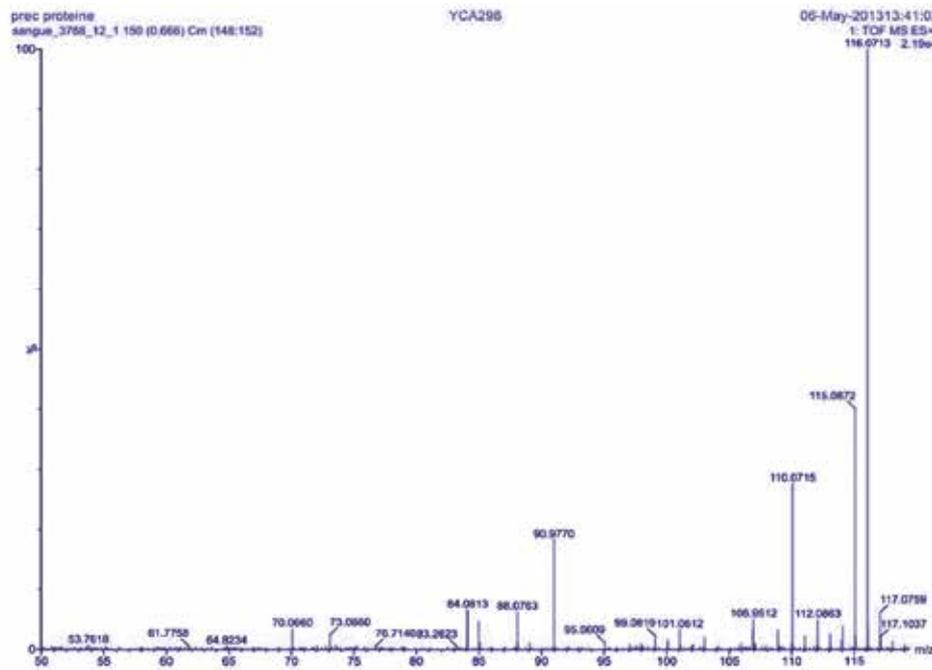
Di seguito viene riportata l'estrazione dello ione ( $m/z$  130,05) del metabolita 2-HMSI riscontrato nei campioni di sangue:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.



Di seguito viene riportato lo spettro di massa (TOF) del metabolita 5-HNMP riscontrato nei campioni di sangue:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma.

## Informazioni da Internet

Presso il Groups di Google la molecola NMP viene indicata come possibile sostituta del GBL oppure venduta insieme ad esso, e che presenta valori di LD50 più elevati rispetto a quest'ultimo; infine viene descritto il processo di separazione di una miscela di GBL e NMP. Vengono, inoltre, fornite indicazioni su quali effetti potrebbero essere correlati all'assunzione di piccole quantità della molecola: irritazione, dolori intestinali, nausea, perdita di appetito ed erosione del cavo orale ([https://groups.google.com/forum/?fromgroups#!topic/alt.drugs.ghb/A\\_73MI7Nuaw](https://groups.google.com/forum/?fromgroups#!topic/alt.drugs.ghb/A_73MI7Nuaw); ultimo accesso 5 giugno 2013). La molecola risulta disponibile all'acquisto presso il sito [http://www.alibaba.com/product-gs/322766822/n\\_methylpyrrolidone.html](http://www.alibaba.com/product-gs/322766822/n_methylpyrrolidone.html) (ultimo accesso 28 2013).

## Stato legale

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

Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi.

EMCDDA, EDND database, NMP, 2013.

## Fonti e database consultati

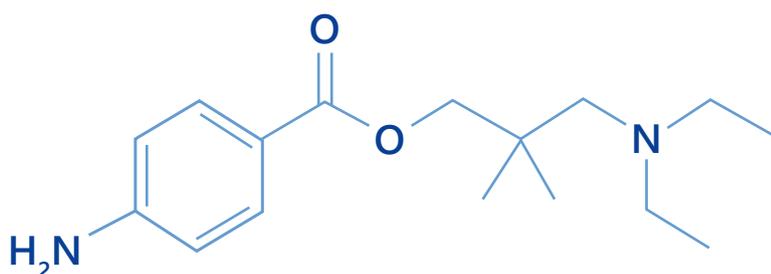
- EMCDDA, EDND database, NMP, 2013.
- Pub Med database.
- Tox Net database.
- Opinion on N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP). Directorate-General for Health & Consumers. European Commission. Scientific Committee on Consumer Safety. 22 March 2011. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_050.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_050.pdf)
- N-Methylpyrrolidinone in a gamma-hydroxybutyrate solution in Copley, Ohio. U.S. Department of Justice - Drug Enforcement Administration - Office of Forensic Sciences. Microgram Bulletin. Vol. XXXVII, No 3. March 2004. <http://www.justice.gov/dea/pr/micrograms/2004/mg0304.pdf>

# Dimetocaina (DMC)

## Nome

Dimetocaina; (Dimethocaine)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{16}H_{26}N_2O_2$

## Numero CAS

94-15-5

## Nome IUPAC

3-(diethylamino)-2,2-dimethylpropyl-4-aminobenzoate

## Altri nomi

1-Aminobenzoyl-2,2-dimethyl-3-diethylaminopropanol; 1-Propanol, 3- (diethylamino)-2,2-dimethyl-, 4-aminobenzoate (ester); 1-Propanol, 3- (diethylamino)-2,2-dimethyl-, p-aminobenzoate (ester); 3-(Diethylamino)-2,2-dimethyl-1-propanol p-Aminobenzoate; 3-Diethylamino-2,2-dimethylpropyl p-Aminobenzoate; Larocaine; p-Aminobenzoate of Diethylaminoneopentyl Alcohol; (3-Diethylamino-2,2-dimethyl) propyl 4-aminobenzoate.

## Peso molecolare

278.389 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla dimetocaina:

La dimetocaina è una molecola caratterizzata dalla presenza di un gruppo amminico (NH<sub>2</sub>) in para all'anello aromatico. E' un anestetico locale con attività analoga a quella della cocaina.

EMCDDA, EDND database, Dimethocaine. 2013

## Farmacologia e Tossicologia

La somministrazione acuta di dimetocaina (10-40 mg/kg, IP) sul topo utilizzando alcuni modelli di studio su animali, ha dimostrato la capacità di questa sostanza di stimolare la locomozione e di esercitare un'azione di rinforzo e ansiogenica, proprietà analoghe a quelle osservate nel caso di test con cocaina. Inoltre, i dati supportano il ruolo dell'attività dopaminergica piuttosto che anestetica della dimetocaina, sui test comportamentali.

Rigon AR, Takahashi RN. Stimulant activities of dimethocaine in mice: reinforcing and anxiogenic effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Oct;127(4):323-7.

Lo studio valuta l'effetto di alcuni anestetici locali, attraverso una misura dell'attività sul trasportatore della dopamina, sull'attività neuronale della cocaina.

L'inibizione del binding del [3H]2-beta-carbometossi-3-beta-(4-fluorofenil)tropano 1.5-naftalenedisulfonato (CFT) e della ricaptazione della [3H]dopamine è stato stimato essere per la cocaina, pari, rispettivamente ad una K<sub>i</sub> di 0.6 µM e una IC<sub>50</sub> pari a 0.7 µM.

La dimetocaina ha mostrato un completo spiazzamento del binding del CFT (test a 0-30 µM) e una completa inibizione della ricaptazione della dopamina (test a 0-100 µM). La dimetocaina inoltre, si è mostrata solo leggermente meno potente rispetto alla cocaina con una K<sub>i</sub> di 1.4 µM e una IC<sub>50</sub> di 1.2 µM per il binding [<sub>3</sub>H]CFT e il test di ricaptazione della dopamina.

Woodward JJ, Compton DM, Balster RL, Martin BR. In vitro and in vivo effects of cocaine and selected local anesthetics on the dopamine transporter. *Eur J Pharmacol*. 1995 Apr 13;277(1):7-13.

I meccanismi dopaminergici giocano un ruolo centrale negli effetti di rinforzo della cocaina. Similmente alla cocaina, anche altri anestetici locali mostrano attività sul trasportatore della dopamina (DAT) e inibiscono la ricaptazione della dopamina stessa. Inoltre, in alcuni studi di autosomministrazione sulle scimmie rhesus, si evidenzia la capacità di questi anestetici di produrre dipendenza. Lo studio esamina le proprietà di rinforzo degli anestetici locali dimetocaina, procaina e cocaina con tecniche di studio in vivo. Le scimmie sono state abituate a rispondere ad una assunzione intravenosa di cocaina (0.10 o 0.30 mg/kg/infusione). Successivamente la dimetocaina (0.030-1.7 mg/kg/ infusione) o la procaina (0.10-10 mg/kg/ infusione) sono stati sostituiti alla dose di cocaina. La dimetocaina produceva una risposta superiore a quella prodotta dalla procaina e mostrava essere un rinforzo più potente. Inoltre con tecniche di indagine in vivo (PET e microdialisi) è stato evidenziato il ruolo del DAT nella capacità degli anestetici locali di sviluppare dipendenza.

Wilcox KM, Kimmel HL, Lindsey KP, Votaw JR, Goodman MM, Howell LL. In vivo comparison of the reinforcing and dopamine transporter effects of local anesthetics in rhesus monkeys. *Synapse*. 2005 Dec 15;58(4):220-8.

L'ordine di affinità di alcuni anestetici locali sul trasportatore della dopamina (DAT), misurata nel cervello di scimmia rhesus, era: cocaina > dimetocaina > tetracaina > procaina > o = cloroprocaina > lidocaina.

Wilcox KM, Paul IA, Woolverton WL. Comparison between dopamine transporter affinity and self-administration potency of local anesthetics in rhesus monkeys. *Eur J Pharmacol*. 1999, Feb 19; 367(2-3):175-81.

La dimetocaina mostra attività sui recettori muscarinici M<sub>1</sub> e M<sub>2</sub>.

Sharkey J, Ritz MC, Schenden JA, Hanson RC, Kuhar MJ. Cocaine inhibits muscarinic cholinergic receptors in heart and brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988, Sep; 246(3):1048-52.

La dimetocaina viene riportata essere in grado di bloccare i canali del sodio.

Tella SR, Goldberg SR (2001) Subtle differences in the discriminative stimulus effects of cocaine and GBR-12909. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25(3), 639-656.

La dose minima letale (LDLo, Lethal Dose Low) nel topo è pari a 40 mg/kg per somministrazione intravenosa. *Physiological Reviews. Vol. 12, Pg. 190, 1932.*

## Effetti

In uno studio sui ratti di discriminazione tra l'assunzione di cocaina ed altro anestetico locale, la dimetocaina ha mostrato un effetto molto simile a quello prodotto dalla cocaina per cui meno evidentemente discriminabile.

*Graham JH, Balster RL. Cocaine-like discriminative stimulus effects of procaine, dimethocaine and lidocaine in rats. Psychopharmacology (Berl). 1993; 110(3):287-94.*

La dose minima letale nel topo è pari a 380 mg/kg per somministrazione sottocutanea. Tra gli effetti osservati si sono registrati convulsioni, problemi cardiaci e respiratori.

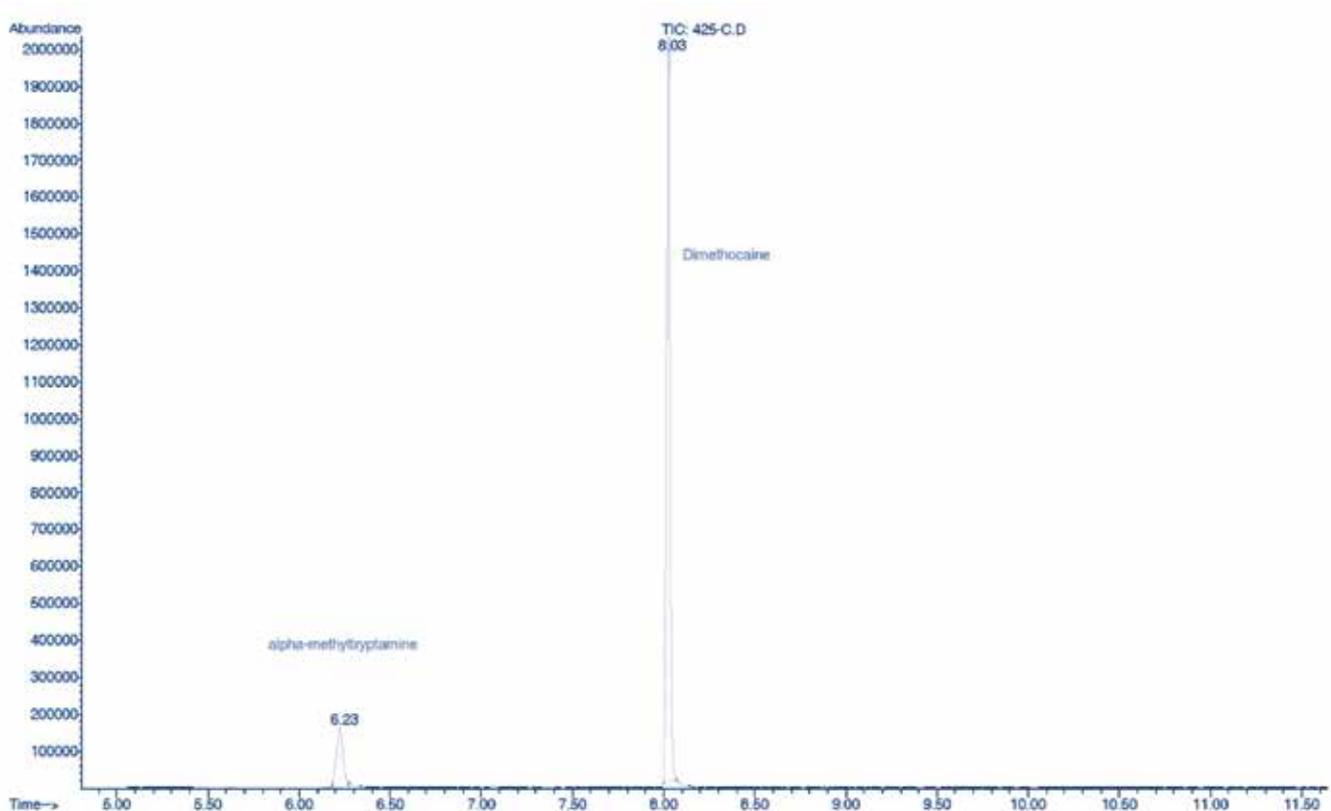
*Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fuer Experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. 168, Pg. 447, 1932.*

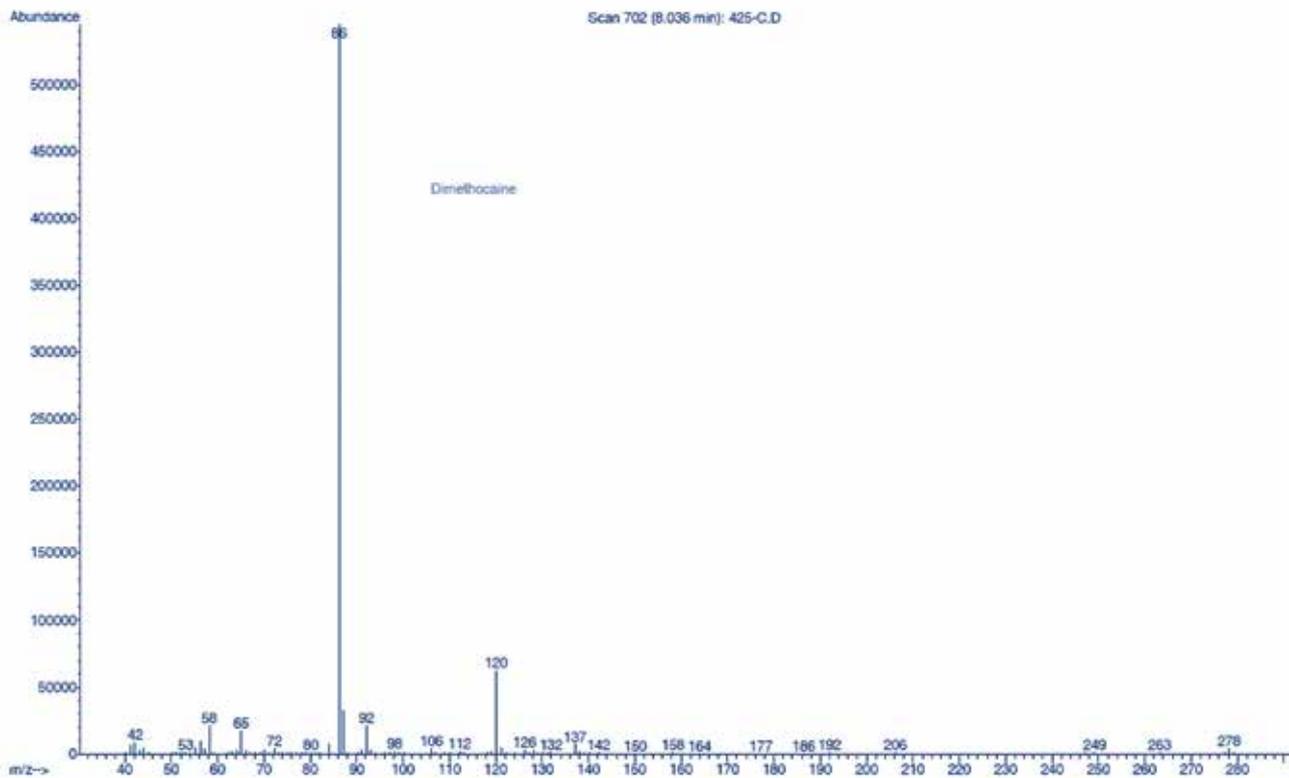
## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola dimetocaina.

## Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della dimetocaina identificata in una polvere bianca contenente anche AMT, sequestrata in Italia nel 2012.





Fonte: Legione Carabinieri "Veneto" – Comando Provinciale di Verona – Reparto Operativo Nucleo Investigativo; LASS Carabinieri Verona.

## Informazioni da Internet

Secondo quanto riportato dai consumatori su alcuni forum, la dimetocaina ha effetti simili alla cocaina ma più leggeri; non agisce rapidamente come la cocaina ma lentamente procura un forte senso di benessere e lucidità. Tra gli effetti negativi, i consumatori riferiscono un forte e fastidioso aumento della frequenza cardiaca, tensione muscolare e una profonda sensazione di stanchezza quando l'effetto "high" è terminato. Alcuni consumatori consigliano di non comprare la dimetocaina perché, secondo loro, a parità di prezzo è possibile acquistare e consumare altre sostanze con effetti più forti e piacevoli (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=91881>; <http://www.bluelight.ru/vb/showthread.php?t=443527>; <http://www.partyvibe.com/forums/drugs/39509-dimethocaine.html>, ultimo accesso 29 luglio 2013). Su alcuni blog sono state pubblicate dai consumatori alcune informazioni sulle modalità di assunzione e sulla durata degli effetti della dimetocaina: come la cocaina, la dimetocaina viene sniffata ma è anche possibile assumerla per via endovenosa. Gli effetti cominciano ad essere percepiti dopo 15-20 minuti dall'assunzione, raggiungendo il loro picco dopo circa 30 minuti; gli effetti possono durare fino a 3 ore e sono necessarie altre 2 ore per tornare ad uno stato di normalità (<http://dimethocaine.blogspot.com/>; <http://dimethocaine03.blogspot.com/2010/03/dimethocaine.html>; <http://will44barron.blog.com/2010/03/31/dimethocaine/>, ultimo accesso 29 luglio 2013). La molecola risulta disponibile all'acquisto presso il sito <http://www.purechemicals.net/buy-dimethocaine-47-c.asp> (ultimo accesso 28 agosto 2013).

## Stato legale

In Italia la molecola dimetocaina non risulta inclusa all'interno delle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Bulgaria, Finlandia, Ungheria, Portogallo, Romania.  
EMCDDA, EDND database, Dimethocaine. 2013

## Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della polvere analizzata dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Verona, nella quale è stata riscontrata Dimetocaina e AMT (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Verona).

## Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, Dimethocaine. 2013
- Pub Med database.
- Tox Net database.
- Rigon AR, Takahashi RN. Stimulant activities of dimethocaine in mice: reinforcing and anxiogenic effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Oct;127(4):323-7.
- Woodward JJ, Compton DM, Balster RL, Martin BR. In vitro and in vivo effects of cocaine and selected local anesthetics on the dopamine transporter. *Eur J Pharmacol*. 1995 Apr 13;277(1):7-13.

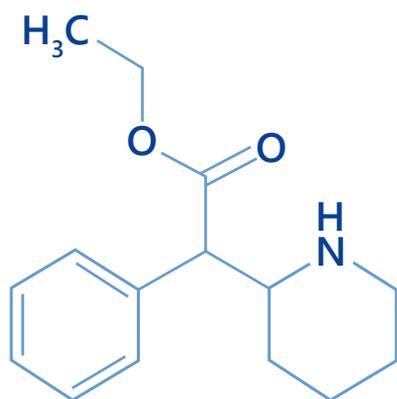


# Etilfenidato

## Nome

Etilfenidato; (Ethylphenidate)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{15}H_{21}NO_2$

## Numero CAS

57413-43-1

## Nome IUPAC

Ethyl 2-phenyl-2-piperidin-2-ylacetate

## Altri nomi

Ethyl phenyl(piperidin-2-yl)acetate; 2-piperidineacetic acid, alpha-phenyl-ethyl ester; ritalinic acid ethyl ester

Nomi gergali: 'Nopaine', 'Fake cocaine'

## Peso molecolare

247.333 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sull'etilfenidato:

L'etilfenidato appartiene alla classe chimica delle piperidine. E' un analogo del metilfenidato (etil estere al posto del metil estere) la cui miscela racemica (metilfenidato sale cloridrato) è commercializzata dall'azienda Novartis con il nome "Ritalin" e viene utilizzata soprattutto nel trattamento dell'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

L'etilfenidato può ritrovarsi nell'organismo come metabolita del metilfenidato quando l'etanolo e il metilfenidato vengono assunti contemporaneamente, in quanto può formarsi per trans-esterificazione epatica.

*EMCDDA, EDND database, Ethylphenidate. 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

L'etilfenidato è uno stimolante del Sistema Nervoso Centrale che agisce come inibitore della ricaptazione della dopamina e della norepinefrina.

*EMCDDA, EDND database, Ethylphenidate. 2013.*

In uno studio sulla sintesi e le proprietà farmacologiche degli enantiomeri dell'etilfenidato viene riportato che la IC50 per l'inibizione della ricaptazione della dopamina del (+)-etilfenidato era pari a 27 nM rispetto a 367 nM misurato per la cocaina e 1730 nM per il (-)-etilfenidato.

*Middaugh LD. Synthesis and pharmacology of ethylphenidate enantiomers: the human transesterification metabolite of methylphenidate and ethanol. J Med Chem, Volume 48, Issue 8, 2005 Apr 21.*

In uno studio su modello animale (topo), sulla trasformazione metabolica del metilfenidato in presenza di etanolo, sono stati osservati i seguenti risultati: (a) la co-somministrazione di etanolo con i singoli isomeri del metilfenidato ha dato come prodotto, selettivamente, l'l-etilfenidato; (b) le forme d-dl di metilfenidato e etilfenidato producono un aumento dell'attività motoria dose-risposta con stimolazione inferiore per l'etilfenidato; (c) le concentrazioni nel plasma e nel cervello sono risultate superiori per l'etilfenidato rispetto al metilfenidato; (d) le potenze del d e dl-metilfenidato e dell'etilfenidato nell'inibizione del trasportatore della dopamina sono simili, mentre l'etilfenidato risulta meno potente quale inibitore del trasportatore della noradrenalina.

*Williard RL, Middaugh LD, Zhu HJ, Patrick KS. Methylphenidate and its ethanol transesterification metabolite ethylphenidate: brain disposition, monoamine transporters and motor activity. Behav Pharmacol. 2007 Feb;18(1):39-51.*

## Effetti

Nei forum dei consumatori viene riportato l'uso di etilfenidato per via orale e nasale a dosi di 20-100 mg. Secondo quanto riportato l'azione si manifesta intorno ai 45 minuti, ed è di breve durata (circa 2 ore). Gli effetti collaterali quali ansia e paranoia sembrano simili a quelli prodotti dal metilfenidato. E' presentato dai consumatori su Internet come sostituto della cocaina. Sono documentati nella letteratura scientifica casi di overdose dovuti alla co-assunzione di etanolo e metilfenidato e di abuso di metilfenidato ed alcol.

*a) EMCDDA, EDND database, Ethylphenidate. 2013.*

*b) Jaffe SL. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate by an alcohol and drug abusing adolescent with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1991 Sep;30(5):773-5.*

Un report del 1999 descrive l'identificazione per la prima volta di etilfenidato in campioni di sangue e di fegato di due vittime di suicidio in seguito ad overdose di metilfenidato e alcol etilico.

Le quantità di etilfenidato rilevate nel sangue intero erano rispettivamente pari a 8 ng/mL e 1 ng/mL, dosi considerate basse rispetto alle concentrazioni riscontrate di metilfenidato e acido ritalinico. In considerazione del fatto che il metilfenidato viene assunto frequentemente in concomitanza con alcol, l'identificazione di etilfenidato in campioni biologici umani può essere un indice di tossicità associata a queste molecole anche in situazioni di non overdose.

*Markowitz JS, Logan BK, Diamond F, Patrick KS. Detection of the novel metabolite ethylphenidate after methylphenidate overdose with alcohol coingestion. J Clin Psychopharmacol. 1999 Aug;19(4):362-6.*

## Metabolismo

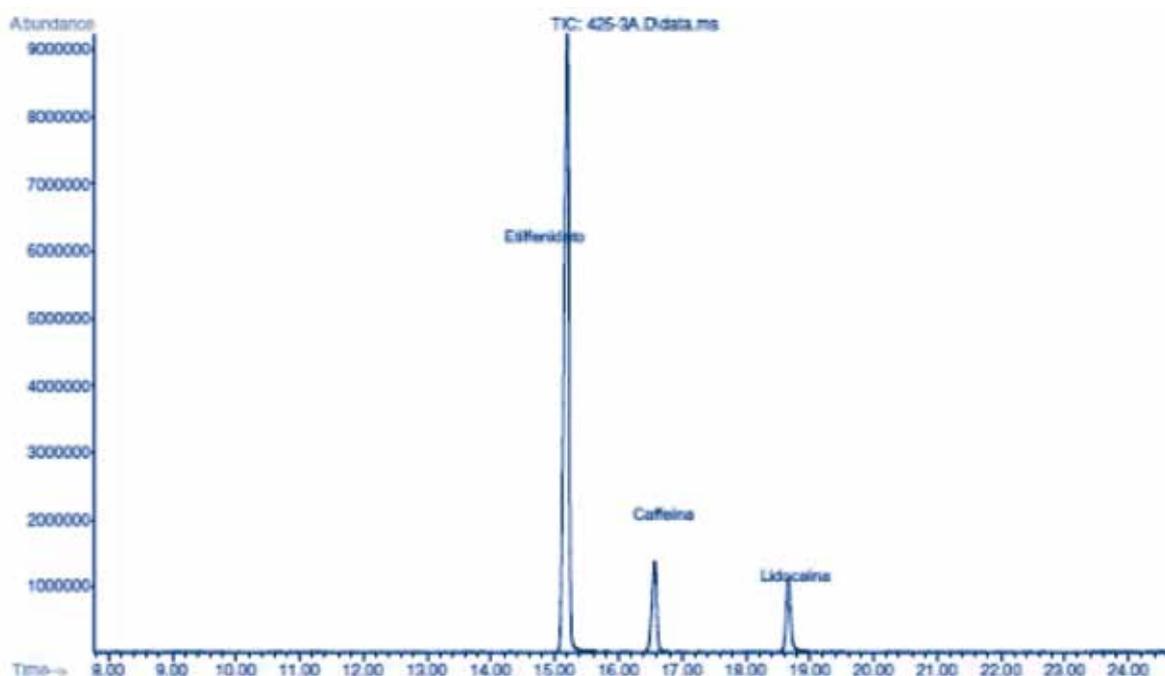
L'assunzione contemporanea di metilfenidato ed etanolo è correlata alla formazione di etilfenidato per metabolismo epatico.

Uno studio riporta la farmacocinetica relativa a etilfenidato, al metilfenidato e al principale metabolita, l'acido ritalinico, in sei soggetti sani ai quali era stato somministrato metilfenidato ed etanolo in condizioni controllate. I soggetti (tre maschi e tre femmine) hanno ricevuto una singola dose orale di metilfenidato (20 mg, due compresse da 10 mg), seguita a 30 minuti di distanza dall'assunzione di etanolo (0,6 g/kg). Metilfenidato, acido ritalinico e etilfenidato sono stati quantificati utilizzando cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa. L'etilfenidato è risultato rilevabile nel plasma e nelle urine di tutti i soggetti dopo l'ingestione di etanolo. La media dell'area sotto la curva di concentrazione in funzione del tempo per etilfenidato è stata di  $1,2 \pm 0,7$  ng/ml/h, pari al  $2,3 \pm 1,3\%$  del metilfenidato ( $48 \pm 12$  ng/ml/h). Una correlazione significativa è stata osservata tra l'area sotto la curva della concentrazione in funzione del tempo di metilfenidato e quella di etilfenidato. In considerazione della nota attività dopaminergica dell'etilfenidato racemico, è possibile che in determinate circostanze ad alti dosaggi come ad esempio, nel caso di abuso di metilfenidato e di etanolo, la formazione del metabolita etilfenidato possa contribuire agli effetti della droga.

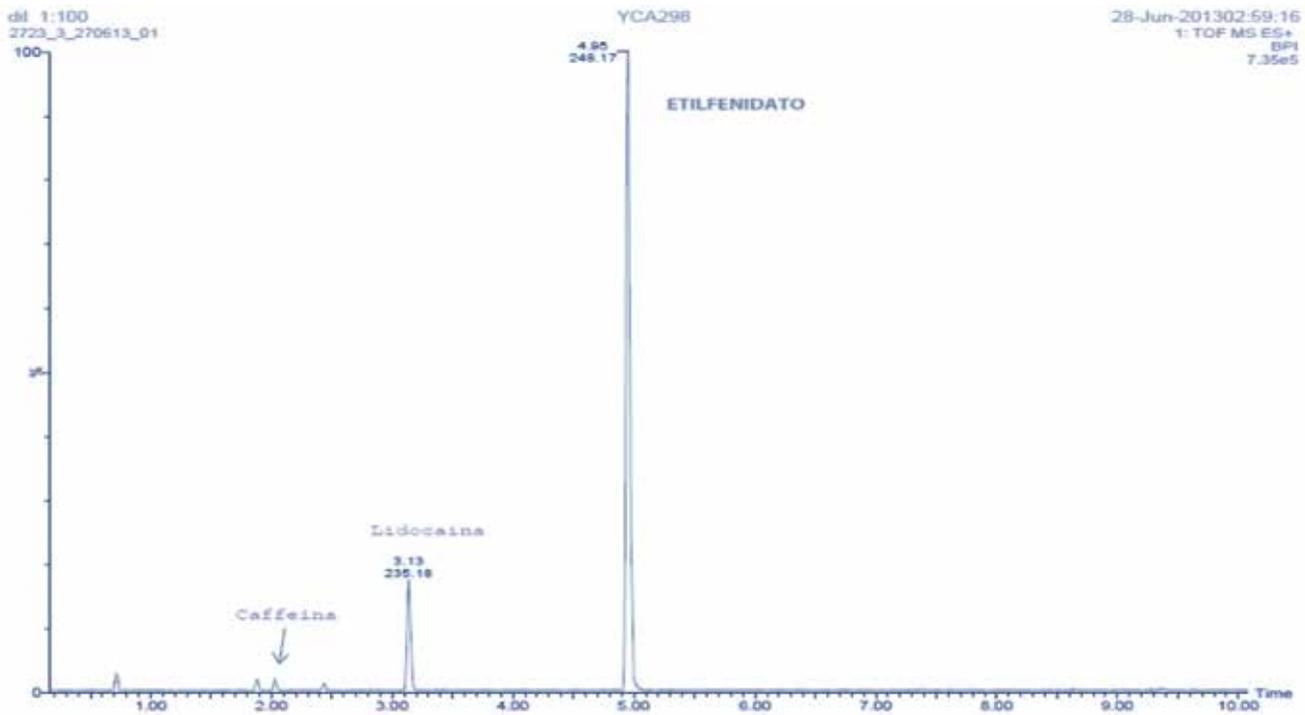
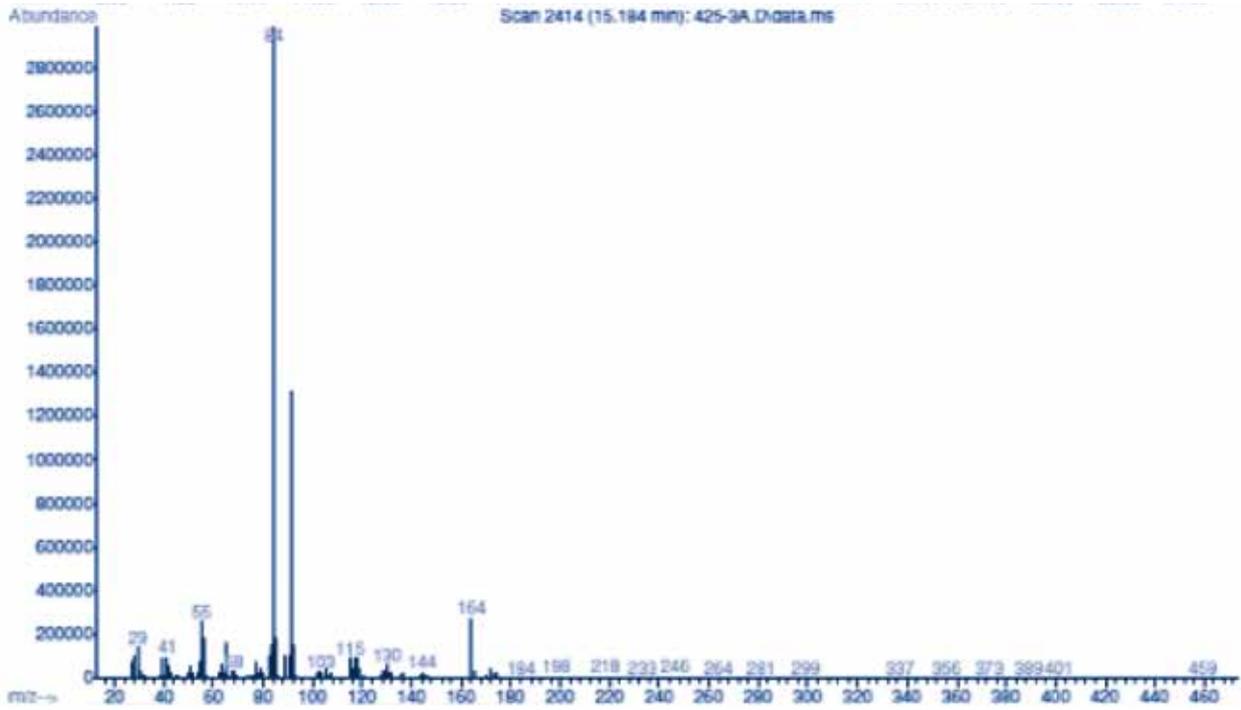
Markowitz JS et al. (2000) Ethylphenidate formation in human subjects after the administration of a single dose of methylphenidate and ethanol. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 28 (6), 620–624.

## Caratterizzazione analitica

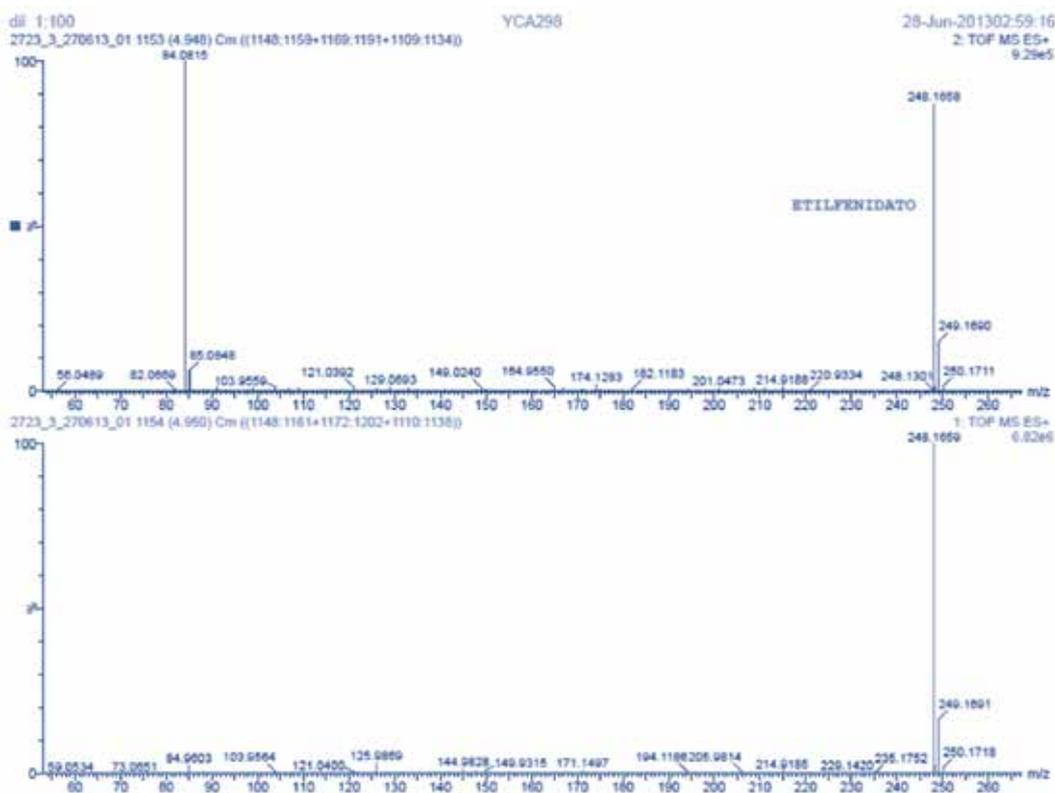
Di seguito si riporta la caratterizzazione analitica dell'etilfenidato rilevato in un reperto proveniente da un sequestro effettuato nel 2013. Di seguito vengono riportati i cromatogrammi e gli spettri di massa, ottenuti mediante analisi GC-MS e LC-MS, per la molecola etilfenidato:



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

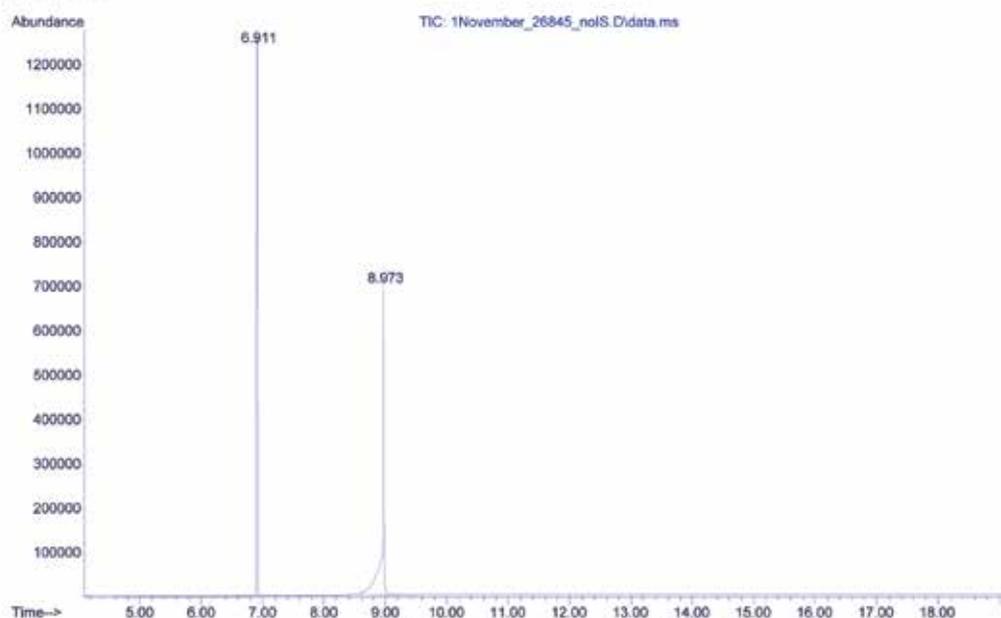


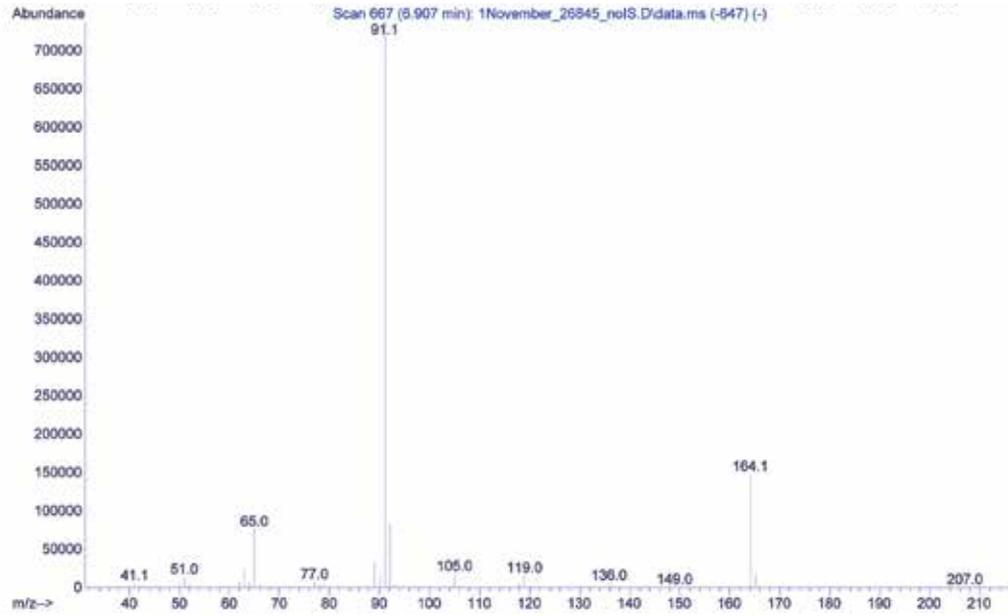
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

A maggio 2011 la TICTAC Communications della St George's Hospital Medical School, in collaborazione con la HFL Sport Science (LGC), ha acquistato e analizzato una polvere di colore bianco non meglio specificata, le cui analisi di laboratorio hanno permesso di identificare la presenza di etilfenidato.

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa di questo materiale, ottenuti con GC-MS:

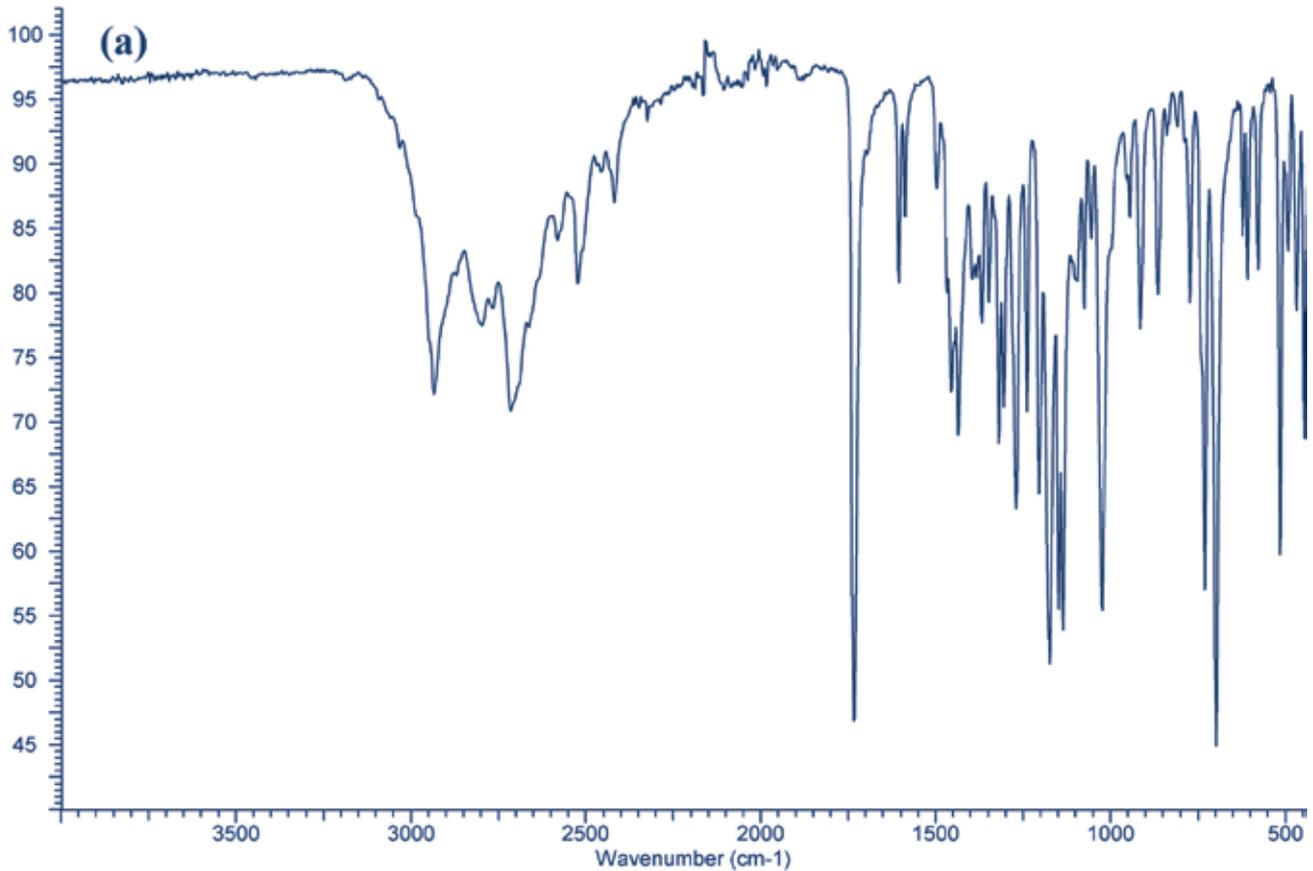
File :C:\msdchem\1\data\Tablet ID\1November\_26845\_noIS.D  
 Operator :  
 Acquired : 1 Nov 2011 12:08 using AcqMethod TABLET\_ID.M  
 Instrument : GCMS  
 Sample Name: 26845  
 Misc Info : Ethylphenidate  
 Vial Number: 2

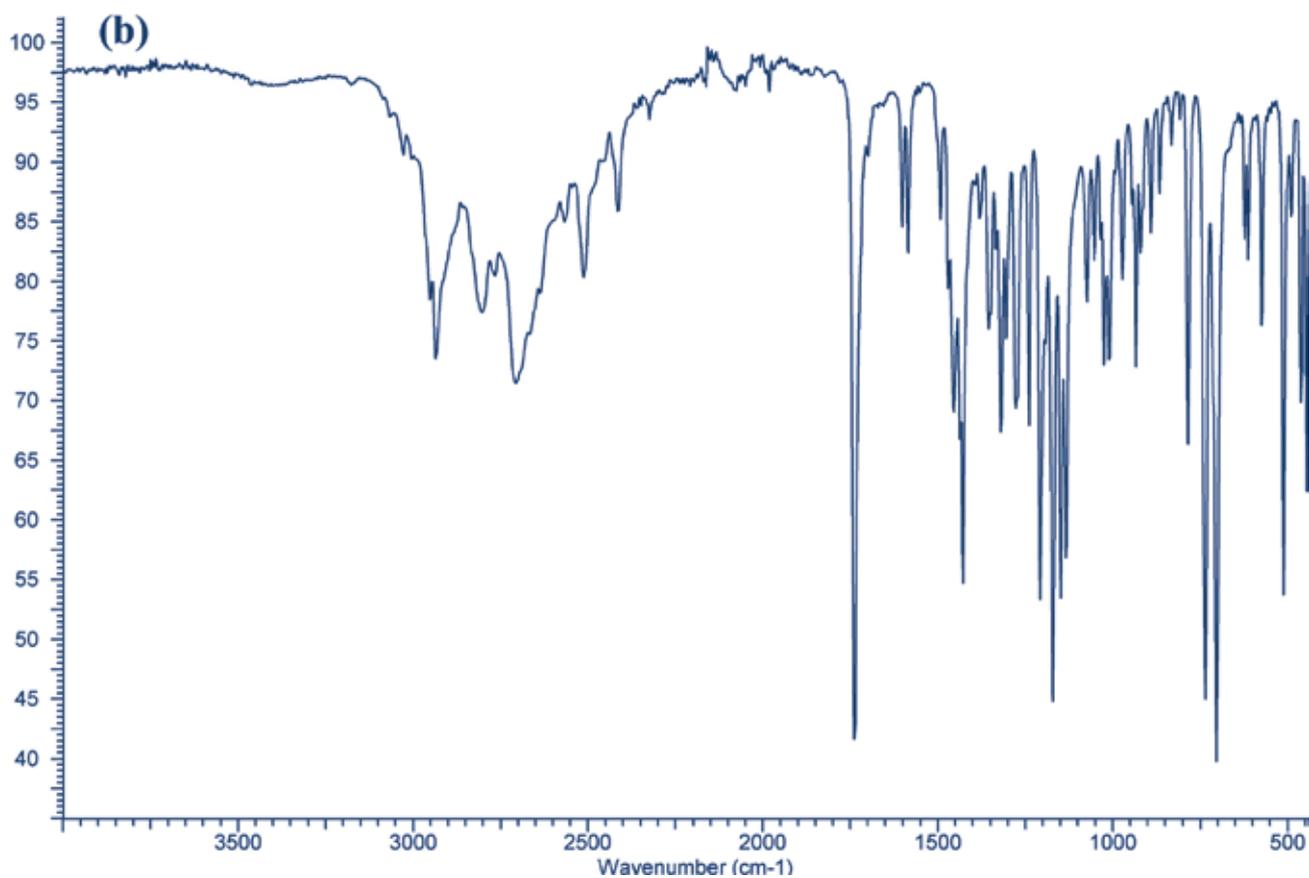




Fonte: TICTAC Communications della St George's Hospital Medical School e HFL Sport Science (LGC) attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

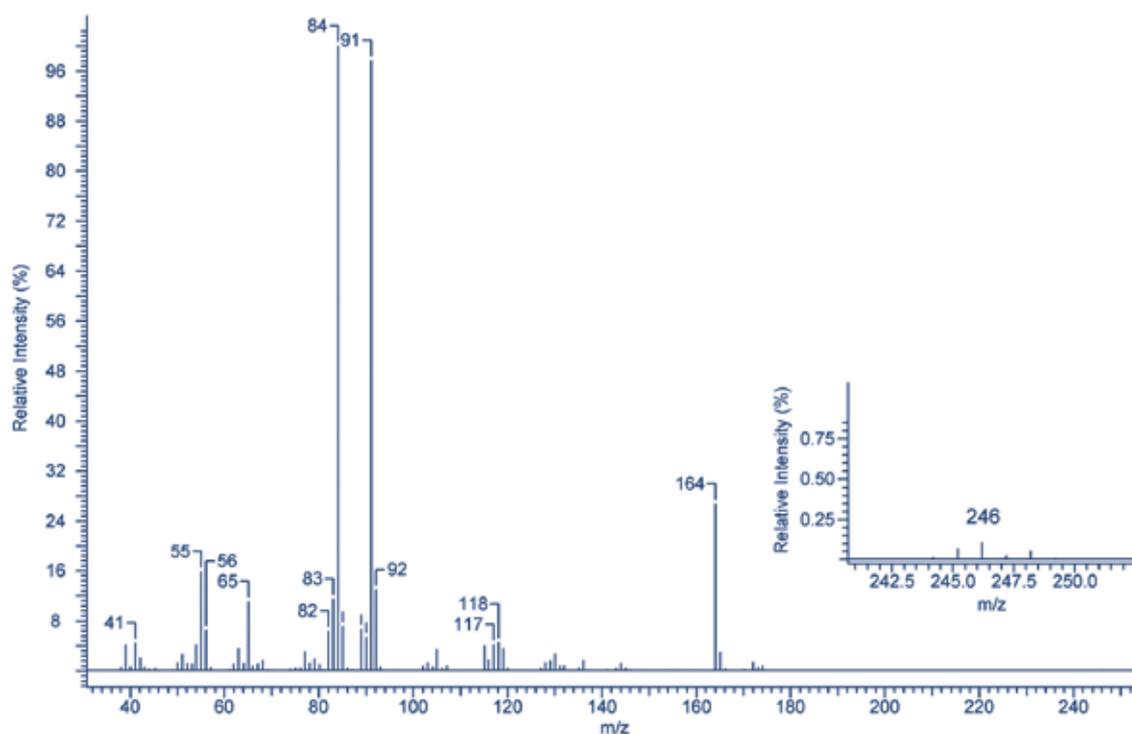
Di seguito vengono riportati dati spettroscopici e cromatografici disponibili in letteratura per l'etilfenidato, in particolare gli spettri infrarossi dell'etilfenidato HCl (primo spettro) e del metilfenidato HCl (secondo spettro):





Fonte: Casale J.F. and Hays P.A., *Ethylphenidate: An Analytical Profile*, (2011) *Microgram Journal*, Volume 8, Number 2.

Di seguito viene riportato lo spettro di massa a ionizzazione elettronica dell'etilfenidato e gli spettri <sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-NMR e assegnazioni per l'etilfenidato HCl:

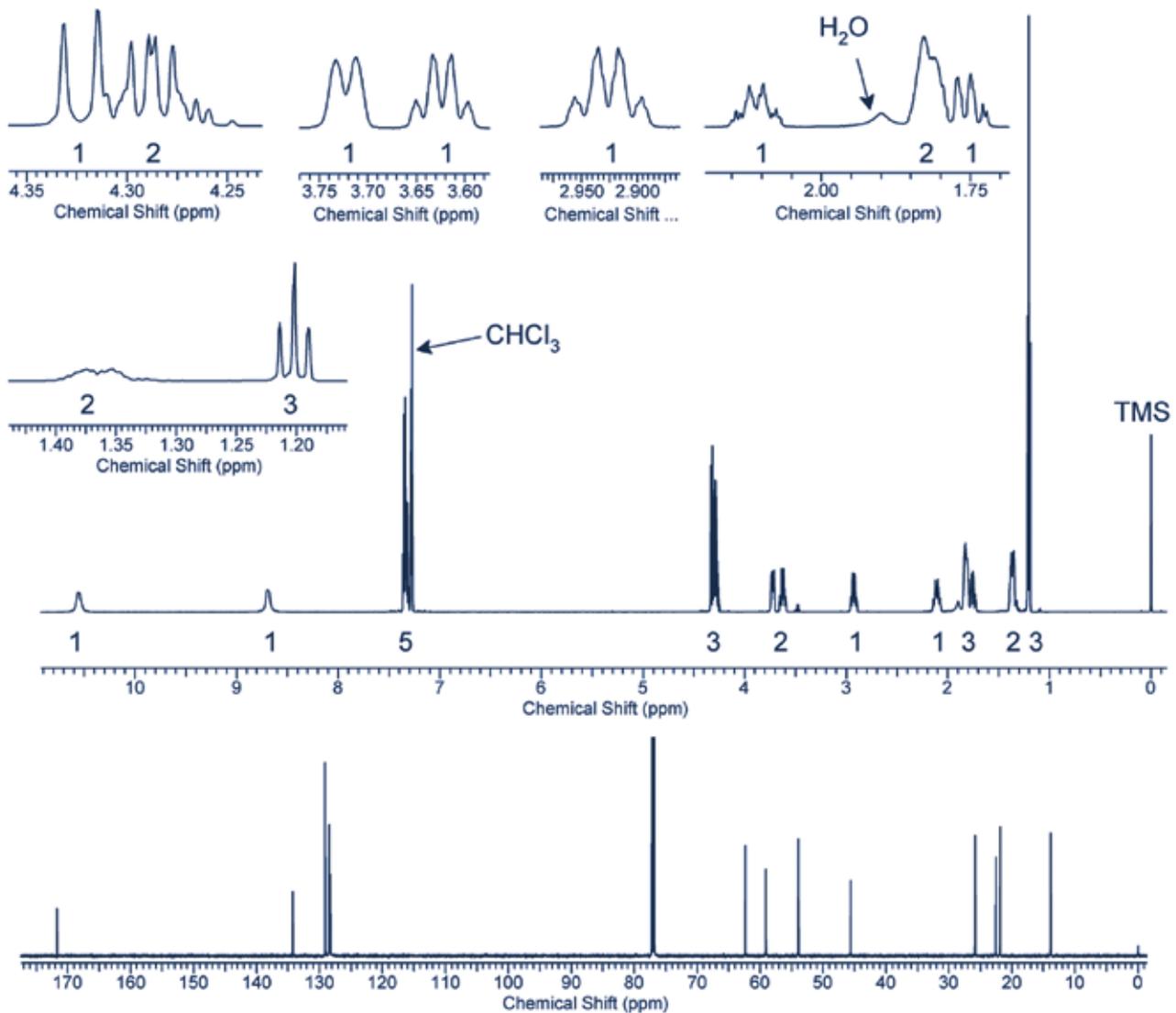
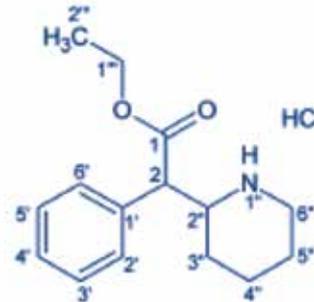


Fonte: Casale J.F. and Hays P.A., *Ethylphenidate: An Analytical Profile*, (2011) *Microgram Journal*, Volume 8, Number 2.

**Carbon (ppm) Proton (ppm, J)**

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| 171.8 | -                                    |
| 54.0  | 4.32 (d, 9.7 Hz)                     |
| 134.3 | -                                    |
| 128.5 | 7.28 (ad, 7.3 Hz, 2H)                |
| 129.2 | 7.35 (at, 7.3 Hz, 2H)                |
| 128.3 | 7.33 (at, 7.3 Hz, 1H)                |
| -     | 8.69 (bs), 10.55 (bs)                |
| 59.1  | 3.62 (aq, ~10.5 Hz)                  |
| 25.8  | 1.37 (m), 1.76 (m)                   |
| 21.9  | 1.81 (m), 2.11 (m)                   |
| 22.6  | 1.37 (m), 1.83 (m)                   |
| 45.6  | 2.92 (aq, ~12 Hz), 3.72 (bd, ~12 Hz) |
| 62.4  | 4.29 (m)                             |
| 13.9  | 1.20 (t, 7.0 Hz)                     |

**Structure**



Casale J.F. and Hays P.A., *Ethylphenidate: An Analytical Profile*, (2011) *Microgram Journal*, Volume 8, Number 2.

I singoli enantiomeri del metilfenidato e dell'etilfenidato possono riscontrarsi nel plasma umano a concentrazioni che variano dall'ordine dei ng/ml ai pg/ml dopo assunzione di metilfenidato ed etanolo. Inoltre esistono sostanziali differenze farmacologiche e farmacocinetiche tra i singoli enantiomeri. Uno studio ha così messo a punto un metodo in cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem

per l'identificazione e quantificazione degli isomeri D- ed L- del metilfenidato e dell'etilfenidato in campioni di plasma umano dopo assunzione di metilfenidato con o senza co-assunzione di etanolo.

Markowitz JS. *Enantiospecific determination of DL-methylphenidate and DL-ethylphenidate in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to human ethanol interactions.*, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, Volume 879, Issue 11-12, 2011 Apr 1.

## Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum vengono riportate informazioni sugli effetti correlati all'assunzione dell'etilfenidato. Gli effetti vengono classificati come principali (euforia, stimolazione, aumento della socialità, aumento del desiderio sessuale) e collaterali (tachicardia, dolore toracico, vasocostrizione, tensione della mascella/bruxismo, agitazione, incapacità di concentrarsi, attacchi di panico, insonnia, epistassi, paranoia, tensione muscolare, anoressia) (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=134578>, ultimo accesso 22 agosto 2013).

La molecola risulta acquistabile presso i siti <https://researchchemicals.net/it/acquista-ethylphenidate.html>, <http://www.ethylphenidate.org/2012/11/buy-ethylphenidate.html> e <http://researchchemist.co.uk/research-chemicals/buy-ethylphenidate/buy-ethylphenidate-crystals> (ultimo accesso 22 agosto 2013).

## Stato legale

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

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Germania, Ungheria, Portogallo. Non risulta essere posta sotto controllo nel Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, *Ethylphenidate*. 2013.

## Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della polvere contenuta all'interno di una bustina, a sua volta contenuta all'interno di una busta di plastica color argento (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri di Laives, Bolzano).

## Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, *ethylphenidate*. 2013.
- Pub Med database.
- Middaugh LD. *Synthesis and pharmacology of ethylphenidate enantiomers: the human transesterification metabolite of*



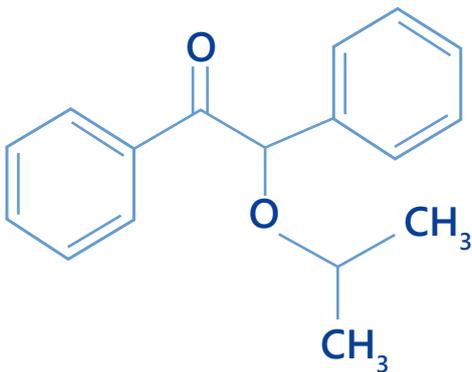
- methylphenidate and ethanol. , J Med Chem , Volume 48 , Issue 8 , 2005 Apr 21.*
- Williard RL, Middaugh LD, Zhu HJ, Patrick KS. Methylphenidate and its ethanol transesterification metabolite ethylphenidate: brain disposition, monoamine transporters and motor activity. , *Behav Pharmacol.* 2007 Feb;18(1):39-51.
  - Jaffe SL. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate by an alcohol and drug abusing adolescent with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991 Sep;30(5):773-5.
  - Markowitz JS, Logan BK, Diamond F, Patrick KS. Detection of the novel metabolite ethylphenidate after methylphenidate overdose with alcohol coingestion. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Aug;19(4):362-6.
  - Markowitz JS et al. (2000) Ethylphenidate formation in human subjects after the administration of a single dose of methylphenidate and ethanol. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 28 (6), 620–624.
  - TICTAC Communications della St George's Hospital Medical School e HFL Sport Science (LGC) attraverso il Punto Focale del Regno Unito.
  - Casale J.F. and Hays P.A., *Ethylphenidate: An Analytical Profile*, (2011) *Microgram Journal*, Volume 8, Number 2.
  - Markowitz JS. Enantiospecific determination of DL-methylphenidate and DL-ethylphenidate in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to human ethanol interactions. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* , Volume 879 , Issue 11-12 , 2011 Apr 1.

# Benzoin isopropil etere (BIE)

## Nome

Benzoin isopropil etere; (Benzoin isopropyl ether)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{17}H_{18}O_2$

## Numero CAS

6652-28-4

## Nome IUPAC

1,2-diphenyl-2-propan-2-yloxyethanone

## Altri nomi

2-Isopropoxy-2-phenylacetophenone; BIE; BIPE;  $\alpha$ -Isopropoxy- $\alpha$ -phenylacetophenone; 2-Isopropoxy-1,2-diphenylethanone; 2-isopropoxy-2-phenyl- acetophenone; 2-(1-methylethoxy)-1,2-diphenyl- ethanone; 2-(1-methylethoxy)-1,2-diphenylethan-1-one; 2-(methylethoxy)-1,2-diphenylethan-1-one

## Peso molecolare

254.323 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul benzoin isopropil etere:

Il benzoin isopropil etere (BIE) è una sostanza chimica disponibile in commercio sotto forma di polvere bianca, appartenente alla categoria degli iniziatori di radicali per la fotopolimerizzazione. Viene impiegata nel trattamento di superfici in campi quali vernici, inchiostri da stampa, materiali dentali, litografia, photoresist. Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri di Verona.

## | Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola BIE.

Alcune informazioni relative alle potenziali conseguenze sulla salute sono state rilevate dalle schede di sicurezza rilasciate dalle aziende fornitrici di sostanze chimiche che segnalano, per i diversi casi di esposizione, le seguenti informazioni:

- inalazione: può essere nocivo se inalato. Può provocare irritazione delle vie respiratorie;
- ingestione: può essere pericoloso se ingerito;
- pelle: può essere dannoso se assorbito attraverso la pelle. Può provocare irritazione della pelle;
- occhi: può provocare irritazione agli occhi.

a) Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri di Verona;

b) <http://www.sigmaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do> c) <http://www.tciamerica.com/msds/search>

## | Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola BIE.

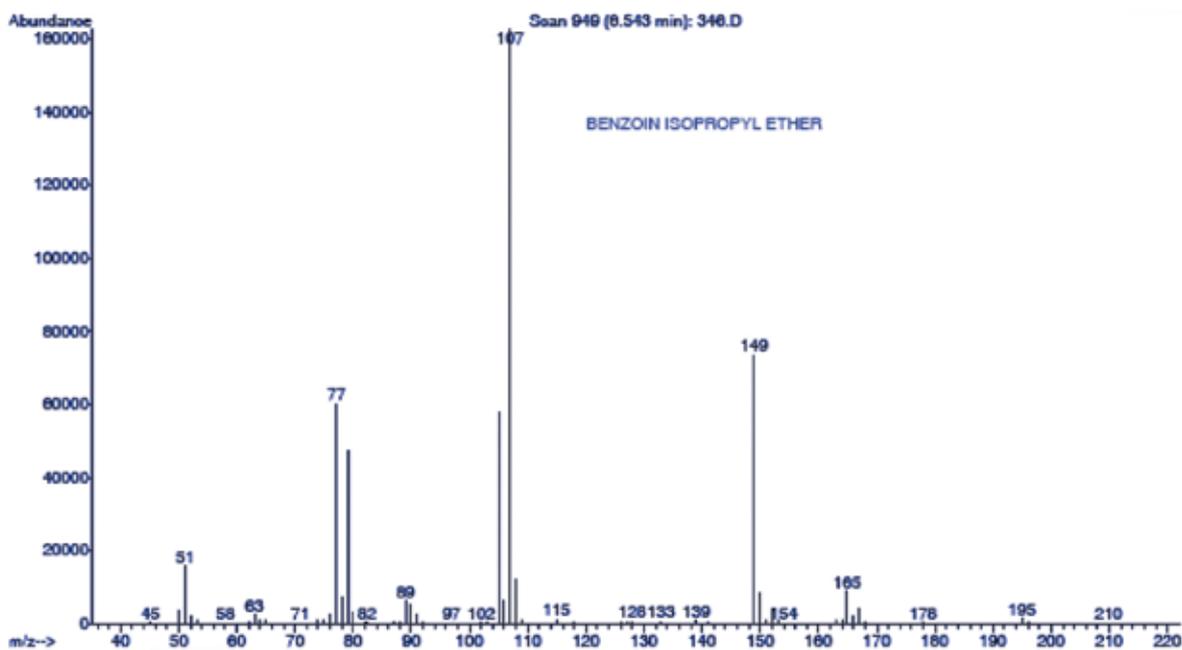
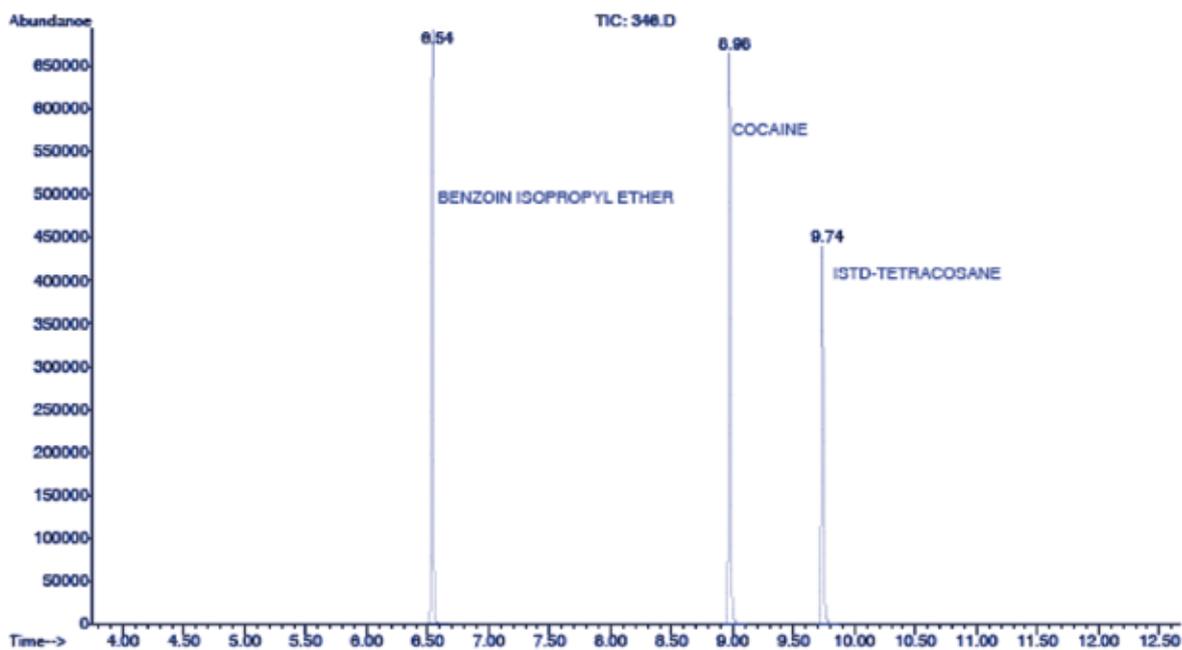
## | Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola BIE.

## | Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola identificata in un campione di cocaina proveniente da un sequestro. L'analisi è stata effettuata dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri di Verona.

File : D:\MEDCHEM\1\DATA\2011\346.D  
Operator : Ltten. Buonocore R.  
Acquired : 13 Jul 2011 9:54 using AcqMethod COCAINA  
Instrument : 5973N  
Sample Name :  
Misc Info : Analisi qualitativa  
Vial Number : 1



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri di Verona.

## Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online in merito alla molecola Benzoin isopropil etere.

## Stato Legale

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

## | Fonti e database consultati

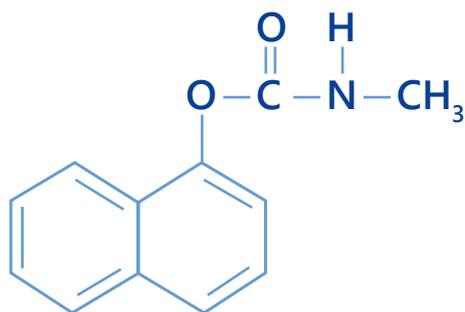
- *Pub Chem database.*
- *Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri di Verona.*
- *<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do>*
- *<http://www.tciamerica.com/msds/search>*

# Carbarile

## Nome

Carbarile (Carbaryl)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{12}H_{11}NO_2$

## Numero CAS

63-25-2

## Nome IUPAC

1-naphthyl methylcarbamate

## Altri nomi

Sevin, Arylat, Arylam, Atoxan, Bercema, Carbamate, Carpolin, Carbotox, Denapon, Dicarbam, Hexavin, Monsur, Murrin, Panam, Pamex, Prosevor, Rayvon, Sevimol, Viaxon.

## Peso molecolare

201.221 g/mol

## Aspetto

Solido cristallino

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola carbarile:

Il carbarile (1-naftilmetilcarbammato) è una sostanza chimica appartenente alla famiglia dei carbammati utilizzato principalmente come insetticida ad ampio spettro, soprattutto per le coltivazioni agricole. Viene comunemente venduto sotto il marchio "Sevin". Viene utilizzato anche in ambito veterinario.

Il carbarile è un sostanza solida, inodore, bianca, cristallina, con una bassa volatilità. E' poco solubile in acqua, ma solubile nella maggior parte dei solventi organici; è stabile alla luce e facilmente idrolizzata da materiali alcalini. Non è corrosivo.

La sostanza viene prodotta con una purezza minima del 99% w/w carbarile con uno specifico contenuto di impurezze, beta-carbarile (2-naphthyl carbamate isomer), di < 0.05% w/w.

<http://www.chemspider.com/5899>

Nel 2009 l'Osservatorio Europeo ha inoltrato una segnalazione di riscontro da parte del Punto Focale Nazionale Turco relativo a 7 casi di sequestro di amfetamina contenente pesticida carbarile.

*Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 12/09 del 20/05/2009).*

## Farmacologia e Tossicologia

Il carbarile è un inibitore della colinesterasi ed è tossico per l'uomo. È classificato come probabile cancerogeno per l'uomo dalla Environmental Protection Agency (EPA).

LD<sub>50</sub> orale: 250 mg/kg a 850 mg/kg per i ratti; 100 mg/kg a 650 mg/kg per i topi.

*U.S. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Carbaryl. June 2003.*

Per la popolazione generale, il cibo rappresenta la via principale di ingestione del carbarile. I residui di pesticida che rimangono sui prodotti alimentari sono relativamente bassi (tracce di 0.05 mg/kg). Durante il periodo di applicazione del pesticida, esso si può trovare anche sulle superfici d'acqua e nei bacini idrici. I lavoratori possono essere esposti al carbarile durante la sua produzione, il trasporto, lo stoccaggio, prima e dopo la sua applicazione. Le concentrazioni di carbarile nell'aria dell'ambiente di lavoro durante la produzione variano da < 1 mg/m<sup>3</sup> a 30 mg/m<sup>3</sup>. Se le misure di protezione non sono adeguate, l'esposizione del derma può provocare irritazioni cutanee.

*Hayes, W.J., Jr., Laws, E.R., Jr. (1991) Handbook of pesticide toxicology. 3 vol. New York, Academic Press.*

## Effetti

Si è visto in numerose specie che il carbarile influenza negativamente la riproduzione dei mammiferi e lo sviluppo prenatale. Gli effetti sulla riproduzione implicano l'indebolimento della fertilità, la diminuzione del numero della prole, la riduzione della probabilità di sopravvivenza post-natale, le malformazioni dei feti.

*Dikshikt.S.S. (1991) Toxicology of Pesticides in animals, CRC Press.*

Il carbarile è stato studiato per il suo potenziale carcinogenico in numerosi studi condotti su ratti e topi. Tuttavia, non sono ancora stati raggiunti risultati definitivi. L'ultima valutazione IARC ha concluso che, poiché non ci sono evidenze che leghino il carbarile al cancro negli umani, e poiché la carcinogenicità nelle cavie non è ancor dimostrata, il carbarile non può essere classificato come carcinogeno per gli umani. E' stato riscontrato che l'N-nitrosocarbarile può indurre tumori nei ratti (es. sarcoma in corrispondenza del punto di iniezione). Considerata la chimica umana del carbarile, il rischio di carcinogenicità dell'N-nitrosocarbarile per esposizione al carbarile non è sostenibile.

### *Effetti del carbarile su organi e sistemi:*

#### *Sistema nervoso*

Gli effetti del carbarile sul sistema nervoso sono legati principalmente all'inibizione della colinesterasi e, generalmente, sono transitori. L'effetto sul SNC è stato testato nei ratti e nelle scimmie. Dosi orali di carbarile di 10-20 mg/kg per 50 giorni hanno interrotto la capacità di apprendimento nei ratti. In uno studio sui maiali, il carbarile (150 mg/kg peso corporeo) somministrato per 72-82 giorni, ha mostrato di produrre vari effetti neuromuscolari. E' stata rilevata una debolezza reversibile nelle zampe dei polli che avevano assunto alte dosi di carbarile. Non ci sono evidenze di demielinizzazione nel cervello, nel nervo sciatico o in sezioni della spina dorsale esaminate al microscopio.

#### *Sistema immunitario*

Il carbarile, quando somministrato in vivo a dosi che causano segni clinici evidenti, può indebolire il sistema immunitario.

#### *Sangue*

Il carbarile influenza la coagulazione, anche se non è chiaro in che termini. Il siero umano reagisce in vitro con il gruppo estere del carbarile. Il carbarile trattiene gli amminoacidi liberi nel sangue.

#### *Fegato*

Sono stati evidenziati disturbi nel metabolismo dei carboidrati, nella sintesi delle proteine e nella funzione di detossificazione del fegato nei mammiferi.

#### *Funzione gonadotropinica*

E' stato riscontrato che il carbarile aumenta la funzione gonadotropinica dell'ipofisi nei ratti.

*Hayes, W.J., Jr., Laws, E.R., Jr. (1991) Handbook of pesticide toxicology. 3 vol. New York, Academic Press.*

Il carbarile viene assorbito velocemente attraverso la via inalatoria e per via orale; viene assorbito più lentamente attraverso il derma. Poiché l'inibizione della colinesterasi (ChE) è il meccanismo principale di azione del carbarile, il quadro clinico di intossicazione è dominato da sintomi di inibizione di ChE, quali: aumento della secrezione bronchiale, sudorazione eccessiva, salivazione, lacrimazione, miosi, bronco costrizione, crampi addominali, vomito e diarrea, bradicardia, fascicolazione dei muscoli (in casi gravi, l'intossicazione coinvolge anche il diaframma e i muscoli della respirazione), tachicardia, mal di testa, giramenti di testa, ansia, confusione mentale, convulsioni e coma, depressione dei centri respiratori. I segni di intossicazione si sviluppano velocemente dopo l'assorbimento e scompaiono rapidamente al termine dell'esposizione. In studi condotti su soggetti volontari, si è visto che una singola dose di meno di 2 mg/kg era ben tollerata. Una singola dose di 2.8 mg/kg produceva moderati sintomi da inibizione della ChE (dolore epigastrico e sudorazione) dopo 20 minuti dall'esposizione. La remissione completa della sintomatologia avveniva entro 2 ore dal trattamento con atropina solfato. L'indicatore biologico più sensibile dell'esposizione al carbarile è la comparsa del metabolita 1-naftolo nelle urine e la diminuzione dell'attività della ChE plasmatica.

*WHO (1986) EHC 64: Carbamate pesticides - a general introduction. Geneva, World Health Organization, 137 pp.*

## **| Metabolismo**

Il carbarile viene rapidamente assorbito nei polmoni e nel tratto digestivo. In volontari umani, un assorbimento dermico del 45% di una dose di carbarile in acetone è avvenuta in 8 ore.

Il metabolismo del carbarile ha due percorsi: uno idrolitico che produce 1-naftolo facilmente eliminato in forma solfo e glucono coniugata con le urine; l'altro per ossidazione sull'anello e sul radicale metilico formando metaboliti come il 5-idrossi-1-naftil-N-metilcarbammato ed il 5,6-diidrossi-5,6-diidrossil-1-naftil-N-metilcarbammato. Anche questi prodotti del metabolismo sono escreti con le urine in forma di solfo e glucuro coniugati. I metaboliti del carbarile sono presenti, in piccole percentuali, anche nella saliva e nel latte.

*WHO (1986) EHC 64: Carbamate pesticides - a general introduction. Geneva, World Health Organization, 137 pp.*

## Caratterizzazione analitica

L'analisi della carbarile può essere eseguita mediante spettroscopia ad infrarossi. I residui possono essere determinati con GLC e TLC. Nelle matrici biologiche (soprattutto sangue e tessuti) l'analisi è solitamente effettuata in HPLC con rivelatore fluorimetrico, o in gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa.

*IPCS (WHO) International Programme on Chemical Safety, Health and Safety Guide.*

## Informazioni da Internet

In un forum di consumatori di sostanze stupefacenti viene riportato che il "carbaryl" chimicamente è un carbammato usato principalmente come insetticida o uso medico per contrastare la dipendenza da alcol (<http://www.bluelight.ru/vb/archive/index.php/t-662150.html>, ultimo accesso 1 Agosto 2013).

Viene anche riportato che la polvere di carbaryl può essere ingerita, inalata o assunta per via iniettiva. L'assunzione per inalazione o iniezione pare sia quella più efficace per produrre effetti forti. Le informazioni relative ai dosaggi, effetti o alla tossicità di questa molecola sono scarse e possono variare da individuo a individuo, viene solo riportato che la dose minima per l'insorgenza di effetti efficaci, è pari a 2-4 g di sostanza. Alcuni consumatori riferiscono inoltre che gli effetti prodotti sono paragonabili all'etanolo e come potenza, al GHB. Descrivono anche l'insorgenza di effetti ipnotici simili a quelli prodotti dall'assunzione di benzodiazepine.

Il carbaryl risulta acquistabile presso i siti <http://baisheng.guidechem.com/pro-show2453568.html> e [http://www.ebay.com/sch/sis.html?\\_kw=FertiLome+Liquid+Carbaryl+Garden+Insecticide+Spray+PINT](http://www.ebay.com/sch/sis.html?_kw=FertiLome+Liquid+Carbaryl+Garden+Insecticide+Spray+PINT) (ultimo accesso 1 Agosto 2013).

## Stato legale

In Italia la molecola carbarile non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i. Non sono disponibili informazioni sullo stato legale della molecola in altri Paesi

## Fonti e database consultati

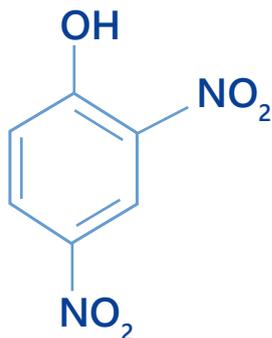
- *Pub Med e Pub Chem. Database.*
- *Chem Spider database; <http://www.chemspider.com/5899>*
- *U.S. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Carbaryl. June 2003.*
- *IPCS (WHO) International Programme on Chemical Safety, Health and Safety Guide*
- *Dikshik.S.S. (1991) Toxicology of Pesticides in animals, CRC Press.*
- *Hayes, W.J., Jr., Laws, E.R., Jr. (1991) Handbook of pesticide toxicology. 3 vol. New York, Academic Press.*
- *WHO (1986) EHC 64: Carbamate pesticides - a general introduction. Geneva, World Health Organization, 137 pp.*

# 2,4-Dinitrofenolo (DNP)

## Nome

2,4-dinitrofenolo (DNP)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_6H_4N_2O_5$

## Numero CAS

51-28-5

## Nome IUPAC

2,4-dinitrophenol

## Altri nomi

$\alpha$ -dinitrofenolo; DNP; Aldifen; Solfo Black B; Tertrosulphur PBR; alpha-Dinitrophenol; Phenol, 2,4-dinitro-Solfo Black G; 2,4-DNP

## Peso molecolare

184.107 g/mol

## Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla DNP:

Il 2,4-dinitrofenolo rappresenta un nitroderivato del fenolo. DNP è un composto usato soprattutto nell'ambito della ricerca scientifica e nell'industria manifatturiera, per la preparazione di tinture, conservanti per legno, esplosivi e insetticidi, ecc. Come altri nitrofenoli, il DNP è altamente tossico e può causare avvelenamento per via inalatoria, dermica o orale. Inoltre, il DNP ha effetti embriotossici, carcinogenici e mutagenici.

*EMCDDA, 2009.*

In passato, il DNP era stato utilizzato nella produzione delle pillole dimagranti grazie alla sua capacità di disaccoppiare la fosforilazione ossidativa nei mitocondri e di rendere la produzione di ATP meno efficiente, conducendo ad un rapido consumo di energia. Tuttavia, tali pillole smisero di essere prescritte nei tardi anni '30 quando vennero riportati casi di effetti collaterali quali la formazione di cataratte. Negli esseri umani, una somministrazione di 20-50 mg/kg può essere fatale.

*Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 36/09 del 26/08/2009).*

## Farmacologia e Tossicologia

La dose di 2,4-dinitrofenolo considerata letale per l'uomo è maggiore a 14 mg/kg.

*National Research Council. Drinking Water & Health, Volume 4. Washington, DC: National Academy Press, 1981., p. 237.*

Il DNP agisce attraverso il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa in uno studio in vitro.

*U.S. Dept Health & Human Services/Agency for Toxic Substances & Disease Registry; Toxicological Profile for Dinitrophenols p.92 (August 1995) Toxic Profiles 64. Available from, as of September 16, 2010: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>*

## Effetti

I principali rischi rilevati nel contatto di 2,4-dinitrofenolo derivano dalle sue proprietà tossicologiche. L'esposizione per inalazione, ingestione o assorbimento dermico a questa sostanza dolciastra, giallastra e cristallina può avvenire in caso di impiego come pesticida sui prodotti di legno e come intermedio chimico nella produzione di tinture. Effetti dell'esposizione possono includere bruciature all'epidermide e agli occhi, cefalea, senso di affaticamento, nausea, ansia, perdita di coscienza e anche morte per collasso cardiaco o polmonare.

Forte senso di affaticamento, sete, ampia sudorazione, nausea, vomito, dolore addominale e diarrea, ansia, eccitazione a volte accompagnata da convulsioni, aumento della temperatura corporea, proporzionale alla dose tossica con cui l'individuo è entrato in contatto. Può culminare in iperpiressia, tachicardia, dispnea, cianosi e crampi ai muscoli, perdita di coscienza, collasso respiratorio, morte.

*Osol, A. (ed.). Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980., p. III-157*

In una persona intossicata da 2,4-dinitrofenolo si può manifestare un aumento del consumo di ossigeno, della temperatura corporea, del ritmo respiratorio e del ritmo cardiaco. Poiché la circolazione e la respirazione non accelerano in maniera proporzionale alla domanda metabolica, si sviluppano anossia e acidosi. Il 2,4-dinitrofenolo è un corrosivo della pelle e delle mucose. Tuttavia, la sua capacità corrosiva risulta meno forte rispetto a quella del fenolo. Soluzioni concentrate della sostanze possono comunque indurre corrosione della membrana orofaringea, di quella esofagea e delle mucose gastriche. Se il paziente sopravvive alla fase acuta dell'intossicazione, generalmente le complicazioni successive vengono ben affrontate (es. insufficienza renale ed epatite tossica).

L'intossicazione fulminante è caratterizzata da comparsa improvvisa degli effetti più gravi e, nel peggiore dei casi, da decesso entro le 24 ore. La morte è da ricondurre al collasso respiratorio e circolatorio. Altri fattori contribuiscono al collasso quali l'iperpiressia, la disidratazione, il rigore muscolare (dovuto a calore o acido lattico), e talvolta l'edema polmonare.

*Gosselin, R.E., R.P. Smith, H.C. Hodge. Clinical Toxicology of Commercial Products. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p. III-157.*

Il consumo di pastiglie dimagranti contenenti 2,4-dinitrofenolo ha mostrato la comparsa di cataratta nell'1% dei casi. La cataratta compare diversi mesi dopo che si è iniziato ad assumere il farmaco. Nei casi riportati dallo studio di Grant W. M. (1986), le cataratte comparivano in entrambi gli occhi, manifestandosi dapprima nella corteccia anteriore e successivamente in quella posteriore con riflessioni speculari policromatiche. Al progredire della cataratta, il cristallino si gonfiava e le fessure embrioniche venivano separate da fenditure nere.

*Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986., p. 358*

Descritti due casi di decesso avvenuti nel 2006, a seguito dell'ingestione di 2,4-dinitrofenolo. Un caso ha riguardato una donna che aveva ingerito la sostanza con l'intento di perdere peso. Il secondo caso, invece, aveva ingerito la molecola per suicidarsi. Entrambi i pazienti hanno presentato ipertermia maligna e insufficienza respiratoria.

*Hahn A., Begemann K., Burger R., Hillebrand J., Meyer H., Preußner K. Cases of Poisoning Reported by Physicians 2006. Centre for Documentation and Assessment of Poisonings at the Federal Institute for Risk Assessment – 13th Report. 2006.*

Dalla letteratura emerge che al 2011 sono stati descritti su riviste scientifiche, 62 casi di decesso correlati all'assunzione di DNP.

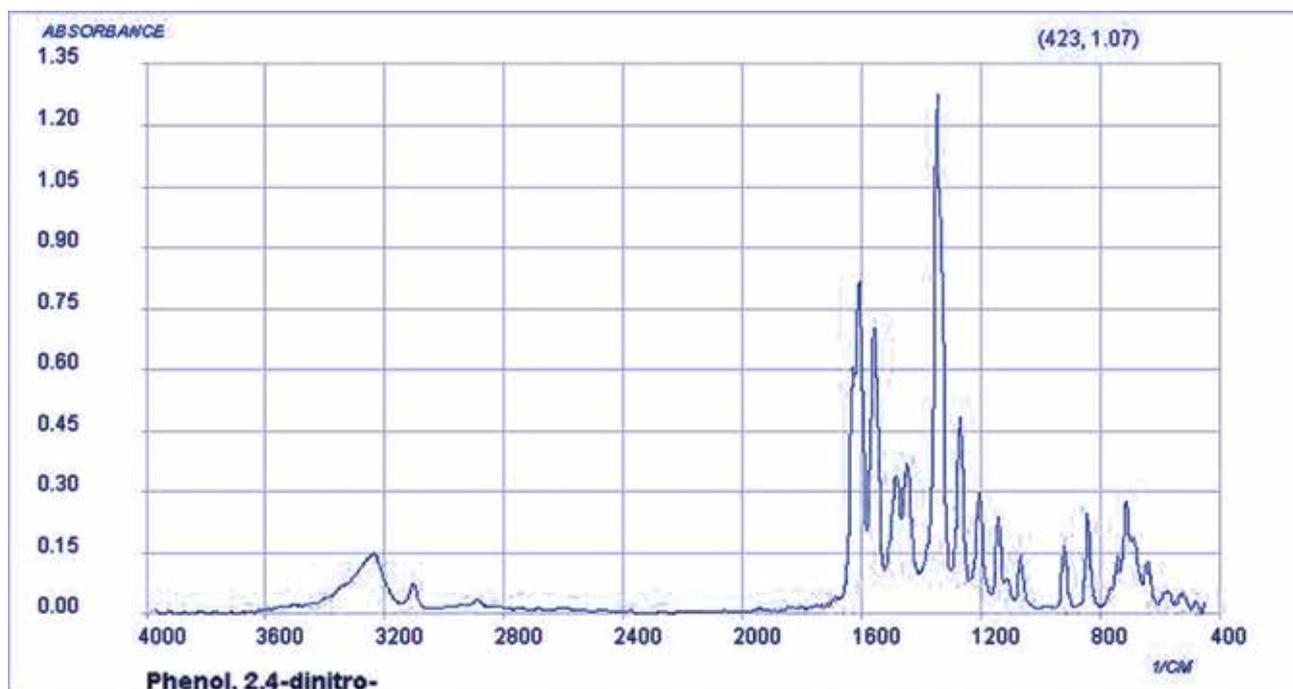
*Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. J Med Toxicol. 2011 Sep;7(3):205-12. doi: 10.1007/s13181-011-0162-6.*

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola DNP.

## Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato lo spettro della molecola DNP:



Fonte: U.S. Department of Commerce on behalf of the United States, attraverso <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.1448.html>

## Informazioni da Internet

Presso il sito Drugs-com il DNP viene definito come un colorante tossico, chimicamente collegato al trinitrofenolo, considerato uno stimolante metabolico (<http://www.drugs.com/dict/2-4-dinitrophenol.html>, ultimo accesso 30 luglio 2013). Presso il sito Anabolics24 vengono indicati gli effetti collaterali correlati all'assunzione della molecola, tra questi, disagio e sudorazione (indicato come l'unico effetto più evidente), insonnia, fluidi corporei giallastri (ad esempio l'urina e lo sperma), dolore muscolare, reazioni allergiche (<http://anabolics24.com/buy-DNP-2-4-Dinitrophenol-100mg-Biomax.html>, ultimo accesso 30 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile sul sito <http://anabolics24.com/buy-DNP-2-4-Dinitrophenol-100mg-Biomax.html> (ultimo accesso 30 luglio 2013).

## Stato legale

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

## Fonti e database consultati

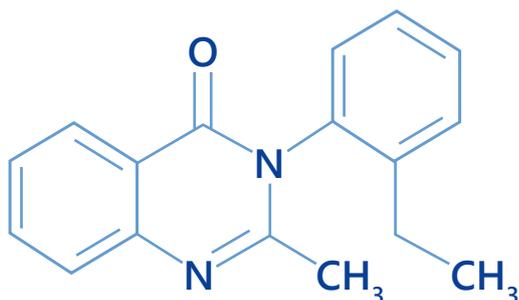
- EMCDDA, 2009.
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 36/09 del 26/08/2009).
- Tox Net database.
- PubChem database.
- National Research Council. *Drinking Water & Health, Volume 4.* Washington, DC: National Academy Press, 1981., p. 237.
- U.S. Dept Health & Human Services/Agency for Toxic Substances & Disease Registry; *Toxicological Profile for Dinitrophenols p.92 (August 1995) Toxic Profiles 64.* Available from, as of September 16, 2010: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>
- Osol, A. (ed.). *Remington's Pharmaceutical Sciences.* 16th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980., p. III-157
- Gosselin, R.E., R.P. Smith, H.C. Hodge. *Clinical Toxicology of Commercial Products.* 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p. III-157
- Grant, W.M. *Toxicology of the Eye.* 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986., p. 358
- Hahn A., Begemann K., Burger R., Hillebrand J., Meyer H., Preußner K. *Cases of Poisoning Reported by Physicians 2006. Centre for Documentation and Assessment of Poisonings at the Federal Institute for Risk Assessment – 13th Report.* 2006.
- Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *J Med Toxicol.* 2011 Sep;7(3):205-12. doi: 10.1007/s13181-011-0162-6.
- U.S. Department of Commerce on behalf of the United States, attraverso <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.1448.html>

# Etaqualone

## Nome

Etaqualone

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O

## Numero CAS

7432-25-9

## Nome IUPAC

3-(2-ethylphenyl)-2-methyl-quinazolin-4-one

## Altri nomi

3-(o-Ethylphenyl)-2-methylquinazolin-4(3H)-one; 3-(o-Ethylphenyl)-2-methyl-4(3H)-quinazolinone; 2-Methyl-3-(2-ethylphenyl)-4(3H)-quinazolinone; Etacualona; Etaqualonum; 2-Methyl-3-(o-ethylphenyl)-4-quinazolone; 4(3H)-Quinazolinone, 3-(2-ethylphenyl)-2-methyl-; Aolan; Athinazone; Ethinazone

## Peso molecolare

264.322 g/mol

## Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili in letteratura sull'etaqualone:

L'etaqualone è un analogo del metaqualone, sostanza che è stata sviluppata nel 1960 e commercializzato principalmente in Francia e in alcuni altri paesi europei. Ha proprietà sedative e ipnotiche, utilizzato per il trattamento dell'insonnia.

*EMCDDA, EDND database. Etaqualone. 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

Il brevetto di seguito indicato riporta nuovi derivati quinazolinici. Per questi composti viene riportata una aumentata attività come agenti ipnotici e spasmolitici e una tossicità inferiore rispetto a composti già noti. Nel brevetto viene descritta la sintesi di questi derivati. Il 2-methyl-3-(2-ethylphenyl)quinazolin-4(3H)-one-HCl forma cristalli appuntiti; m. 247° (base m. 81°). I prodotti ottenuti sono stati testati su topi.

*Patent BE 615282, Sep 19, 1962; Therapeutically useful quinazolinone derivatives; Assignee: P. Beiersdorf & Co. A.-G.*

## Effetti

Sono stati sintetizzati numerosi derivati del quinazolone, in particolare 2,3-disostituiti e 3-sostituiti per investigare le relazioni struttura attività di questi composti nella capacità di inibire l'ossidazione dell'acido piruvico da parte di omogeneizzati di cervello di ratto, messo in relazione con un effetto di tipo depressivo del Sistema Nervoso Centrale. In generale i quinazoloni 2,3-disostituiti esibiscono proprietà inibitorie superiori rispetto ai corrispondenti 3-sostituiti. L'introduzione di sostituenti alchilici sul nucleo fenilico legato in posizione 3 del quinazolone influenza significativamente le proprietà inibitorie dell'enzima.

*Surendra S. Parmar, K. Kishor, P. K. Seth, R. C. Arora; Role of alkyl substitution in 2,3-disubstituted and 3-substituted 4-quinazolones on the inhibition of pyruvic acid oxidation; J. Med. Chem., 1969, 12 (1), pp 138-141*

Combinazione di fenacetina con un metilquinazolone mostra sinergia nell'attività analgesica. Così, una combinazione tra fenacetina ed ethinazone (50 + 5 mg/kg orale) produce una diminuzione del 64.7% del numero di crampi medi in un test condotto su topi.

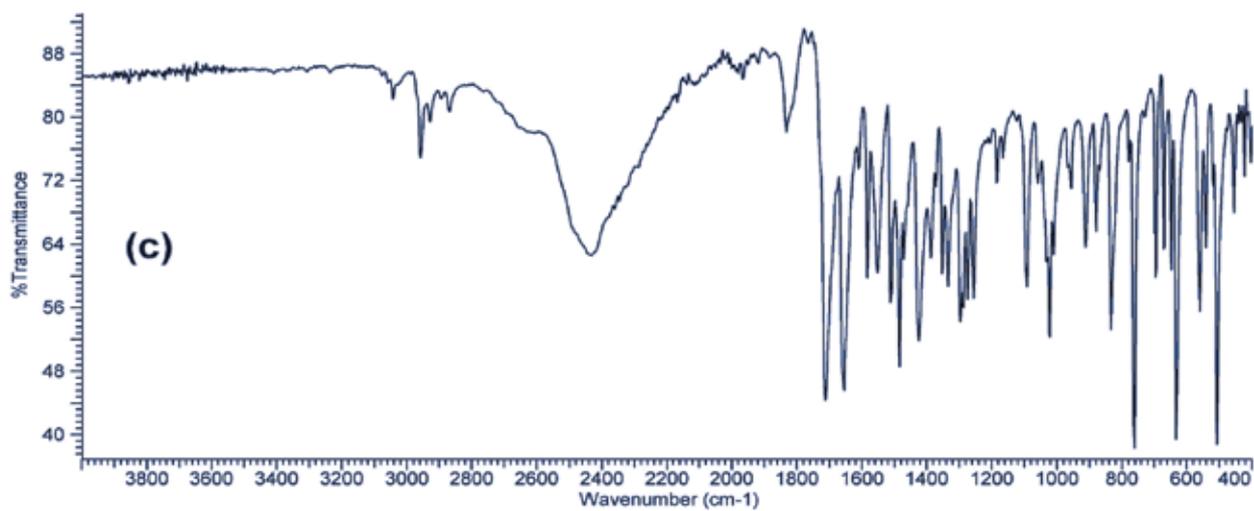
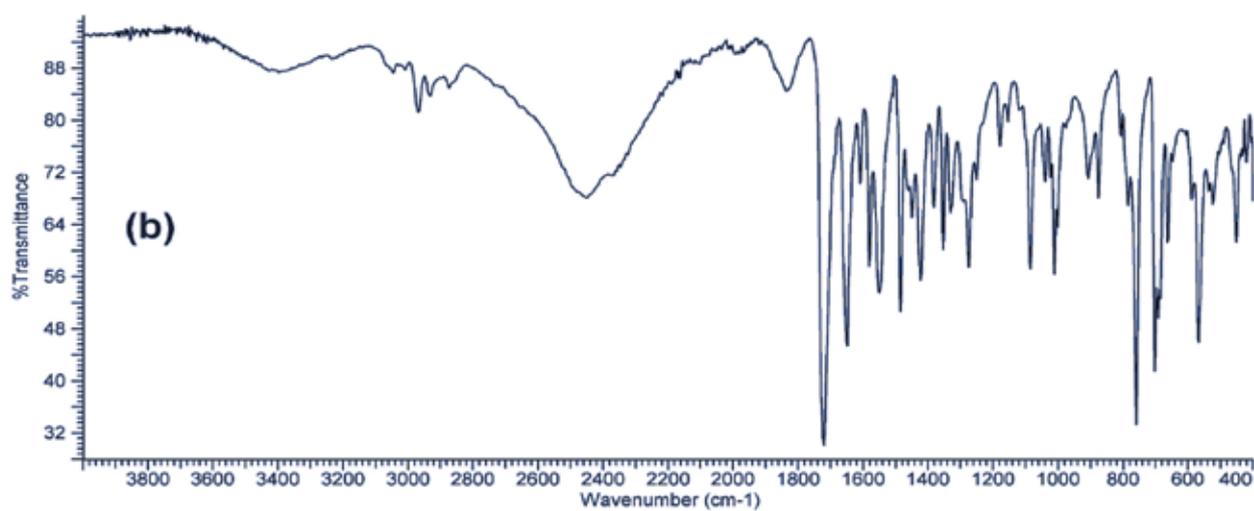
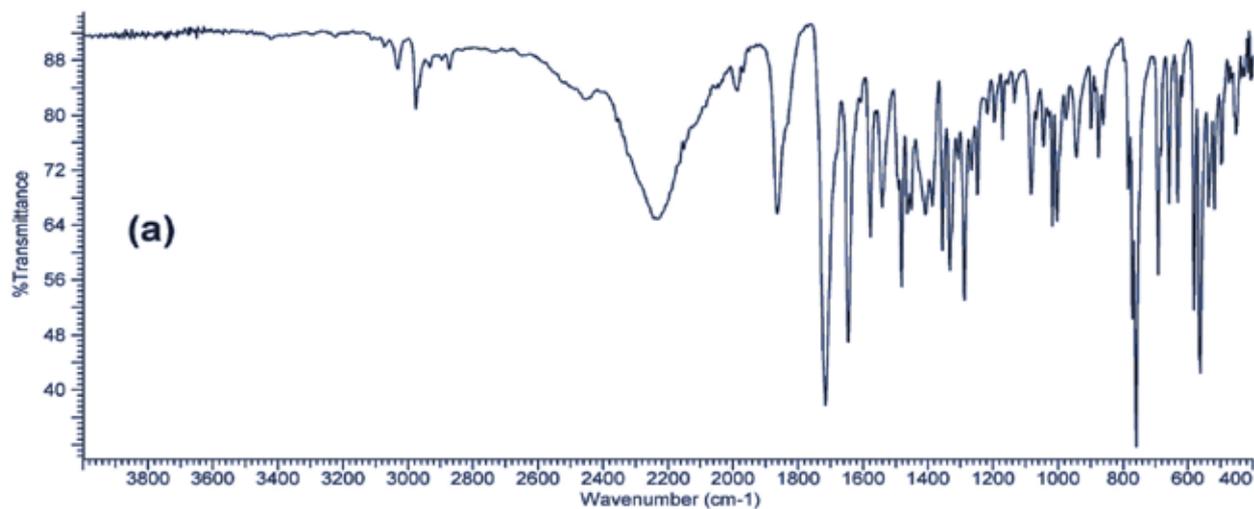
*Steinicke, Annedore; Mueller, Christa; Ahrens, Uta; Boettcher, Andre; Exner, Alexander; Fischer, Kristina; Preparation of improved analgesics containing phenacetin and methylquinazolinone; Brevetto DD 276626 A1 19900307 (1990)*

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola etaqualone.

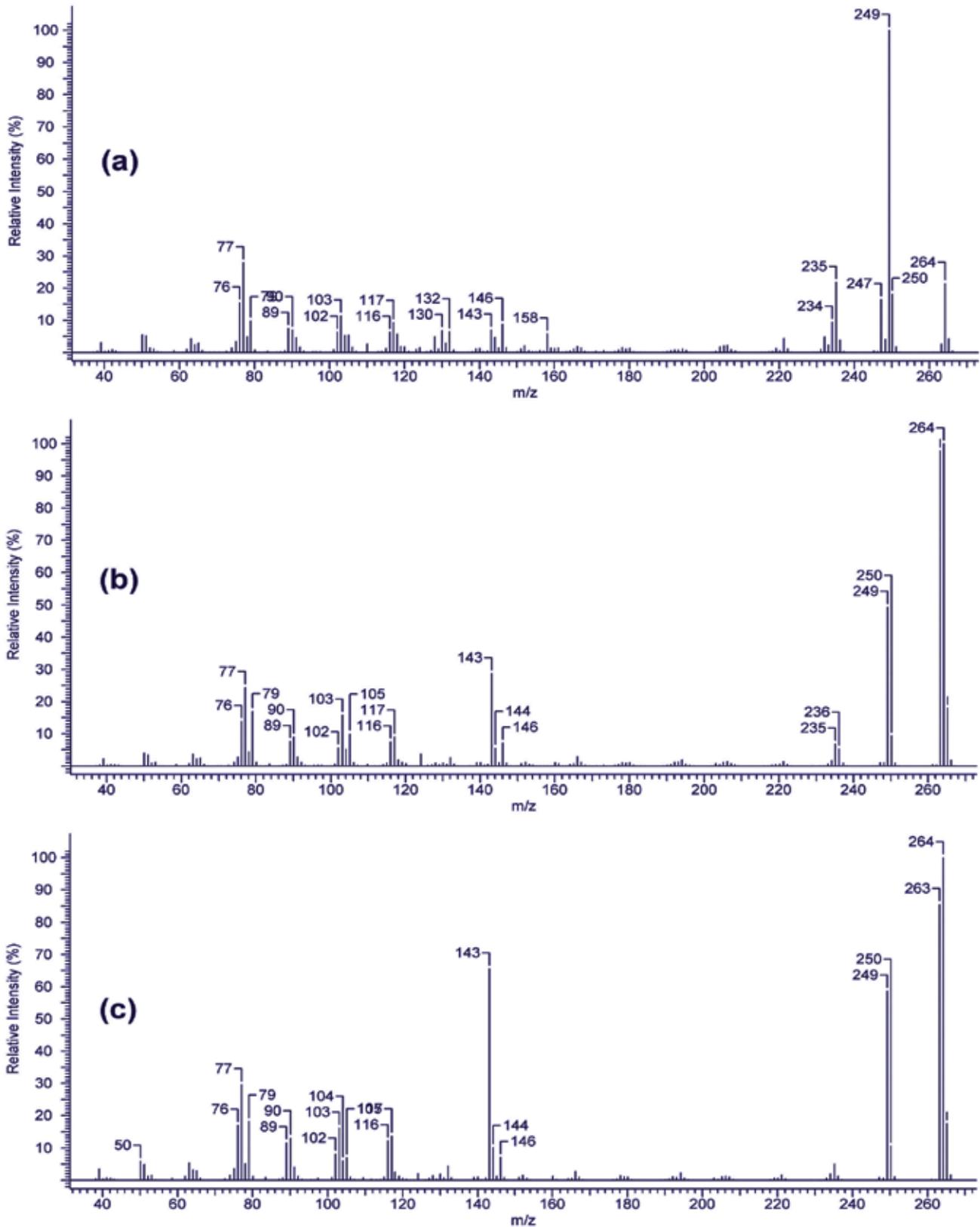
## Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato lo spettro FTIR delle molecole etaqualone HCl (a), 3-ethyl analogue dell'etaqualone HCl (b), e 4-ethyl analogue dell'etaqualone HCl (c).



Fonte: Casale J.F., Hays P. A. *The Characterization of Etaqualone and Differentiation from its 3-and 4-Ethyl Analogues*. *Microgram Journal*, Volume 9, Number 2.

Di seguito si riporta lo spettro di massa delle molecole: etaqualone HCl (a), 3-ethyl analogue dell'etaqualone HCl (b), e 4-ethyl analogue dell'etaqualone HCl (c).



Fonte: Casale J.F., Hays P. A. The Characterization of Etaqualone and Differentiation from its 3-and 4-Ethyl Analogues. *Microgram Journal*, Volume 9, Number 2

## Informazioni da Internet

Nel corso della ricerca eseguita è stato riscontrato che non esistono numerosi siti Internet, né forum, che parlino dell'etaqualone. Analogamente le informazioni riportate sui portali individuati sono scarse e le esperienze pubblicate dagli utenti, poco numerose. L'etaqualone è un analogo del più noto methaqualone. E' stato sviluppato negli anni '60 come farmaco per il trattamento dell'insonnia, in quanto ha effetto sedativo e ipnotico ed è stato commercializzato principalmente in Francia e in altri paesi europei. L'etaqualone è legale in gran parte degli stati del mondo e facilmente acquistabile via Internet (<http://genebest.en.chemnet.com/suppliers/product/582742/etaqualone.html> ultimo accesso 9 agosto 2013). L'etaqualone è disponibile sottoforma di polvere bianca. Relativamente alle modalità di consumo, viene riportata la possibilità di sniffarlo, fumarlo o ingerirlo disciolto in alcol.

Viene riportato che gli effetti dell'etaqualone sono paragonabili a quelli dati dal metaqualone e della combinazione di Lyrica ed alcuni oppioidi. Gli effetti principali sembrano essere euforia, rilassatezza e una totale perdita di coordinazione motoria. La durata degli effetti sembra essere breve. A tal proposito si sono riscontrate marcate divergenze circa la percezione degli effetti tra consumatori. Infatti, alcuni riportano una totale assenza di effetti nonostante il consumo di oltre 800 mg di sostanza (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=72044&highlight=etaqualone>, pagina chiusa al 9 agosto 2013); altri riferiscono piacevoli sensazioni di allegria, soprattutto se l'etaqualone viene consumato a stomaco vuoto (<http://www.bluelight.ru/vb/showthread.php?t=404056&page=2>, ultimo accesso 9 agosto 2013).

E' da evidenziare che successivamente al consumo, alcuni riportano una sensazione di freschezza alle narici e un intorpidimento delle labbra (<http://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=71586>, ultimo accesso 9 agosto 2013). La dose d'uso consigliata da molti utenti per iniziare a percepire gli effetti è 500/600 mg (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=72044&highlight=etaqualone>, pagina chiusa al 9 agosto 2013). Sul sito Bluelight un utente riporta di aver provato per la prima volta l'etaqualone, assunto attraverso vaporizzazione di 50 mg con effetti quali: stato d'animo rilassato senza ansia o preoccupazioni. (<http://www.bluelight.ru/vb/threads/404056-Etaqualone/page9>, ultimo accesso 29 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.chemicals4research.com/etaqualone-powder-25g.html> (ultimo accesso 29 luglio 2013).

## Stato legale

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

La molecola risulta posta sotto controllo in Ungheria.

*EMCDDA, EDND database. Etaqualone. 2013.*

## Fonti e database consultati

- *EMCDDA, EDND database. Etaqualone. 2013.*
- *Pub Med database.*
- *Patent BE 615282, Sep 19, 1962; Therapeutically useful quinazolinone derivatives; Assignee: P. Beiersdorf & Co. A.-G.*
- *Surendra S. Parmar, K. Kishor, P. K. Seth, R. C. Arora; Role of alkyl substitution in 2,3-disubstituted and 3-substituted 4-quinazolones on the inhibition of pyruvic acid oxidation; J. Med. Chem., 1969, 12 (1), pp 138-141.*
- *Steinicke, Annedore; Mueller, Christa; Ahrens, Uta; Boettcher, Andre; Exner, Alexander; Fischer, Kristina; Preparation of improved analgesics containing phenacetin and methylquinazolinone; Brevetto DD 276626 A1 19900307 (1990).*
- *Casale J.F., Hays P. A. The Characterization of Etaqualone and Differentiation from its 3-and 4-Ethyl Analogues. Microgram Journal, Volume 9, Number 2.*

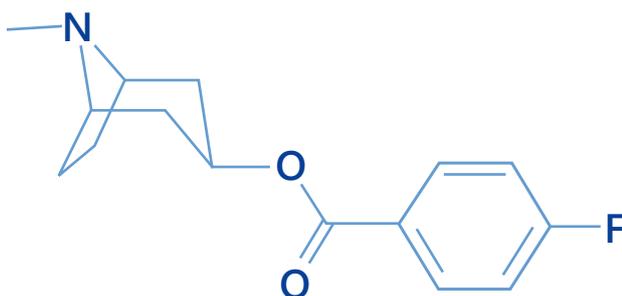


# 4-Fluorotropacocaina (pFBT)

## Nome

4-fluorotropacocaina; (4-fluorotropacocaine)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{15}H_{18}FNO_2$

## Numero CAS

172883-97-5

## Nome IUPAC

(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)- 4-fluorobenzoate

## Altri nomi

3-(p-Fluorobenzoyloxy)tropane (p-FBT), p-fluorotropacocaine; 3-pseudotropyl-4-fluorobenzoate; 3β-(p-fluorobenzoyloxy)tropane

## Peso molecolare

263.307 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca; disponibile come citrato, tartrato, acetato e solubile in H<sub>2</sub>O.

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla 4-fluorotropacocaina:

La 4-fluorotropacocaina è un derivato del tropano, come anche la cocaina. E' considerata la prima "designer drug" analoga alla cocaina.

Viene riportato avere proprietà stimolanti e anestetiche locali. Possiede il 30% dell'attività stimolante della cocaina ma ha approssimativamente la stessa potenza come anestetico locale.

E' stato studiato nell'ambito della ricerca negli anni '80 per la sua potenziale attività neurolettica.

*EMCDDA, EDND database, pFBT. 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola 4-fluorotropacocaina.

## Effetti

Si segnala uno studio in lingua spagnola che riporta la sintesi e le potenziali attività neurolettiche della fluorotropacocaina, valutate su modelli animali.

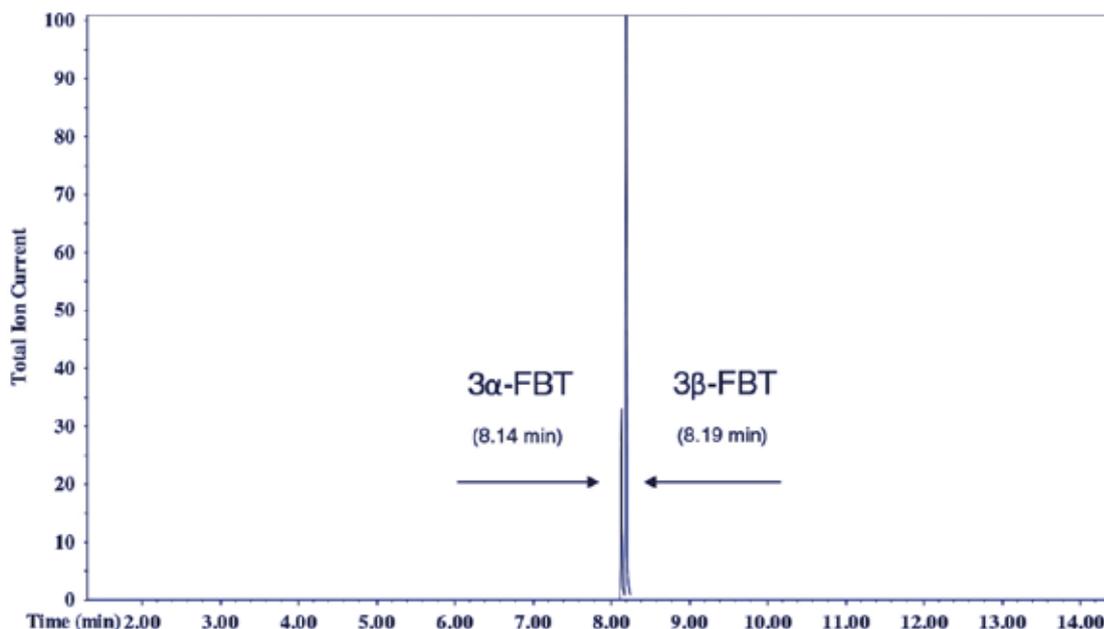
*Fontenla J.A., Cadavid M.I., Orallo F., Eirin A., Calleja J.M. Synthesis and study of the possible neuroleptic activity of 3-(p-fluorobenzoyl)-tropane. Arch Farmacol Toxicol. 1984. 10: 151-60.*

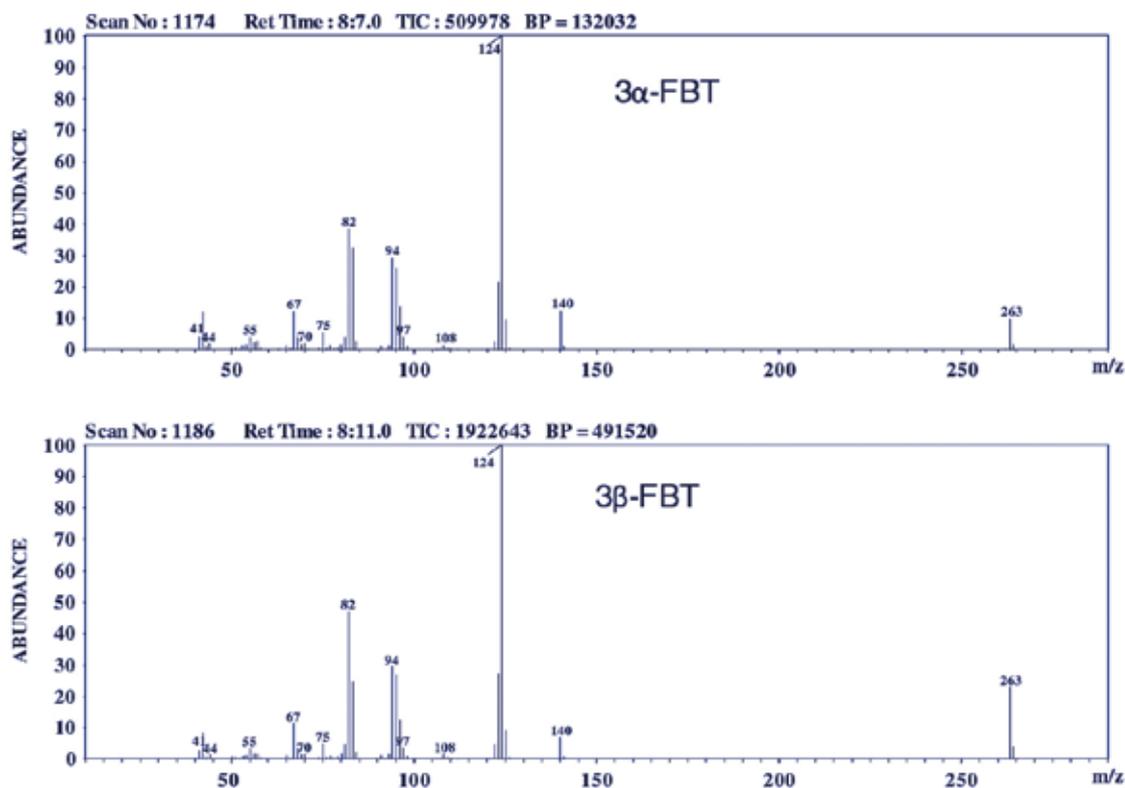
## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 4-fluorotropacocaina.

## Caratterizzazione analitica

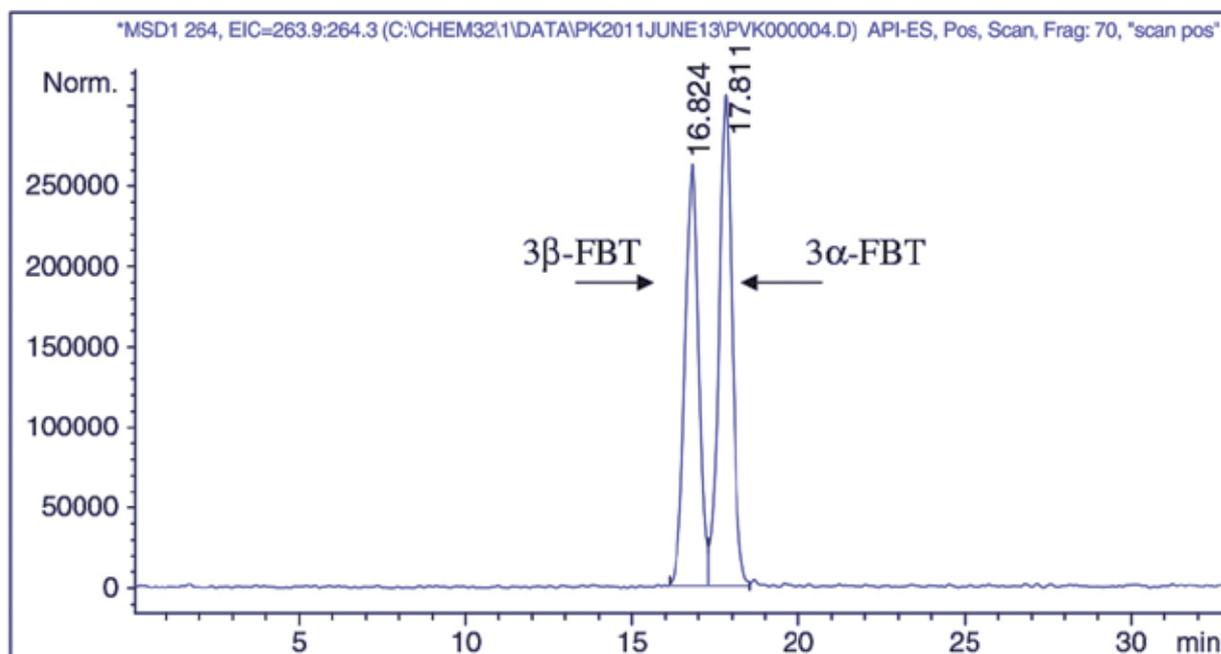
La molecola pFBT è stata segnalata per la prima volta nel 2008 dall'OEDT. Le informazioni in merito a questa molecola sono scarse. Nel lavoro proposto è stata sintetizzata la molecola 3β-FBT e il suo isomero 3α da usare come standard di riferimento. Le analisi sono state condotte mediante gas cromatografia. Di seguito vengono riportati il cromatogramma e lo spettro di massa delle molecole 3β-FBT e 3α-FBT:





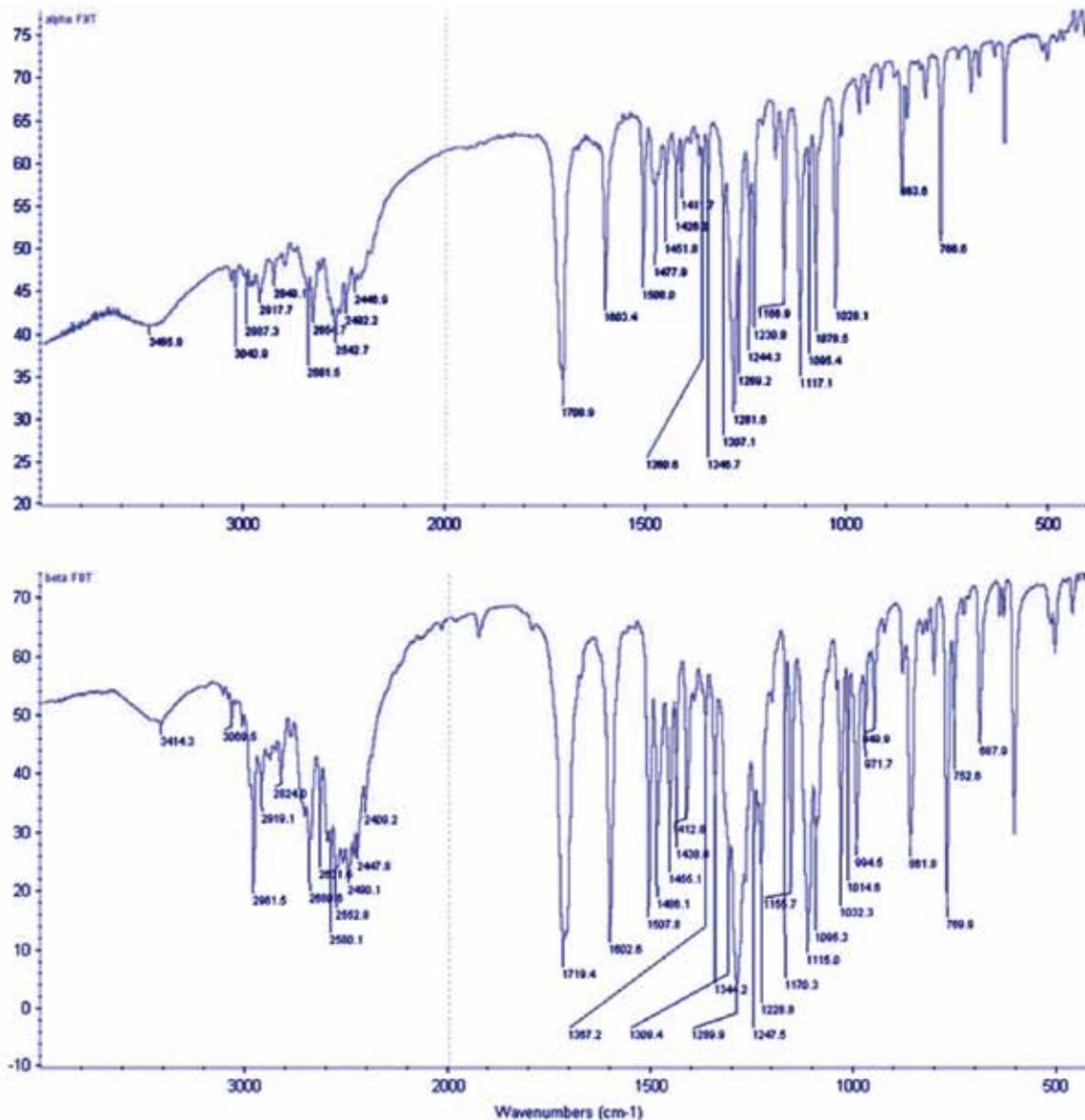
Fonte: Kavanagh P., Angelov D., O'Brien J., Fox J., O'Donnell C., Christie R., Powerd J. D., McDermott S. D. The syntheses and characterization 3b-(4-fluorobenzoyloxy)tropane (flurotropacocaine) and its 3a isomer. *Drug Test. Analysis.* 2011. DOI 10.1002/dta.362.

Di seguito si riporta il cromatogramma, ottenuto mediante LC-MS, per le molecole 3 $\beta$ -FBT e 3 $\alpha$ -FBT:



Fonte: Kavanagh P., Angelov D., O'Brien J., Fox J., O'Donnell C., Christie R., Powerd J. D., McDermott S. D. The syntheses and characterization 3b-(4-fluorobenzoyloxy)tropane (flurotropacocaine) and its 3a isomer. *Drug Test. Analysis.* 2011. DOI 10.1002/dta.362.

Di seguito si riportano gli spettri IR per le molecole 3 $\beta$ -FBT e 3 $\alpha$ -FBT:



Fonte: Kavanagh P., Angelov D., O'Brien J., Fox J., O'Donnell C., Christie R., Power J. D., McDermott S. D. The syntheses and characterization 3b-(4-fluorobenzoyloxy)tropane (fluorotropacocaine) and its 3a isomer. *Drug Test. Analysis.* 2011. DOI 10.1002/dta.362.

## Informazioni da Internet

I prodotti "Whack!" e "Stardust" nei quali in Irlanda, secondo quanto riportato dall'Osservatorio Europeo, è stata identificata la molecola pFBT, non risultano facilmente acquistabili via Internet. Solamente lo "Stardust" sembra disponibile presso qualche sito ([http://beyondshops.co.uk/index.php?main\\_page=index&cPath=8\\_13](http://beyondshops.co.uk/index.php?main_page=index&cPath=8_13); <http://www.legalhighsforum.com/showthread.php?t=617>, ultimo accesso 29 luglio 2013) al prezzo di 30 euro al grammo. Anche i commenti lasciati su vari forum da parte dei consumatori confermano che i due prodotti risultano più facilmente acquistabili in smart shop. In particolare, il "Whack!" sembra venga venduto in bustine di colore argentato e contenenti 1g di prodotto. Benché non ne venga indicato il prezzo, i consumatori riportano che "Whack!" sia molto costoso. Molti riferiscono che il prodotto agisca lentamente e che sia in grado di procurare, in seguito, effetti molto forti. Pertanto, i consumatori ne consigliano l'uso a piccole dosi (<http://www.bluelight.ru/vb/showthread.php?t=506567>; <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?p=844099#post844099>, ultimo accesso 29 luglio 2013).

## | Stato legale

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

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Finlandia, Germania, Ungheria, Portogallo e Svezia. Non risulta essere posta sotto controllo nel Regno Unito.

*EMCDDA, EDND database, pFBT. 2013.*

## | Fonti e database consultati

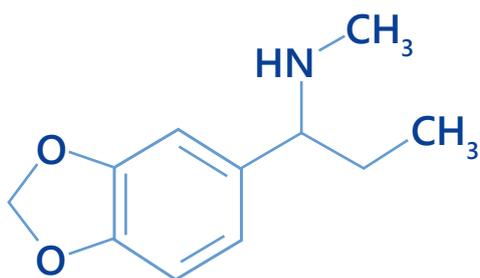
- *EMCDDA, EDND database, pFBT. 2013.*
- *Pub med e Pub Chem database.*
- *Fontenla J.A., Cadavid M.I., Orallo F., Eirin A., Calleja J.M. Synthesis and study of the possible neuroleptic activity of 3-(p-fluorobenzoyl)-tropane. Arch Farmacol Toxicol. 1984. 10: 151-60.*
- *Kavanagh P. et al., The syntheses and characterization 3b-(4-fluorobenzoyloxy)tropane (fluorotropacocaine) and its 3a isomer, Drug Testing and Analysis (2011), DOI 10.1002/dta.362.*



# M-ALPHA

**Nome**  
M-ALPHA

**Struttura molecolare**



**Formula di struttura**  
 $C_{11}H_{15}NO_2$

**Numero CAS**  
127292-434-7 (miscela racemica)

**Nome IUPAC**  
1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-methylpropan-1-amine

**Altri nomi**  
1-methylamino-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)propane; Alpha-ethyl-N-methyl-3,4-methylenedioxybenzyl-amine

**Peso molecolare**  
193.242 g/mol

**Aspetto**  
Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sull'M-ALPHA:

L'M-ALPHA è una molecola sintetica analoga dell'MDA, designer drug.

*EMCDDA, EDND database, M-ALPHA. 2013.*

Si differenzia dall'MDA in quanto nell'M-ALPHA il gruppo metilamino è adiacente all'anello aromatico (posizione 1 sul propano), invece che in posizione 2.

L'M-ALPHA corrisponde al metil-derivato dell' $\alpha$ -ethyl-3,4-methylenedioxybenzylamine o 1-amino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propane (ALPHA), che viene descritto nel libro PiHKAL come in grado di provocare sensazioni di formicolio a dosi intorno ai 10 mg, di non provocare anoressia a qualsiasi dose (fino a 140 mg) e di produrre sensazioni di piacere. Possiede una durata di azione breve (circa 3 ore). L'M-ALPHA che corrisponde all'N-metil analogo dell'ALPHA, viene riportato avere azione simile ma probabilmente con una potenza doppia e una doppia durata di azione.

*Book I of PiHKAL.*

## | Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola M-ALPHA.

## | Effetti

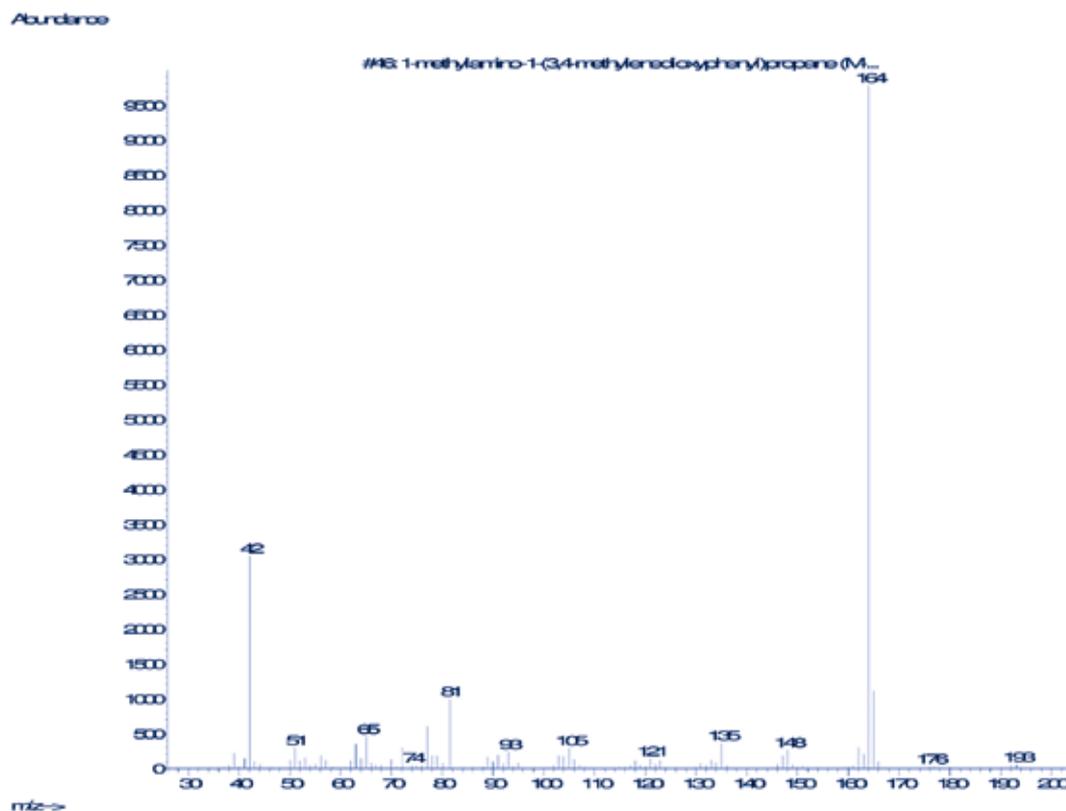
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola M-ALPHA.

## | Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola M-ALPHA.

## | Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il dato analitico dell'M-ALPHA reso disponibile dal European Network of Forensic Science Institutes (ENFSI).



Fonte: Spettro fornito da ENFSI.

## Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola M-ALPHA.

## Stato legale

La molecola M-ALPHA non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Belgio e in Portogallo. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania e nel Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, M-ALPHA. 2013.

## Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, M-ALPHA. 2013.
- Book I of PiHKAL.
- ENFSI.

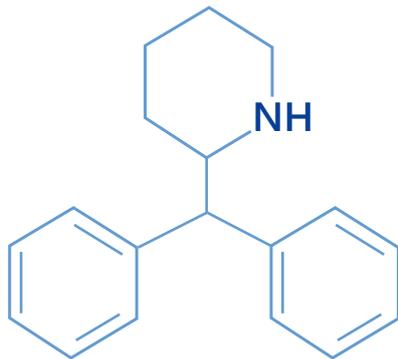


# Desossipipradrolo (2-DPMP)

## Nome

Desossipipradrolo; (Desoxy pipradrol)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{18}H_{21}N$

## Numero CAS

519-74-4

## Nome IUPAC

2-benzhydrylpiperidine

## Altri nomi

2-diphenylmethylpiperidine; 2-(diphenylmethyl)piperidine; deoxy pipradrol, 2-DPMP

## Peso molecolare

251.366 g/mol

## Aspetto

Polvere biancastra

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul desossipipradrolo:

Il desossipipradrolo (2-DPMP) è un derivato piperidinico, ed è un analogo del pipradrolo (diphenyl-2-piperidinemethanol) dal quale differisce per l'assenza di un gruppo ossidrilico. E' una molecola lipofila, ad effetto stimolante, con lenta insorgenza degli effetti e lunga durata d'azione. La molecola è stata sviluppata dall'azienda farmaceutica CIBA (ora Novartis) negli anni cinquanta per il trattamento della narcolessia e dell'ADHD.

*EMCDDA, EDND database, 2-DPMP. 2013.*

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 2-DPMP cloridrato risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo e a circa 30 mg/mL in DMF e DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. 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/11481>; <https://www.caymanchem.com/pdfs/11481.pdf>;  
<https://www.caymanchem.com/msds/11481m.pdf>

## Farmacologia e Tossicologia

Una revisione della letteratura sulla molecola 2-DPMP, analizza studi su modelli animali dai quali emerge che il 2-DPMP determina un aumento di rilascio della dopamina e diminuzione nella sua ricaptazione. Nella review vengono inoltre riportati gli effetti descritti nei forum di discussione, quali euforia prolungata, sudorazione e bruxismo. Discussi anche i risultati di un'indagine effettuata su 49 soggetti che avevano fatto uso di un prodotto denominato "Whack" nel quale era stata riscontrata la molecola 2-DPMP. Gli effetti correlati alla sua assunzione erano ipertensione (10/49), tachicardia (12/49), agitazione (14/49) e psicosi (13/49). In uno studio effettuato su 26 casi che hanno fatto uso di "Ivory Wave" (nel quale era stata riscontrata 2-DPMP), il 96% mostrava effetti neuropsichiatrici.

*Wood D. M., Dargan P. I. Use and acute toxicity associated with the novel psychoactive substances diphenylprolinol (D2PM) and desoxyipradrol (2-DPMP). Clinical Toxicology. 2012. 50: 727-732.*

Da test in vitro su preparazioni vescicolari di cervello intero, striato e ipotalamo di ratto, è stata studiata l'inibizione della ricaptazione della dopamina e della norepinefrina ad opera dell'amfetamina, del deossipipradrolo e del metilfenidato.

*Ferris RM & Tang FL. Comparison of the effects of the isomers of amphetamine, methylphenidate and deoxyipradrol on the uptake of l-[3H]norepinephrine and [3H]dopamine by synaptic vesicles from rat whole brain, striatum and hypothalamus. J Pharmacol Exp Ther. 1979. 210(3):422-8.*

Lo studio del 1954, riporta l'attività in vivo su diversi modelli animali del derivato piperidinico, desossipipradrolo (2-diphenylmethylpiperidine). Esso produceva già a dosi di 0.001 g/kg s.c. un forte aumento della motilità spontanea in vari animali. Sul topo mostrava una potenza simile a quella che mostrava la d-desossi-efedrina ed era circa tre volte più potente dell'amfetamina.

*J. Tripod, E. Sury and K. Hoffmann. Kurze Mitteilungen. Zentralerregende Wirkung eines neuen Piperidinderivates. 1954. Cellular and Molecular Life Sciences. Volume 10, Number 6, 261-262, DOI: 10.1007/BF02157398.*

In questo articolo vengono studiate molecole in grado di inibire l'attività del trasportatore neuronale della dopamina (DAT), confrontandole con l'attività della cocaina, che esercita i suoi effetti di rinforzo, principalmente attraverso l'inibizione del DAT.

Nello studio vengono valutate diverse molecole e viene citato che, alcuni composti contenenti un gruppo benzidrilico, sono potenti inibitori DAT. Tra questi, il desossipipradrolo, un potente analogo del ben più noto inibitore per il DAT, metilfenidato.

*Schmitt KC, Zhen J, Kharkar P, Mishra M, Chen N, Dutta AK, Reith ME. Interaction of cocaine-, benztropine-, and GBR12909-like compounds with wild-type and mutant human dopamine transporters: molecular features that differentially determine antagonist-binding properties. J Neurochem. 2008 Nov;107(4):928-40. Epub 2008 Sep 11.*

Uno studio ha valutato l'incidenza dell'uso di desossipipradolo (2-DPMP) tra i conducenti arrestati per guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti e la prevalenza, dello stesso nei casi di decesso in Finlandia. Tutti i campioni sono stati analizzati mediante metodi spettrometria di massa, a seguito di screening completi per gli stupefacenti. Inoltre, sono state valutate le prestazioni psicomotorie dei soggetti. 106 campioni di siero sono risultati positivi per desossipipradolo. La concentrazione media di desossipipradolo era di 0,073 mg/L. Per i casi di decesso, la molecola è stata rilevata in 5 casi dopo autopsia.

*Kriikku P., Wilhelm L., Rintatalo J., Hurme J., Kramer J., Ojanpera I. Prevalence and blood concentrations of desoxyipipradol (2-DPMP) in drivers suspected of driving under the influence of drugs and in post-mortem cases. Forensic Sci. Int. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.12.021>.*

## Effetti

Il National Poisons Information Centre irlandese riporta numerose chiamate relative a casi di intossicazioni associate all'assunzione di una nuova generazione di prodotti venduti negli head shops, ed in particolare di un prodotto commercializzato con il nome "Whack". I laboratori di tossicologia forense (Forensic Science Laboratories, FSL) hanno identificato in tale prodotto, due principi attivi: fluorotropacocaina e un'altra molecola che ipotizzano possa essere il desossipipradolo. La mancanza di standard di riferimento non ha consentito una conferma.

*Herbert, JX. Reply to Second generation mephedrone. The confusing case of NRG-1, BMJ 2010; 341:c3564, 15 July 2010.[http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3564.long/reply#bmj\\_el\\_238830](http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3564.long/reply#bmj_el_238830)*

Sul sito dell'Osservatorio Europeo viene riportata un'allerta lanciata dal Punto Focale Inglese nel Giugno del 2011, in merito a tre casi di decesso correlati al Desossipipradolo. Nel primo caso (due decessi) la molecola è stata riscontrata da parte del ROAR Forensic Ltd. Nel mese di agosto 2010. Solamente in un caso la molecola era da considerarsi come causa indiretta del decesso avvenuto per un trauma fisico. Nel secondo caso, avvenuto nel settembre 2010, la molecola è stata riscontrata nel sangue da parte del LGC Forensic Ltd. Il decesso è avvenuto, circa, 2 settimane dopo il ricovero in ospedale. Inoltre, la molecola è stata riscontrata all'interno di un campione di "Ivory Wave", appartenuto, probabilmente, alla persona deceduta.

*EMCDDA, EDND database, 2-DPMP. 2013.*

Una pubblicazione riporta che la maggior parte delle informazioni inerenti agli effetti della molecola 2-DPMP derivano dai forum online. Gli effetti possono includere: euforia, aumento di energia, loquacità. La durata degli effetti può essere dalle 24 alle 48 ore. Per quanto riguarda gli effetti fisici, questi includono: vasocostrizione, aumento della pressione arteriosa; tachicardia; dolori al petto, cefalea, perdita di appetito, perdita di concentrazione, sudorazione. Altri effetti collaterali comprendono: tensione del collo e della mascella, digrignamento dei denti (bruxismo), anomalie del movimento (distonia, emiballismo, acatisia) e tremori. Effetti a livello mentale possono comprendere: aumento dell'attenzione e dell'eccitazione, ansia, agitazione, allucinazioni, insonnia, irrequietezza, aggressività, psicosi e deliri.

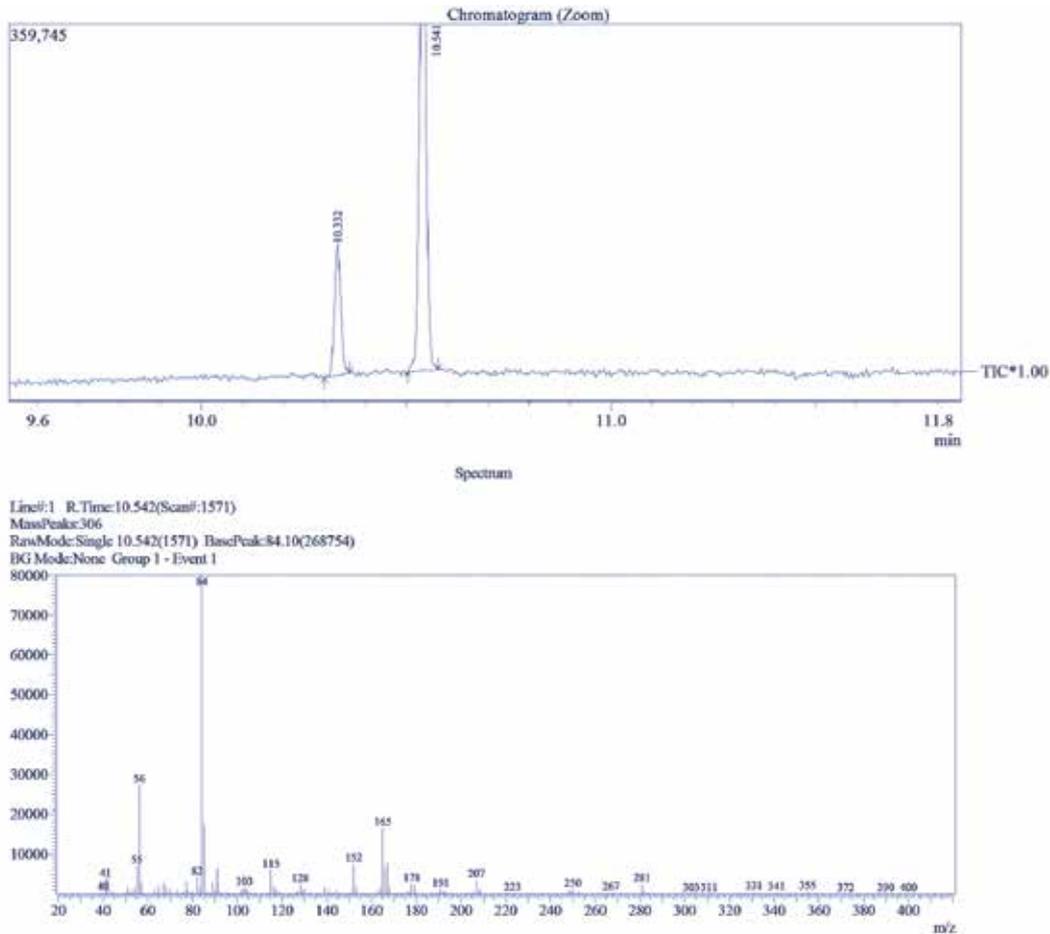
*Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. 2-DPMP (desoxyipipradol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): A preliminary review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012 Dec 3;39(2):253-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.021. Epub 2012 Jun 9.*

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola Desossipipradolo.

## Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa di un campione costituito da una polvere bianca risultata contenere desossipipradrolo.

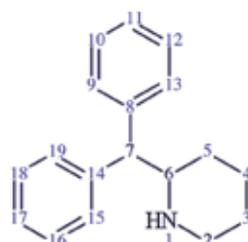


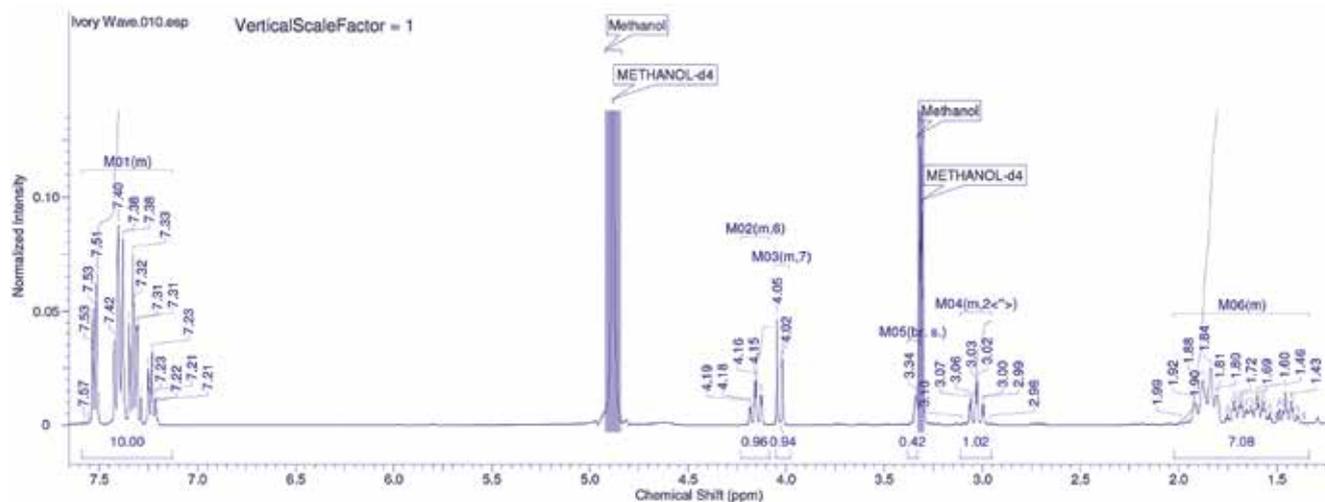
Fonte: TICTAC Communications Ltd. Attraverso il Punto Focale Inglese.

L'analisi di due campioni di "Ivory Wave" pervenuti al Forensic Science Service Ltd. del regno Unito, ha permesso di identificare la presenza del desossipipradrolo. Di seguito vengono riportati gli spettri  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR e DEPT 135 dei campioni.

| Formula C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N | FW                   | 251.3660             |                                       |                        |
|---|----------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------------|
| Acquisition Time (sec)                    | 3.9846               | Comment              | 5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0245 |                        |
| Date Stamp                                | 27 Aug 2010 11:54:56 | File Name            | F:\Ivory Wave\10.fid                  |                        |
| Nucleus                                   | $^1\text{H}$         | Number of Transients | 16                                    | Original Points Count  |
| Points Count                              | 32768                | Pulse Sequence       | zg30                                  | Receiver Gain          |
| Spectrum Offset (Hz)                      | 2459.3591            | Spectrum Type        | STANDARD                              | Sweep Width (Hz)       |
|   |                      |                      |                                       | Temperature (degree C) |
|   |                      |                      |                                       | 22.900                 |
|   |                      |                      |                                       | Frequency (MHz)        |
|   |                      |                      |                                       | 399.73                 |
|   |                      |                      |                                       | Owner                  |
|   |                      |                      |                                       | nmr                    |
|   |                      |                      |                                       | Solvent                |
|   |                      |                      |                                       | METHANOL-d4            |

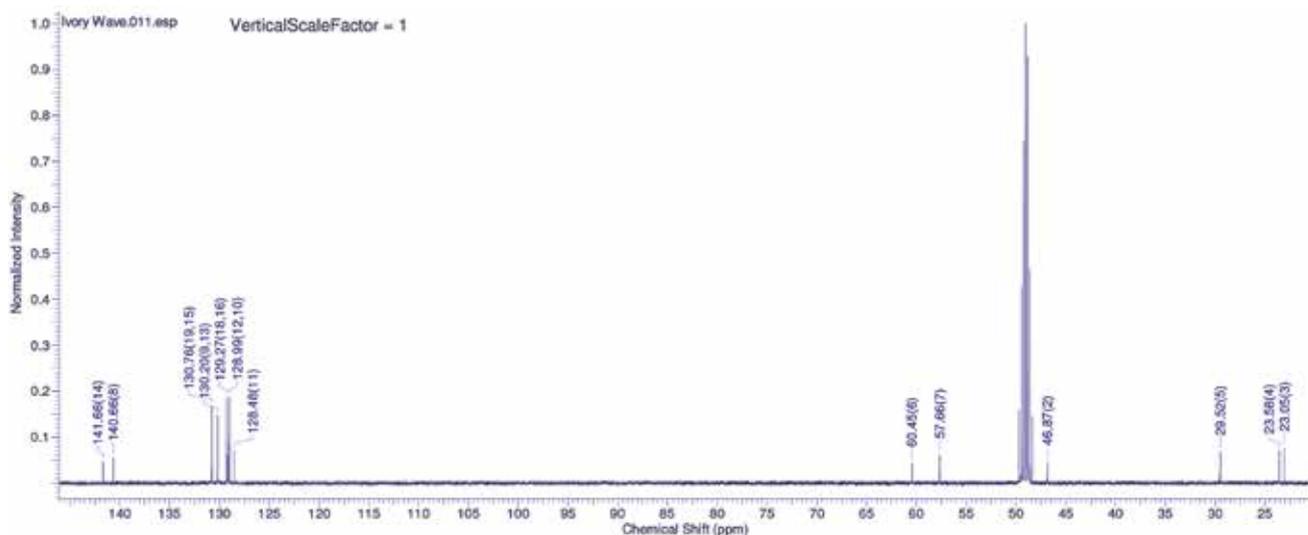
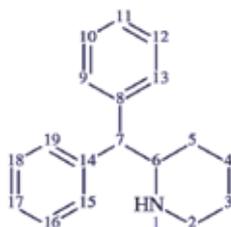
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = 7.13 - 7.59 (10H, m, M01), 4.09 - 4.23 (1H, m, H-6), 3.99 - 4.06 (1H, m, H-7), 3.34 (1H, br. s., M05), 2.95 - 3.11 (1H, m, H-2<>), 1.34 - 2.02 (6H, m, M06)





Fonte: Punto Focale Inglese.

| Formula                | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N | FW                   | 251.3660                              |                  |                      |                        |          |         |             |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------|------------------------|----------|---------|-------------|
| Acquisition Time (sec) | 1.3631                            | Comment              | 5 mm PABBO BB-1H-D Z-GRD Z106618/0245 | Date             | 27 Aug 2010 19:53:04 |                        |          |         |             |
| Date Stamp             | 27 Aug 2010 19:53:04              | File Name            | F:\Ivory Wave\11\fid                  | Frequency (MHz)  | 100.51               |                        |          |         |             |
| Nucleus                | 13C                               | Number of Transients | 256                                   | Origin           | spect                | Original Points Count  | 32768    | Owner   | nmr         |
| Points Count           | 32768                             | Pulse Sequence       | zgpg30                                | Receiver Gain    | 2050.00              | SW(cyclical) (Hz)      | 24038.46 | Solvent | METHANOL-d4 |
| Spectrum Offset (Hz)   | 10194.3936                        | Spectrum Type        | STANDARD                              | Sweep Width (Hz) | 24037.73             | Temperature (degree C) | 24.300   |         |             |



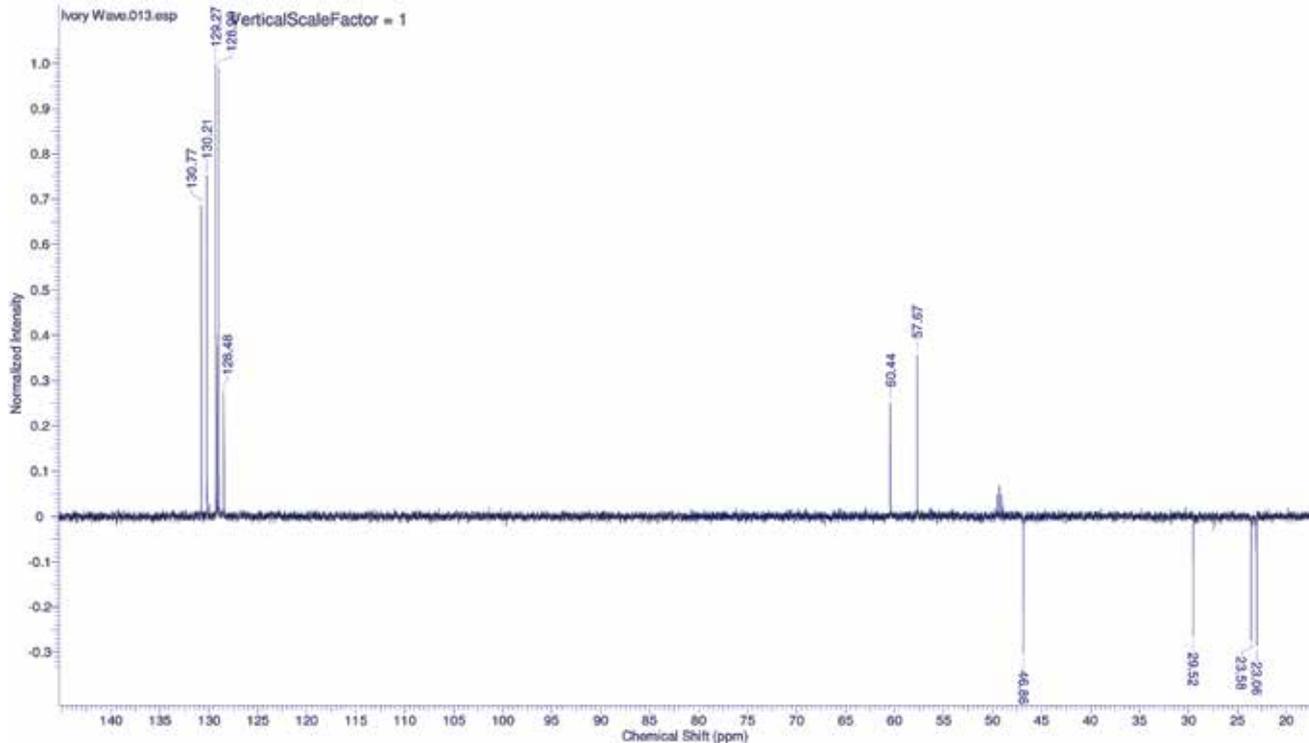
Fonte: Punto Focale Inglese.



This report was created by ACD-NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

13/09/2010 13:05:45

| Acquisition Time (sec) | 1.3631               | Comment              | 5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0245 | Date                   | 27 Aug 2010 11:29:20 |
|------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------------|----------------------|
| Date Stamp             | 27 Aug 2010 11:29:20 | File Name            | F:\Ivory Wave\13fid                   | Frequency (MHz)        | 100.51               |
| Nucleus                | <sup>13</sup> C      | Number of Transients | 256                                   | Origin                 | spect                |
| Points Count           | 32768                | Pulse Sequence       | gpcr135                               | Original Points Count  | 32768                |
| Spectrum Offset (Hz)   | 10194.3936           | Receiver Gain        | 2050.00                               | SW (cycles) (Hz)       | 24038.45             |
|                        |                      | Spectrum Type        | DEPT135                               | Solvent                | METHANOL-d4          |
|                        |                      | Sweep Width (Hz)     | 24037.73                              | Temperature (degree C) | 23.500               |



Fonte: Punto Focale Inglese.

## Informazioni da Internet

In un forum di consumatori di sostanze stupefacenti viene riportato che il desossipipradrolo è una molecola sintetizzata conosciuta in rete con il soprannome di "24 hours coffe" per la durata dei suoi effetti o "the Devil" per la sua potenza. È uno stimolante spesso paragonato erroneamente al Ritalin o Adderall e a differenza di questi farmaci, molti utenti riportano effetti imprevedibili dovuti principalmente alla difficoltà di "gestione" dei dosaggi <http://www.psychonaut.com/sintetici/41171-2dpmp-desoxyipradrol.html>; <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=125430>; <http://www.psychonaut.com/sintetici/39202-2-dpmp-desoxyipradrol.html> (ultimo accesso, 5 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://importer.tradekey.com/desoxyipradrol-importer.html> (ultimo accesso 6 agosto 2013).

## Stato legale

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

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Finlandia, Ungheria, Portogallo, Svezia e Regno Unito. Non risulta posta sotto controllo in Lituania. Il suo analogo pipradrolo è incluso in Schedule IV della UN 1971 Convention, ed è una sostanza inserita in Classe C nel Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, 2-DPMP. 2013

## Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagini relative al prodotto "Ivory Wave" pervenuti al Forensic Science Service Ltd. del Regno Unito e risultato contenere la molecola Desossipiradolo (Fonte: Punto Focale Inglese, 2013).

## Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, 2-DPMP. 2013
- Pub Med database.
- Tox Net database.
- Punto Focale Inglese.
- Herbert, JX. Reply to Second generation mephedrone. The confusing case of NRG-1, *BMJ* 2010; 341:c3564, 15 July 2010. [http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3564.long/reply#bmj\\_el\\_238830](http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3564.long/reply#bmj_el_238830)
- Ferris RM & Tang FL. Comparison of the effects of the isomers of amphetamine, methylphenidate and deoxypradol on the uptake of l-[3H]norepinephrine and [3H]dopamine by synaptic vesicles from rat whole brain, striatum and hypothalamus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979. 210(3):422-8.
- J. Tripod, E. Sury and K. Hoffmann. Kurze Mitteilungen. Zentralerregende Wirkung eines neuen Piperidinderivates. 1954. *Cellular and Molecular Life Sciences. Volume 10, Number 6, 261-262, DOI: 10.1007/BF02157398.*
- Wood D. M., Dargan P. I. Use and acute toxicity associated with the novel psychoactive substances diphenylprolinol (D2PM) and desoxypradol (2-DPMP). *Clinical Toxicology.* 2012. 50: 727-732.
- Schmitt KC, Zhen J, Kharkar P, Mishra M, Chen N, Dutta AK, Reith ME. Interaction of cocaine-, benztropine-, and GBR12909-like compounds with wild-type and mutant human dopamine transporters: molecular features that differentially determine antagonist-binding properties. *J Neurochem.* 2008 Nov;107(4):928-40. Epub 2008 Sep 11.
- Kriikku P., Wilhelm L., Rintatalo J., Hurme J., Kramer J., Ojanpera I. Prevalence and blood concentrations of desoxypradol (2-DPMP) in drivers suspected of driving under the influence of drugs and in post-mortem cases. *Forensic Sci. Int.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.12.021>.
- Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. 2-DPMP (desoxypradol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): A preliminary review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Dec 3;39(2):253-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.021. Epub 2012 Jun 9.
- TICTAC Communications Ltd. Attraverso il Punto Focale Inglese.

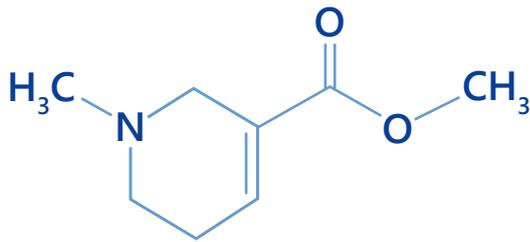


# Arecolina

## Nome

Arecolina; (Arecoline)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_8H_{13}NO_2$

## Numero CAS

63-75-2

## Nome IUPAC

methyl 1-methyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-5-carboxylate

## Altri nomi

methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate; N- Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylic acid, methyl ester; 1,2,5,6-Tetrahydro-1-methyl-3-pyridinecarboxylic acid methyl ester; 1,2,5,6-Tetrahydro-1-methylnicotinic acid, methyl ester; Methyl N-methyltetrahidronicotinate; 3-Pyridinecarboxylic acid, 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-, methyl ester

## Peso molecolare

155.194 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sull'arecolina:

L'arecolina è un alcaloide, prodotto naturale della noce Areca, frutto della palma Areca catechu. In alcune regioni asiatiche, la noce areca viene masticata insieme alle foglie di betel per ottenere effetti stimolanti.

*EMCDDA, EDND database, Arecoline, 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

L'arecolina ha azione agonista sui recettori della nicotina e dell'acetilcolina e produce effetti stimolanti e parasimpatomimetici (colinergici).

*Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Third Edition, Vol. 2, Eds. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Pharmaceutical Press, London, 2004.*

In uno studio sugli effetti dell'arecolina in gravidanza, in topi a cui era stata somministrata arecolina si evidenziava una riduzione degli embrioni impiantati e l'inibizione dell'espansione a blastociti dei trofoblasti. Queste osservazioni suggeriscono che l'arecolina è tossica nel topo.

*Liu ST, Young GC, Lee YC, Chang YF. A preliminary report on the toxicity of arecoline on early pregnancy in mice. Food Chem Toxicol. 2010 Oct 19.*

L'arecolina è un agente citotossico e genotossico; inoltre tra gli effetti tossici della noce areca si riporta l'associazione con cancro orale e faringeo. Nello studio si evidenzia che l'arecolina può indurre la morte apoptica delle cellule neuronali attraverso una attenuazione delle difese antiossidative e aumentando lo stress ossidativo.

*Shih YT, Chen PS, Wu CH, Tseng YT, Wu YC, Lo YC. Arecoline, a major alkaloid of the areca nut, causes neurotoxicity through enhancement of oxidative stress and suppression of the antioxidant protective system. Free Radic Biol Med. 2010 Nov 30;49(10):1471-9.*

L'arecolina contenuta nella noce betel, non si lega solo sui recettori muscarinici nel cervello ma esercita anche potenti effetti sul sistema nervoso periferico (SNP) inducendo tremore, arrossamento del volto, sudorazione, variazioni nella frequenza cardiaca e nella pressione sanguigna, salivazione, nausea e broncocostrizione.

*Roger J Sullivan et al. Revealing the paradox of drug reward in human evolution. Proc. R. Soc. B 7 June 2008 vol. 275 no. 1640 1231-1241.*

## Effetti

Vengono riportati effetti psicoattivi nel consumo del prodotto naturale, più specificatamente si riporta che gli effetti della noce areca sono leggeri, con una sensazione di capogiro di breve durata. Ci sono anche alcune forme che possono produrre effetti tossici.

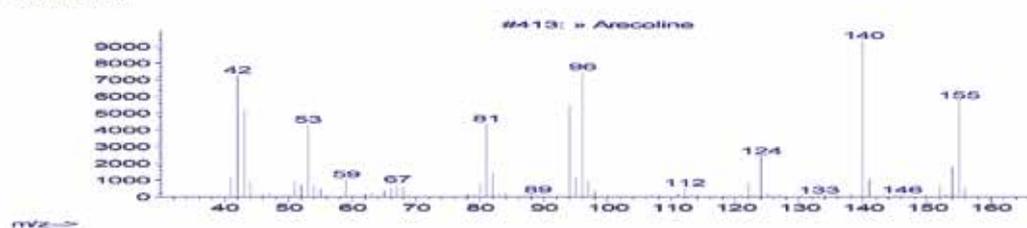
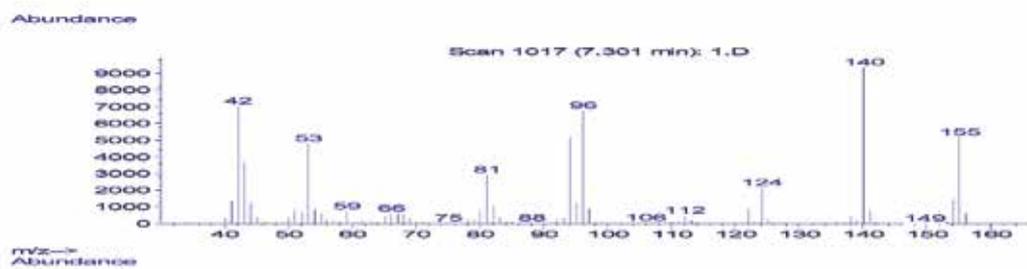
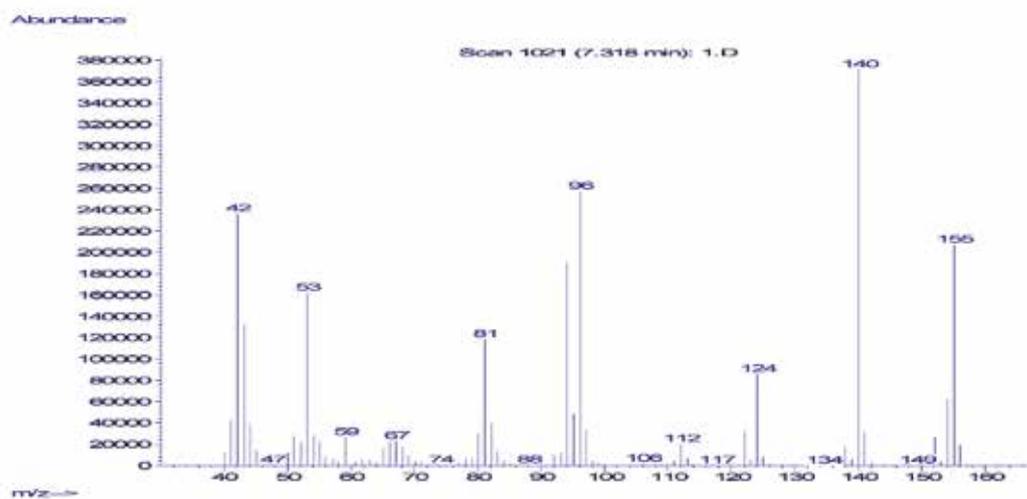
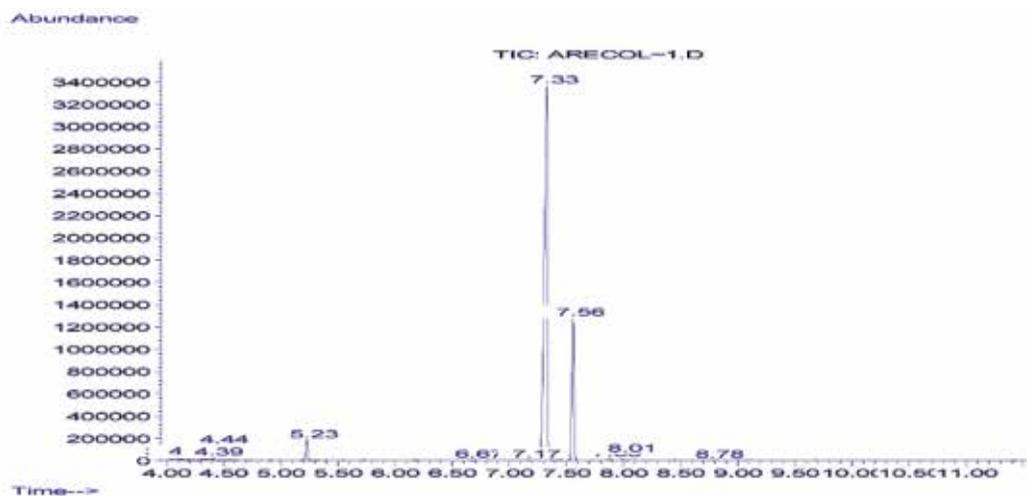
*Rätsch C. The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications. Ed. 2005.*

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola Arecolina

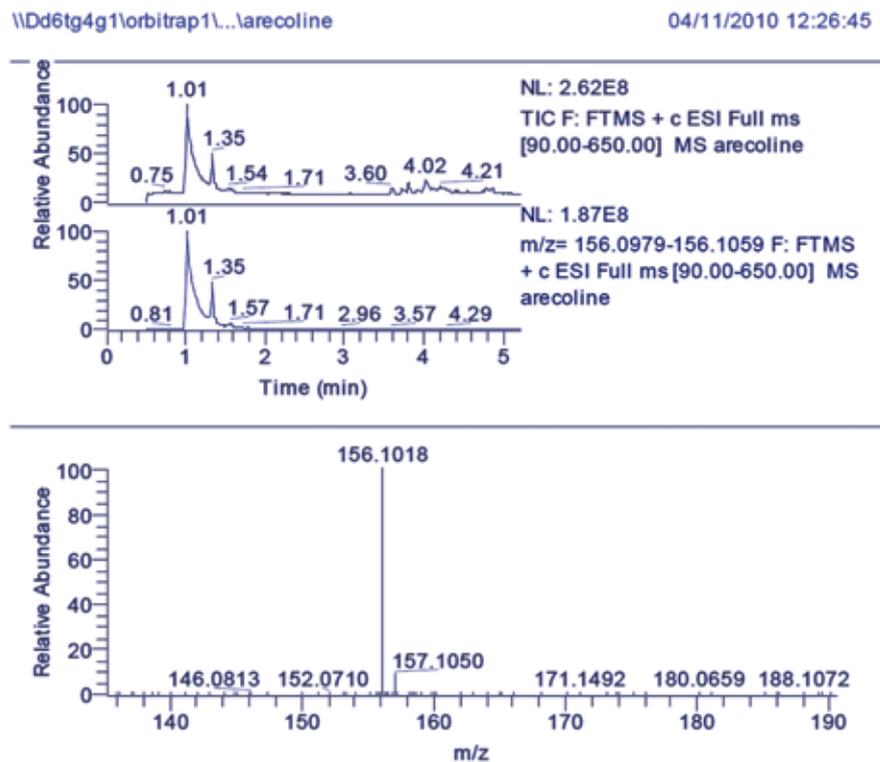
## Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta per l'arecolina, lo spettro EI GCMS prodotti da HFL Sport Science:



Fonte: HFL Sport Science Ltd.

Di seguito si riporta per l'arecolina, lo spettro LC MS in alta risoluzione:



Fonte: NBI, Forensic laboratori.

## Informazioni da Internet

Viene riportato che l'arecolina possiede anche un effetto veterinario lassativo; viene utilizzato come precursore nella sintesi di analoghi della cocaina (Gupta PC, Ray CS. Epidemiology of betel quid usage. Ann Acad Med Singapore (2004) 33(4 Suppl), 31-6; <http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/cocaine.analog.arecoline.html>, ultimo accesso 29 luglio 2013).

## Stato legale

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

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Portogallo.

EMCDDA, EDND database, Arecoline, 2013.

## Fonti e database consultati

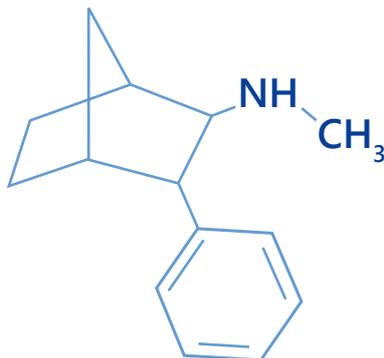
- EMCDDA, EDND database, Arecoline, 2013.
- Pub Med e Pub Chem database.
- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Third Edition, Vol. 2, Eds. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Pharmaceutical Press, London, 2004.
- Liu ST, Young GC, Lee YC, Chang YF. A preliminary report on the toxicity of arecoline on early pregnancy in mice. Food Chem Toxicol. 2010 Oct 19.
- Shih YT, Chen PS, Wu CH, Tseng YT, Wu YC, Lo YC. Arecoline, a major alkaloid of the areca nut, causes neurotoxicity through enhancement of oxidative stress and suppression of the antioxidant protective system. Free Radic Biol Med. 2010 Nov 30;49(10):1471-9.
- Roger J Sullivan et al. Revealing the paradox of drug reward in human evolution. Proc. R. Soc. B 7 June 2008 vol. 275 no. 1640 1231-1241.
- Rättsch C. The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications. Ed. 2005.
- HFL Sport Science Ltd.
- NBI, Forensic laboratori.

# Camfetamina

## Nome

Camfetamina; (Camfetamine)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{14}H_{19}N$

## Numero CAS

92499-19-9

## Nome IUPAC

N-methyl-3-phenylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

## Altri nomi

N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine;

Nome commerciale: Reactivan

## Peso molecolare

201.307 g/mol

## Aspetto

Solido incolore (camfetamina sale cloridrato)

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla camfetamina:

La camfetamina è l'analogo N-metilico della fencamfamina. La fencamfamina è uno stimolante del Sistema Nervoso Centrale in grado di inibire l'uptake della dopamina e di aumentare l'attività motoria. La molecola è stata sviluppata dall'azienda farmaceutica Merck nel 1960 con il nome di Reactivan® per il trattamento dell'affaticamento diurno, mancanza di concentrazione e letargia in individui con disturbi cronici.

*EMCDDA, EDND database, Camfetamine. 2013.*

La camfetamina risulta disponibile attraverso diversi rivenditori online di cosiddette 'legal highs'/'research chemicals'. Anche se è stata sviluppata come analettico da Merck nei primi anni '60, non è mai stata commercializzata.

*Kavanagh P, Angelov D, O'Brien J, Power JD, McDermott SD, Talbot B, Fox J, O'Donnell C, Christie R. The synthesis and characterization N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine (Camfetamine™). Drug Test Anal. 2013 Apr;5(4):247-53. doi: 10.1002/dta.411. Epub 2012 Feb 28.*

Nei forum dei consumatori viene riportato che la camfetamina è consumata prevalentemente per via orale, in quanto lo sniffing produce irritazione. E' anche assunta per via rettale. Vengono riportate dosi che vanno dai 40 ai 100 mg. Gli utenti segnalano che è molto meno potente delle amfetamine. Gli effetti si manifestano dopo circa 50 minuti dall'assunzione e persistono per circa 4 ore.

*EMCDDA, EDND database, Camfetamine. 2011.*

## | Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola Camfetamina.

## | Effetti

Anche se dalla letteratura scientifica sono disponibili poche informazioni sulla camfetamina, ci si aspetta che i suoi effetti possano essere simili a quelli prodotti dalla fencamfamina dato che le due molecole si differenziano esclusivamente nella sostituzione sull'atomo di azoto. Inoltre la camfetamina è potenzialmente meno lipofila (Kavanagh) della fencamfamina, e può quindi avere una ridotta permeabilità a livello della barriera ematoencefalica.

*a) EMCDDA, EDND database, Camfetamine. 2011;*

*b) Kavanagh P, Angelov D, O'Brien J, Power JD, McDermott SD, Talbot B, Fox J, O'Donnell C, Christie R. The synthesis and characterization N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine (Camfetamine™). Drug Test Anal. 2013 Apr;5(4):247-53. doi: 10.1002/dta.411. Epub 2012 Feb 28.*

Le analogie strutturali tra camfetamina e fencamfamina fanno supporre che la camfetamina possa sviluppare potenziale di abuso e dipendenza in modo analogo a quanto osservato per la fencamfamina. Per quest'ultima molecola è stato riportato che può avere potenziale di abuso analogo a quello della cocaina.

*Kavanagh P, Angelov D, O'Brien J, Power JD, McDermott SD, Talbot B, Fox J, O'Donnell C, Christie R. The synthesis and characterization N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine (Camfetamine™). Drug Test Anal. 2013 Apr;5(4):247-53. doi: 10.1002/dta.411. Epub 2012 Feb 28 (e riferimenti bibliografici in esso contenuti).*

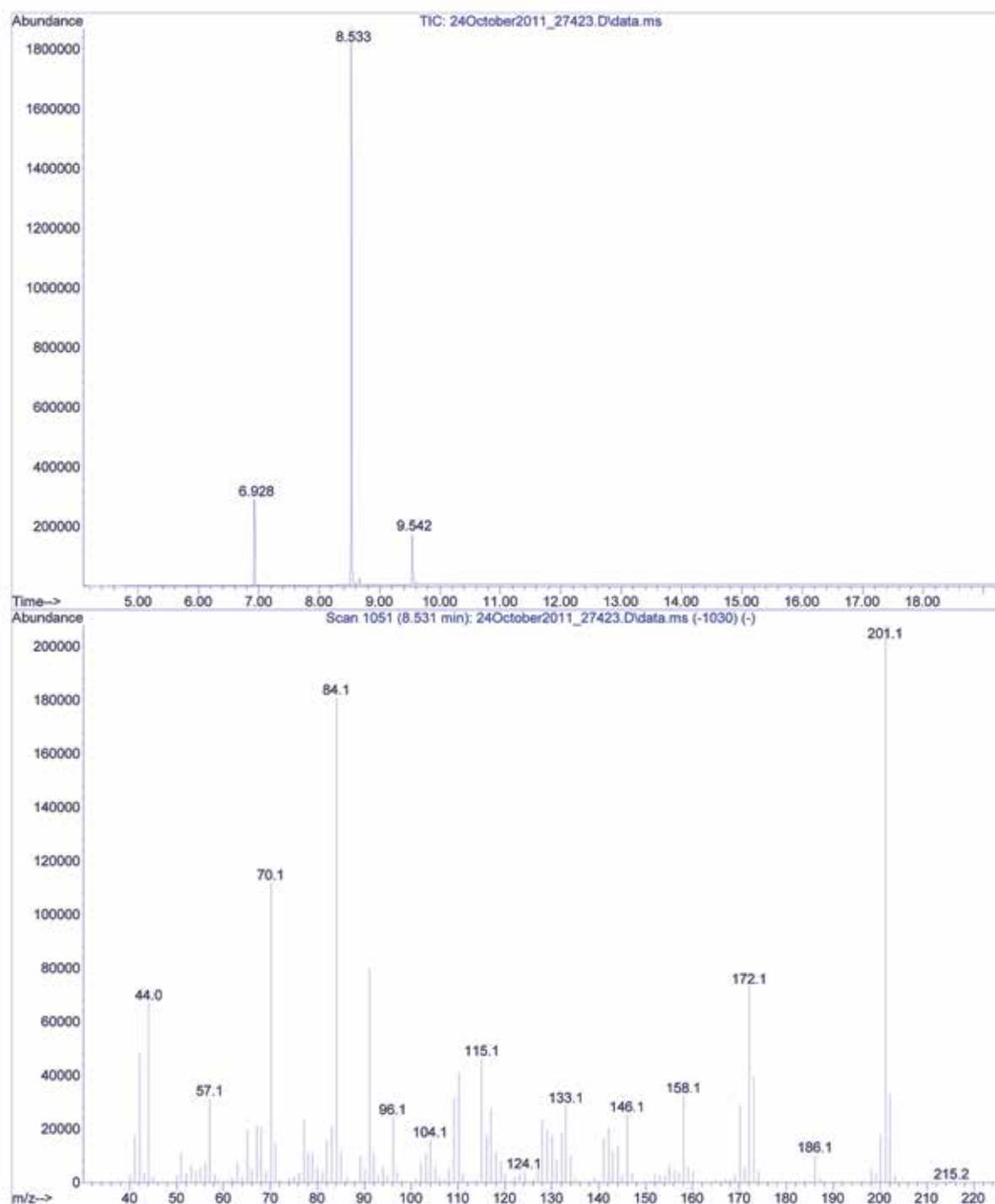
## | Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola Camfetamina.

## Caratterizzazione analitica

La TICTAC Communications della St George's Hospital Medical School, in collaborazione con la HFL Sport Science (LGC), ha identificato la camfetamina in una polvere non meglio specificata, acquistata presso un sito di vendita di reagenti per la ricerca. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola ottenuti in GCMS:

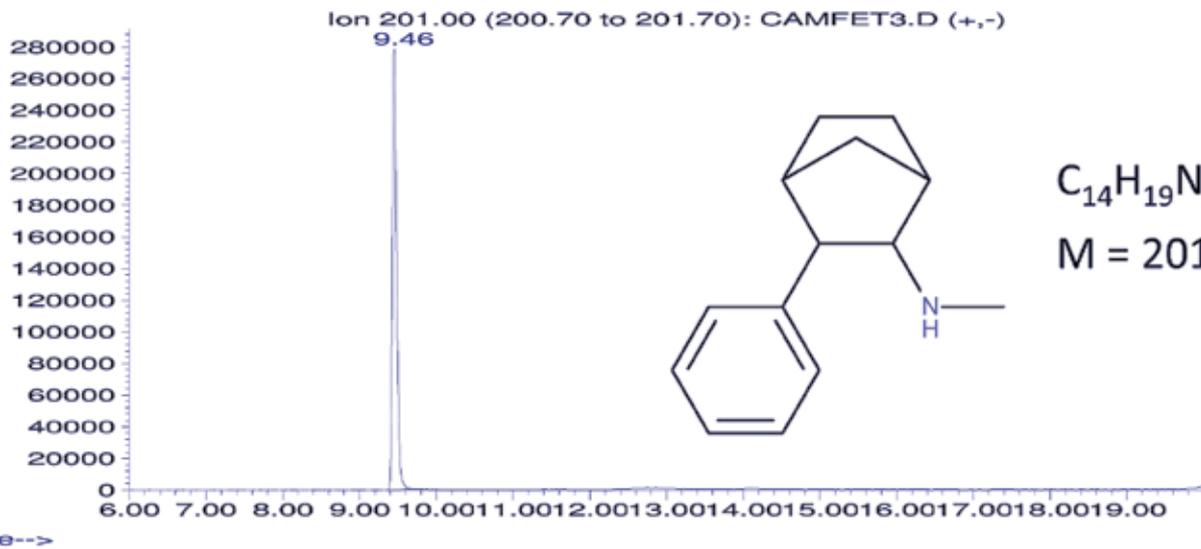
File :C:\msdchem\1\data\Tablet ID\24October2011\_27423.D  
Operator :  
Acquired : 24 Oct 2011 14:17 using AcqMethod TABLET\_ID.M  
Instrument : GCMS  
Sample Name: 27423  
Misc Info : Camfetamine  
Vial Number: 4



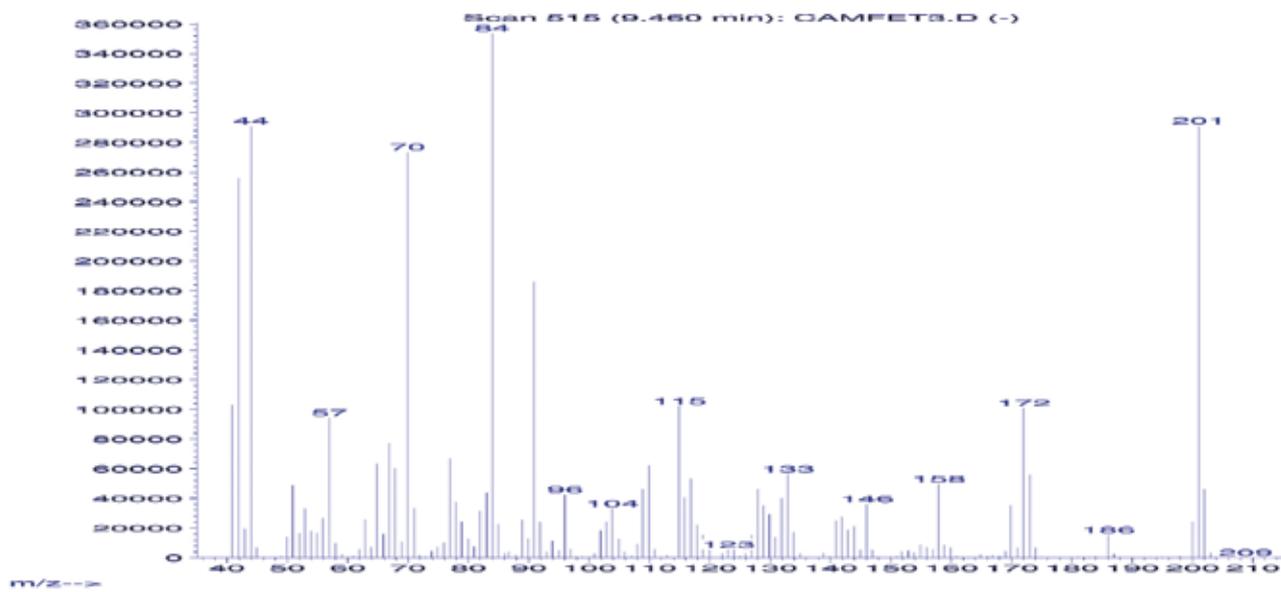
Fonte: TICTAC Communications, St George's Hospital Medical School e HFL Sport Science (LGC) attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito si riportano i dati MS prodotti dall'Irish Trinity Centre for Health Sciences of St James's Hospital che ha sintetizzato pochi milligrammi della sostanza:

Abundance

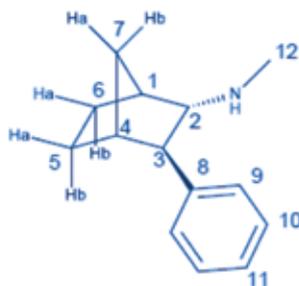


Abundance



Fonte: Irish Trinity Centre for Health Sciences of St James's Hospital.

Di seguito viene riportata la caratterizzazione  $^1\text{H-NMR}$  della camfetamina (sale cloridrato e base libera):



| Position | Hydrochloride salt ( $d_6$ DMSO) |        |              |        | Free base ( $\text{CDCl}_3$ )   |       |              |             |
|----------|----------------------------------|--------|--------------|--------|---|-------|--------------|-------------|
|          | $^1\text{H}$ (ppm)               | No. H  | Multiplicity | J (Hz) | $^1\text{H}$ (ppm)  | No. H | Multiplicity | J (Hz)      |
| 1        | 2.14-2.17                        | 1      | m            | -      | 2.46  | 1     | m            | -           |
| 2        | 3.64-3.68                        | 1      | dd           | 5, 5   | 3.07  | 1     | ddd          | 5, 5, 2     |
| 3        | 2.77                             | 1      | dd           | 5, 2   | 2.18  | 1     | dd           | 5, 2        |
| 4        | 2.64-2.69                        | 1      | m            | -      | 2.30  | 1     | m            | -           |
| 5        | 1.60-1.67                        | 2      | m            | -      | 1.71-1.83 (m, 2 H, one H from H-6 and H-7b),<br>1.59-1.70 (m, 1H, one H from H-5) and 1.41-1.51 (m, 2 H, one H each from H-5 and H-6) |       |              |             |
| 6        | 1.49-1.57 and 1.78-1.85          | each 1 | 2 x m        | -      |   |       |              |             |
| 7a       | 1.33                             | 1      | d            | 9      | 1.37  | 1     | dddd         | 10, 2, 2, 2 |
| 7b       | 1.73                             | 1      | d            | 9      | See above   |       |              |             |
| 8        | -                                | -      | -            | -      | -   | -     | -            | -           |
| 9        | 7.33-7.38                        | 4      | m            | -      | 7.28-7.36   | 4     | m            | -           |
| 10       | 7.38                             | -      | -            | -      | -   | -     | -            | -           |
| 11       | 7.22-7.27                        | 1      | m            | -      | 7.19.7.24   | 1     | m            | -           |
| 12       | 2.41                             | 3      | s            | -      | 2.36  | 3     | s            | -           |

Fonte: Kavanagh P, Angelov D, O'Brien J, Power JD, McDermott SD, Talbot B, Fox J, O'Donnell C, Christie R. The synthesis and characterization N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine (Camfetamine™). *Drug Test Anal.* 2013 Apr;5(4):247-53. doi: 10.1002/dta.411. Epub 2012 Feb 28., 2011 Irish Trinity Centre for Health Sciences of St James's Hospital.

Di seguito viene riportata la caratterizzazione  $^{13}\text{C-NMR}$  della camfetamina (sale cloridrato e base libera):

| Position | Hydrochloride salt ( $d_6$ DMSO) | Free base ( $\text{CDCl}_3$ ) |
|----------|----------------------------------|-------------------------------|
|          | $^{13}\text{C}$ (ppm)            | $^{13}\text{C}$ (ppm)         |
| 1        | 38.73                            | 39.29                         |
| 2        | 65.80                            | 70.24                         |
| 3        | 51.07                            | 55.92                         |
| 4        | 45.70                            | 44.12                         |
| 5        | 30.03                            | 31.96                         |
| 6        | 21.01                            | 20.21                         |
| 7        | 35.72                            | 36.29                         |
| 8        | 143.62                           | 146.20                        |
| 9        | 128.86                           | 128.38                        |
| 10       | 127.57                           | 127.05                        |
| 11       | 126.79                           | 125.84                        |
| 12       | 32.35                            | 35.27                         |

Fonte: Kavanagh P, Angelov D, O'Brien J, Power JD, McDermott SD, Talbot B, Fox J, O'Donnell C, Christie R. The synthesis and characterization N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine (Camfetamine™). *Drug Test Anal.* 2013 Apr;5(4):247-53. doi: 10.1002/dta.411. Epub 2012 Feb 28.

## Informazioni da Internet

Presso il sito Drugs-Forum un utente indica le dosi di assunzione della molecola camfetamina: 50-100 mg (soglia), 100-150 mg (normale), 200-250 mg (pesante). Sempre sullo stesso forum, un altro utente indica quali effetti sono correlati ad un'assunzione di 150 mg di camfetamina per via orale: sensazioni simili a quelle correlate all'amfetamina, con un picco degli effetti dopo un'ora e durata di 4-5 ore. Viene riportata tachicardia, accompagnata da effetti collaterali quali pesantezza, vuoto allo stomaco, sensazione di nausea, ansia (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=166410>, ultimo accesso 29 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito [https://researchchemicals.net/it/camfetamine.html?\\_\\_store=it](https://researchchemicals.net/it/camfetamine.html?__store=it) (ultimo accesso 28 agosto 2013).

## Stato legale

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

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria e Portogallo. Risulta non essere posta sotto controllo nel Regno Unito.

*EMCDDA, EDND database, Camfetamine. 2013*

## Fonti e database consultati

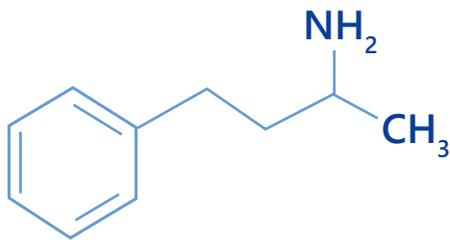
- *EMCDDA, EDND database, Camfetamine. 2013.*
- *Pub Med database.*
- *Kavanagh P, Angelov D, O'Brien J, Power JD, McDermott SD, Talbot B, Fox J, O'Donnell C, Christie R. The synthesis and characterization N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine (Camfetamine™). Drug Test Anal. 2013 Apr;5(4):247-53. doi: 10.1002/dta.411. Epub 2012 Feb 28.*
- *TICTAC Communications, St George's Hospital Medical School e HFL Sport Science (LGC) attraverso il Punto Focale del Regno Unito.*
- *Irish Trinity Centre for Health Sciences of St James's Hospital.*

# 3-Amino-1-fenil-butano

## Nome

3-amino-1-fenil-butano; (3-amino-1-phenyl-butane)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N

## Numero CAS

22374-89-6 / 73839-93-7 (sale cloridrato)

## Nome IUPAC

4-phenylbutan-2-amine

## Altri nomi

1-methyl-3-phenylpropylamine; homoamphetamine; 1-phenyl-3-amino-butan;  $\alpha$ -Methyl phenethylamine;  $\alpha$ -Methylbenzenepropanamine;  $\alpha$ -methyl- $\gamma$ -phenyl-n-propylamin; 3-APB

## Peso molecolare

149.233 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sul 3-amino-1-fenil-butano:

Il 3-amino-1-fenil-butano è strutturalmente correlato alle amfetamine, anche se non appartiene strettamente alla famiglia chimica delle fenetilamine.

Si tratta di un metabolita e un precursore del labetalolo, un'antagonista alfa/beta adrenergico usato per trattare l'ipertensione e l'angina pectoris, e la cui teratogenicità è stata studiata negli animali. E' una molecola compresa nella lista delle sostanze dopanti. Il 3-amino-1-fenil-butano è il precursore principale della sintesi del labetalolo (N-alchilazione con l'alfa-bromochetone adeguatamente sostituito).

*EMCDDA, EDND database, 3-amino-1-phenyl-butane. 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

Viene riportata una dose letale LD50 su topo pari a 100mg/kg (somministrazione parenterale); una LD > 600mg/kg (orale) su ratto e una dose letale minima su ratto (Lethal Dose Low o LDLo) pari a 100mg/kg (somministrazione intraperitoneale).

*Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fuer Experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Vol. 195, Pg. 647, 1940.*

## Effetti

Nelle fenilachilamine, per l'attività ottimale, l'atomo di azoto deve essere separato dall'anello fenile da due atomi di carbonio; nel 3-amino-1-fenil-butano, il gruppo aminico è più distante (tre atomi di carbonio) dal gruppo fenile. Anche se alcuni studi suggeriscono che l'1-fenil-3-butanamino è inattivo come stimolante dopo somministrazione intraperitoneale nel topo [van der Schoot et al, 1962; Biel e Bopp, 1978], secondo altri studi [Barger e Dale 1910/11, Fellows e Bernheim, 1950], la sostanza è probabile che abbia un'attività simpaticomimetica ma ad una potenza inferiore rispetto alle amfetamine, ovvero che presenti attività a dosi più alte.

*EMCDDA, EDND database, 3-amino-1-phenyl-butane. 2013.*

In uno studio del 1950 sulle arilalchilamine, è stato osservato che la somministrazione su modello animale di diversi derivati del 3-amino-1-fenilbutano e del 4-amino-1-fenilpentano aveva prodotto un danno a livello del Sistema Nervoso Centrale evidenziato istopatologicamente. Questi agenti hanno anche mostrato un significativo effetto inibitorio sull'ammina ossidasi.

*Fellows E. J. and Bernheim F., The Effect of a Number of Aralkylamines on the Oxidation of Tyramine by Amine Oxidase, JPET September 1950 vol. 100 no. 1 94-99*

## Metabolismo

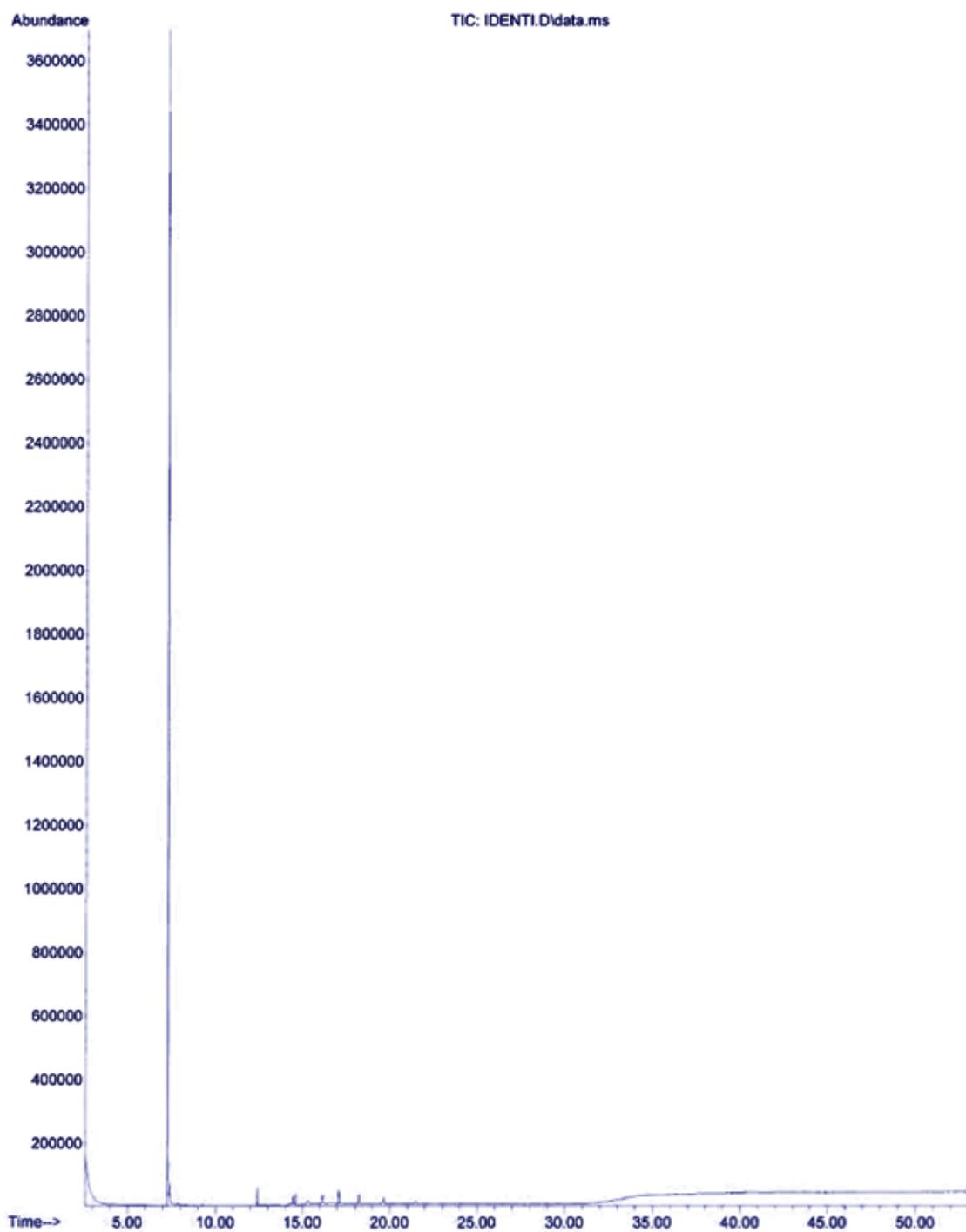
In uno studio su modello animale, dopo somministrazione di labetalolo a pecore durante il periodo di gestazione, sono stati osservati significativi effetti metabolici nella madre e nel feto. Un ulteriore studio ha evidenziato che l'effetto del labetalolo sul feto è caratterizzato da una grave acidosi lattica. Inoltre il derivato glucuronidato del labetalolo è stato trovato nel liquido amniotico a una concentrazione fino a 20 volte superiore a quella di farmaco libero mentre il metabolita ossidativo, il 3-ammino-1-fenil-butano, non è stato rilevato nel plasma o nei campioni di liquido amniotico.

*Yeleswaram K, Rurak DW, Kwan E, Hall C, Doroudian A, Wright MR, Abbott FS, Axelson JE. Transplacental and nonplacental clearances, metabolism and pharmacodynamics of labetalol in the fetal lamb after direct intravenous administration. J Pharmacol Exp Ther. 1993 Oct;267(1):425-31.*

## | Caratterizzazione analitica

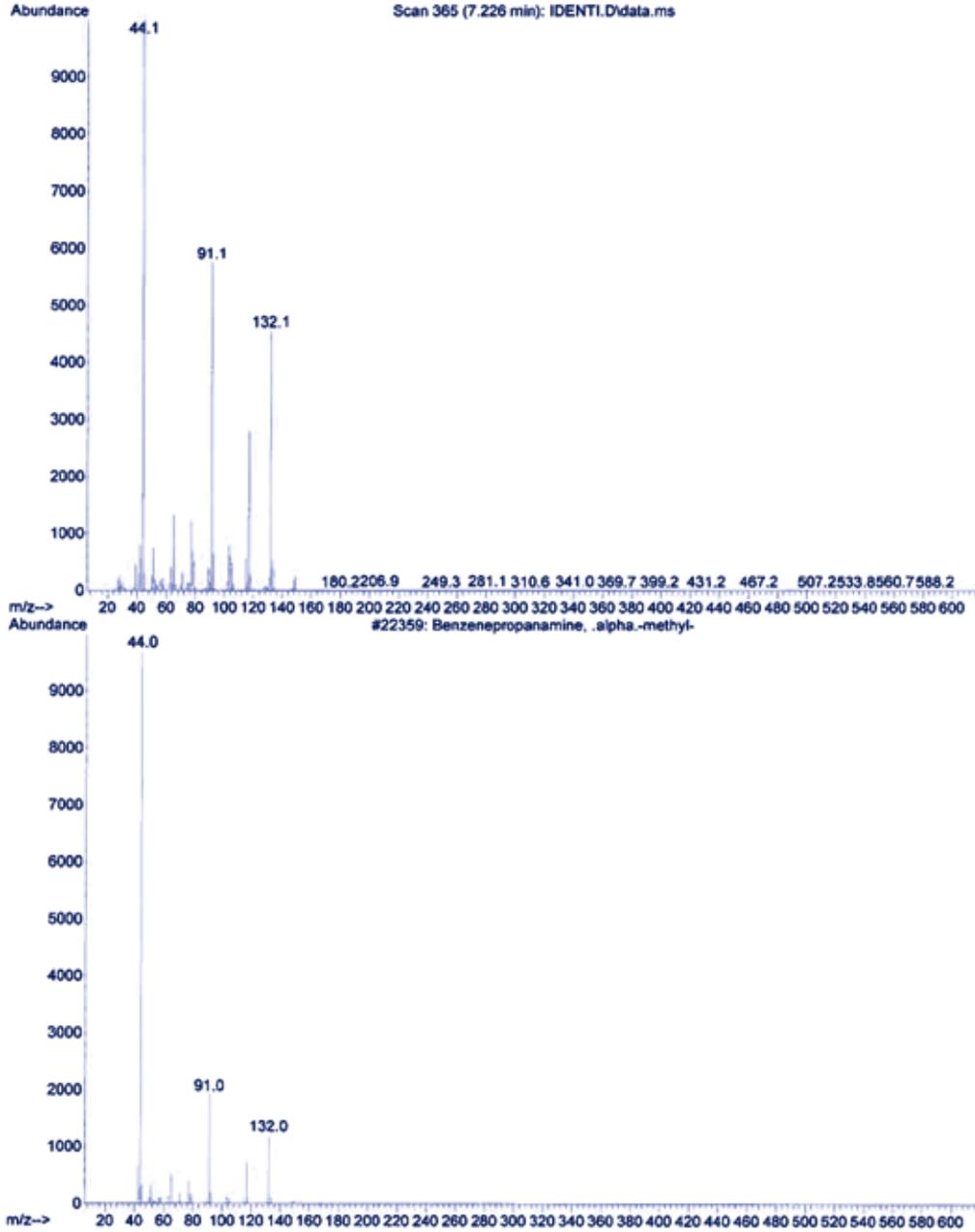
Di seguito vengono riportati il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuti in GCMS per il 3-amino-1-fenilbutano:

File :C:\msdchem\1\DATA\2011\vad003\IDENTI.D  
Operator :  
Acquired : 21 Nov 2011 9:52 using AcqMethod screedr.M  
Instrument : GC1  
Sample Name:  
Misc Info :  
Vial Number: 25



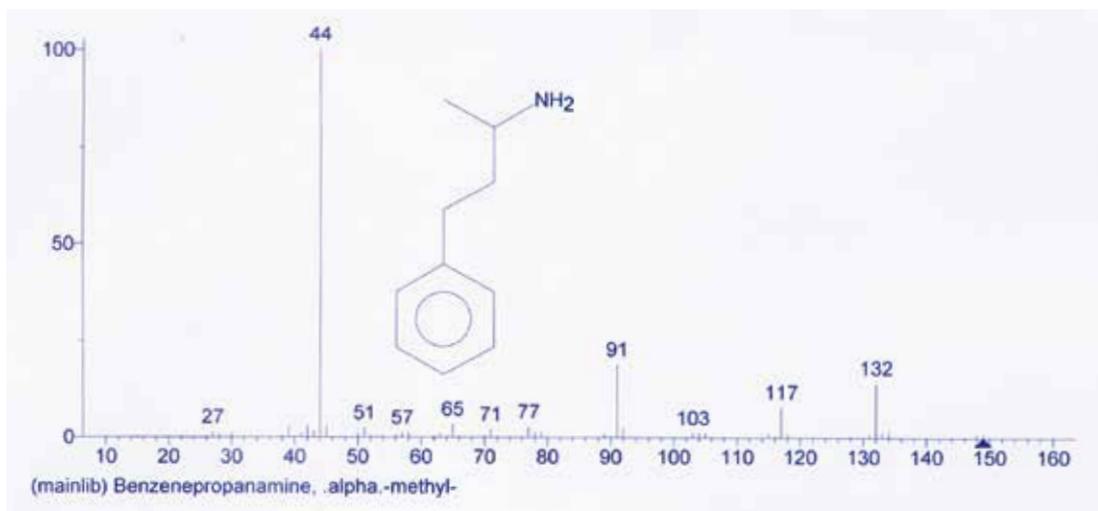


File :C:\msdchem\1\DATA\2011\vad003\IDENTI.D  
Operator :  
Acquired : 21 Nov 2011 9:52 using AcqMethod screedr.M  
Instrument : GC1  
Sample Name:  
Misc Info :  
Vial Number: 25



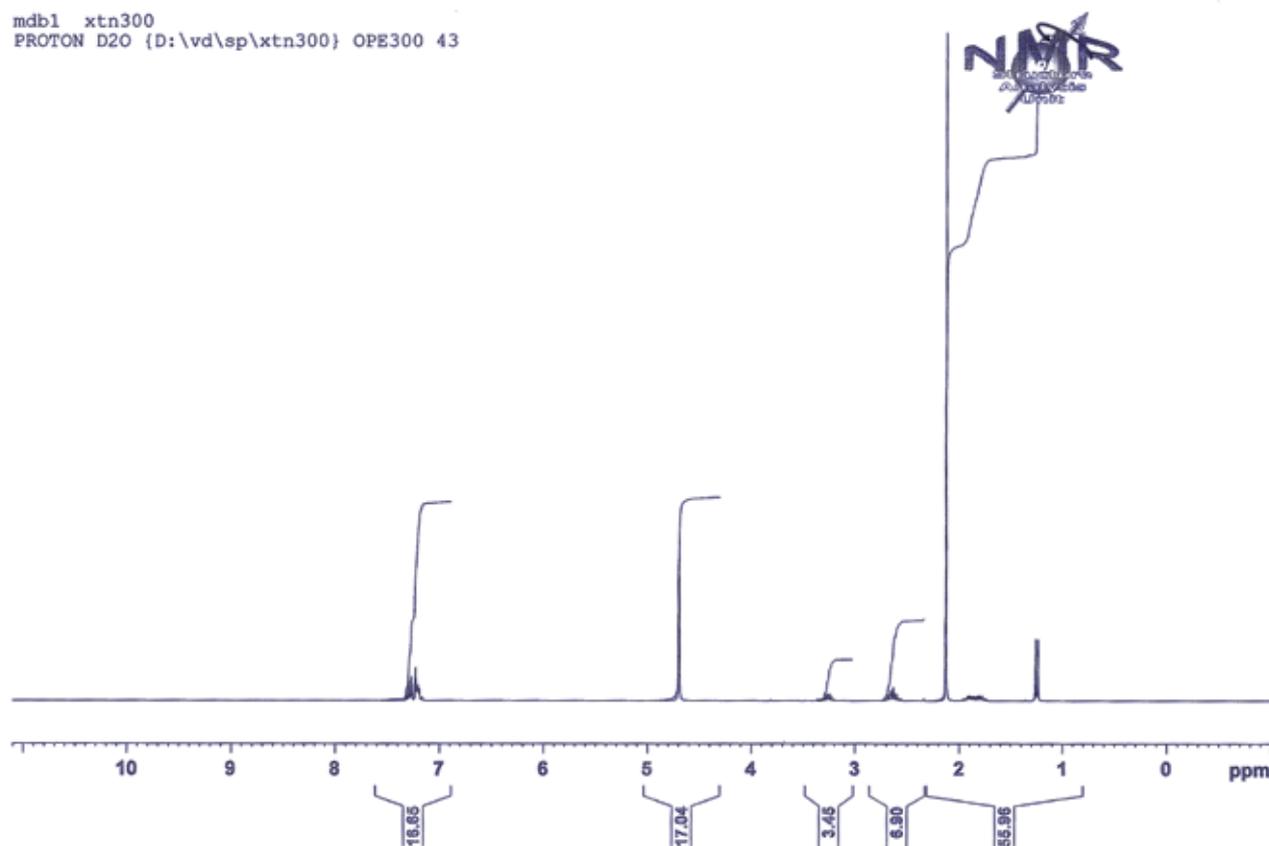
Fonte: Punto Focale Belga.

Di seguito viene riportato uno spettro di massa della molecola da libreria:



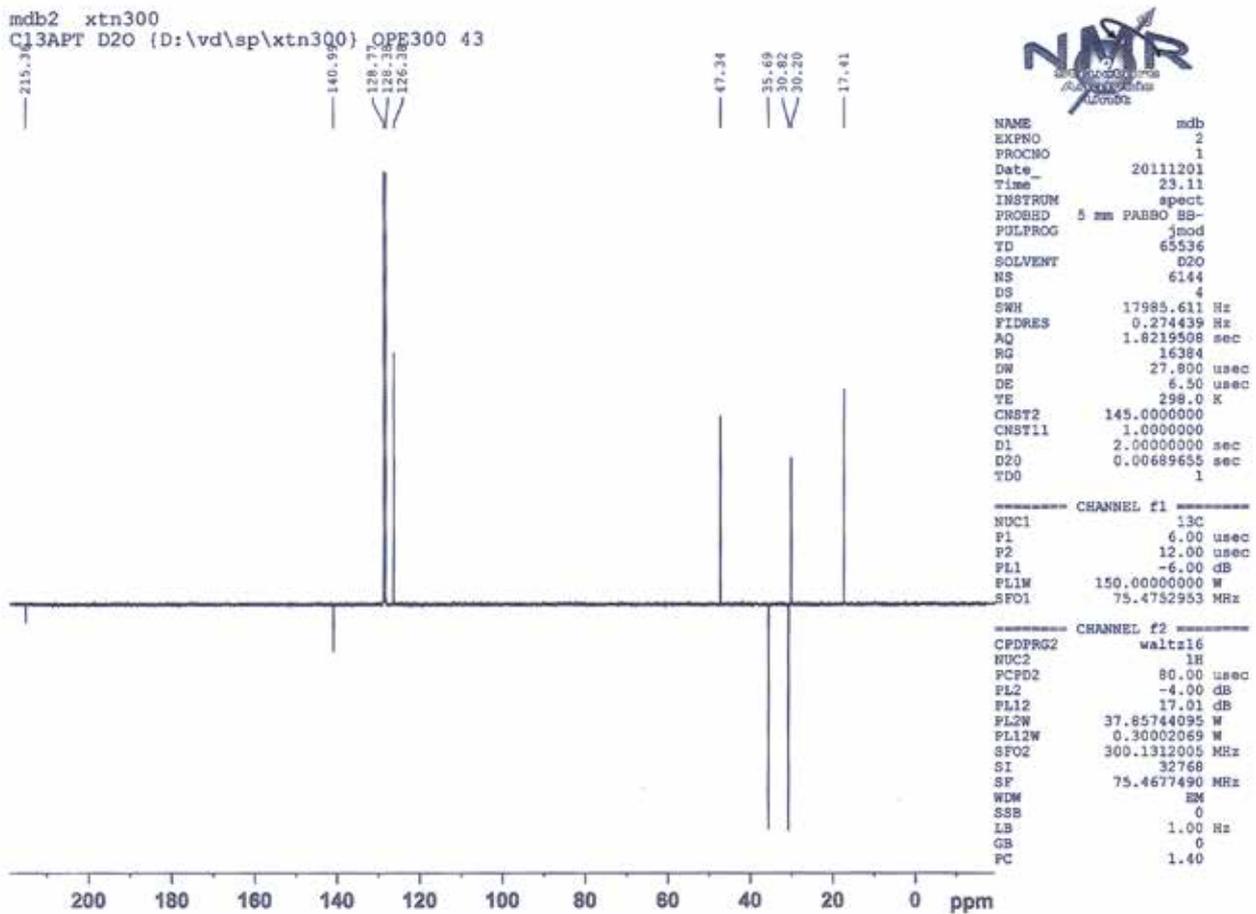
Fonte: Punto Focale Polacco.

Di seguito viene riportato lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  della molecola 3-amino-1-fenil butano:



Fonte: Punto Focale Belga.

Di seguito viene riportato lo spettro  $^{13}\text{C}$ -NMR della molecola 3-amino-1-fenil-butano:



Fonte: Punto Focale Belga.

E' stato sviluppato un test sensibile e selettivo per l'identificazione e la quantificazione di 3-amino-1-fenil butano (3-APB) quale metabolita del labetalolo nei liquidi biologici di ovini, mediante rivelazione selettiva gascromatografica con spettrometria di massa a impatto elettronico. I campioni sono stati estratti con n-esano, derivatizzati con anidride eptafluorobutirrica e cromatografati su una colonna capillare in silice fusa. Uno spettro EI positivo è stato ottenuto utilizzando un rivelatore selettivo di massa. L'identificazione del metabolita 3-APB è stato realizzato utilizzando uno standard; la quantificazione è stata eseguita monitorando specifici ioni a  $m/z$  345 ( $M^+$ ) e 132. L'applicazione del test è stata utilizzata per lo studio della farmacocinetica, farmacodinamica del labetalolo negli ovini. Il metabolita è stato rilevato nei campioni di urine e nella bile ottenuti da pecore adulte non gravide a seguito della somministrazione di labetalolo. L'importo cumulativo di 3-APB escreto nelle urine nelle 24 ore è risultato essere 71,55 microgrammi a seguito di una dose di 100 mg di labetalolo. E' stata inoltre riscontrata escrezione biliare, glucuronidazione e solfatazione di 3-APB.

Yeleswaram K, Rurak DW, Kwan E, Hall C, Abbott FS, Axelson JE. Identification and quantitation of an oxidative metabolite of labetalol in sheep: pharmacokinetic and metabolic implications. *Biol Mass Spectrom.* 1992 Nov;21(11):534-40.

Le 1-fenil-3-butanamine N-sostituite sono state preparate dall'1-fenil-3-butanone (benzilacetone) tramite amminazione riduttiva. Le 3-butanamine sono omologhe delle amfetamine. Le 3-butanamine N-sostituite sono state separate tramite cromatografia liquida in fase inversa, con una fase mobile acida (pH 3) e una fase stazionaria di fenil-silice. Gli spettri di massa (EI) delle 3-butanamine mostrano il caratteristico picco di base dell'immina e sono identici a quelli delle amfetamine N-sostituite rendendo queste due serie di composti, molto simili tra loro alla frammentazione EI.

Noggle Jr.F. T. et al., *Liquid Chromatographic and Mass Spectral Analysis of 1-Phenyl-2-Butanamines: Homologues of the Amphetamines*, *Journal of Liquid Chromatography* Volume 14, Issue 7, 1991

Il farmaco labetalolo ha due centri asimmetrici ed è utilizzato in terapia come miscela dei quattro stereoisomeri. Il metabolita APB ha un centro asimmetrico. Lo studio riporta un metodo in gas cromatografia/spettrometria di massa enantiospecifica per l'APB nelle urine. Dopo aver aggiunto lo standard interno 1-metil-2-fenossietilamina e alcalinizzato, i campioni di urina sono stati estratti con etere. Gli estratti sono stati derivatizzati con un ausiliare chirale. Il metodo è stato utilizzato per l'analisi dei campioni di urina di un paziente in terapia con labetalolo. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori studi per chiarire il metabolismo ossidativo del labetalolo e la sua stereochemica.

Zirrolli JA. Stereospecific gas chromatographic/mass spectrometric assay of the chiral labetalol metabolite 3-amino-1-phenylbutane. *Biol Mass Spectrom*, Volume 20, Issue 12, 1991 Dec.

Viene riportato un metodo in cromatografia liquida e in elettroforesi capillare per l'identificazione di amfetamine, metamfetamine e analoghi oltre all'1-fenil-3-butanamina in campioni provenienti dal circuito illegale.

Di Pietra AM, Gotti R, Del Borrello E, Pomponio R, Cavrini V. Analysis of amphetamine and congeners in illicit samples by liquid chromatography and capillary electrophoresis. *J Anal Toxicol*. 2001 Mar;25(2):99-105.

## Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola 3-amino-1fenil-butano.

## Stato legale

In Italia la molecola 3-Amino-1-fenil-butano non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

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

EMCDDA, EDND database, 3-Amino-1-phenyl-butane. 2013.

## Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, 3-Amino-1-phenyl-butane. 2013.
- Pub Med e Pub Chem database.
- Fellows E. J. and Bernheim F., *The Effect of a Number of Aralkylamines on the Oxidation of Tyramine by Amine Oxidase*, JPET September 1950 vol. 100 no. 1 94-99.
- Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fuer Experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. 195, Pg. 647, 1940.
- Punto Focale Belga.
- Punto Focale Polacco.
- Yeleswaram K, Rurak DW, Kwan E, Hall C, Doroudian A, Wright MR, Abbott FS, Axelson JE. Transplacental and nonplacental clearances, metabolism and pharmacodynamics of labetalol in the fetal lamb after direct intravenous administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Oct;267(1):425-31.
- Yeleswaram K, Rurak DW, Kwan E, Hall C, Abbott FS, Axelson JE. Identification and quantitation of an oxidative metabolite of labetalol in sheep: pharmacokinetic and metabolic implications. *Biol Mass Spectrom*. 1992 Nov;21(11):534-40.
- Noggle Jr.F. T. et al., *Liquid Chromatographic and Mass Spectral Analysis of 1-Phenyl-2-Butanamines: Homologues of the Amphetamines*, Journal of Liquid Chromatography Volume 14, Issue 7, 1991.
- Zirrolli JA. Stereospecific gas chromatographic/mass spectrometric assay of the chiral labetalol metabolite 3-amino-1-phenylbutane. *Biol Mass Spectrom*, Volume 20, Issue 12, 1991 Dec.
- Di Pietra AM, Gotti R, Del Borrello E, Pomponio R, Cavrini V. Analysis of amphetamine and congeners in illicit samples by liquid chromatography and capillary electrophoresis. *J Anal Toxicol*. 2001 Mar;25(2):99-105.

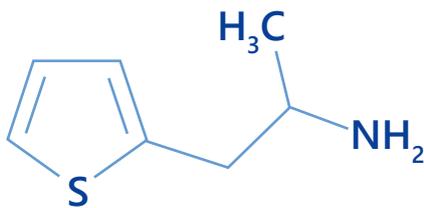


# Tienoamfetamina

## Nome

Tienoamfetamina; (Thienoamphetamine)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_7H_{11}NS$

## Numero CAS

30433-93-3

## Nome IUPAC

1-(thiophen-2-yl)propan-2-amine)

## Altri nomi

1-(2-thienyl)-2-aminopropan; thieno-amphetamine; 1-methyl-2-thiophen-2-yl-ethylamine; 1-methyl-2-thien-2-ylethylamine; 1-(thiophen-2-yl)-2-aminopropane

## Peso molecolare

141.234 g/mol

## Aspetto

Polvere di colore giallo

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla 1-(tiofen-2-il)propan-2-amina:

1-(tiofen-2-il)propan-2-ammina è una tienoamfetamina, ovvero un analogo tiofenico delle amfetamine. Strutturalmente è un analogo della metiltienilpropamina (MPA), che rappresenta l'N-metil derivato della 1-(tiofen-2-il)propan-2-ammina.

EMCDDA, EDND database, Thienoamphetamine.2012.

## Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e sulla tossicologia della molecola 1-(tiofen-2-il)propan-2-amina.

## Effetti

Un articolo del 1942 descrive la preparazione di dodici derivati di tipo alfa-tienilamminoalcani, inclusa la tienoamfetamina, indicando che l'attività sulla pressione arteriosa risulta simile a quanto osservato con le analoghe ammine della serie fenilica.

Blicke, F. F.; Burckhalter, J. H. (1942). "α-Thienylaminoalkanes". *Journal of the American Chemical Society* 64: 477–80.

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 1-(tiofen-2-il)propan-2-amina.

## Caratterizzazione analitica

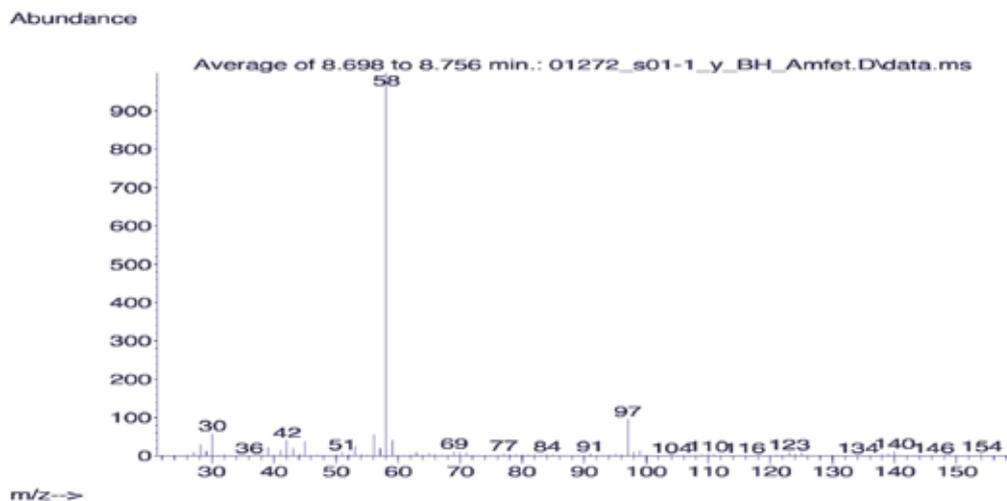
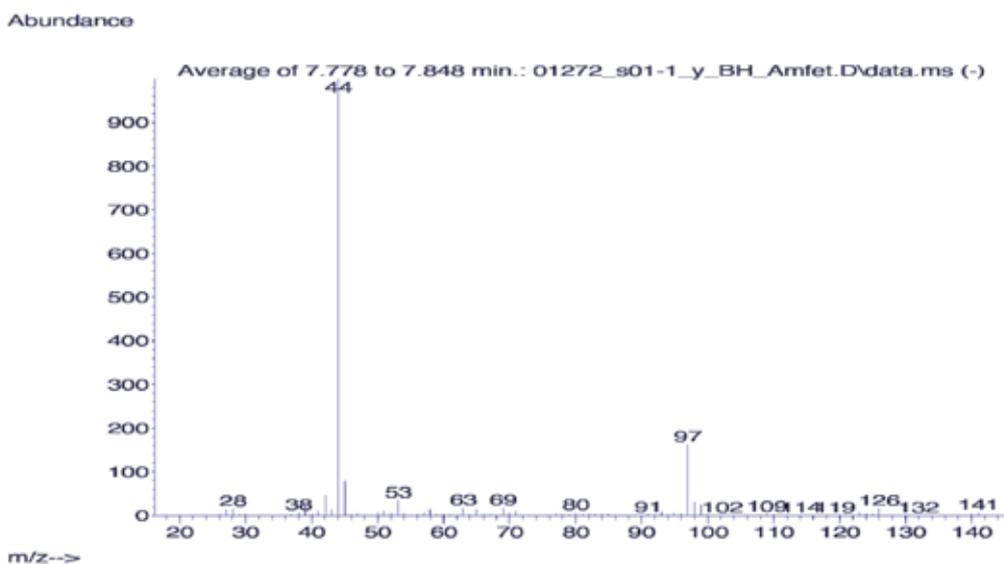
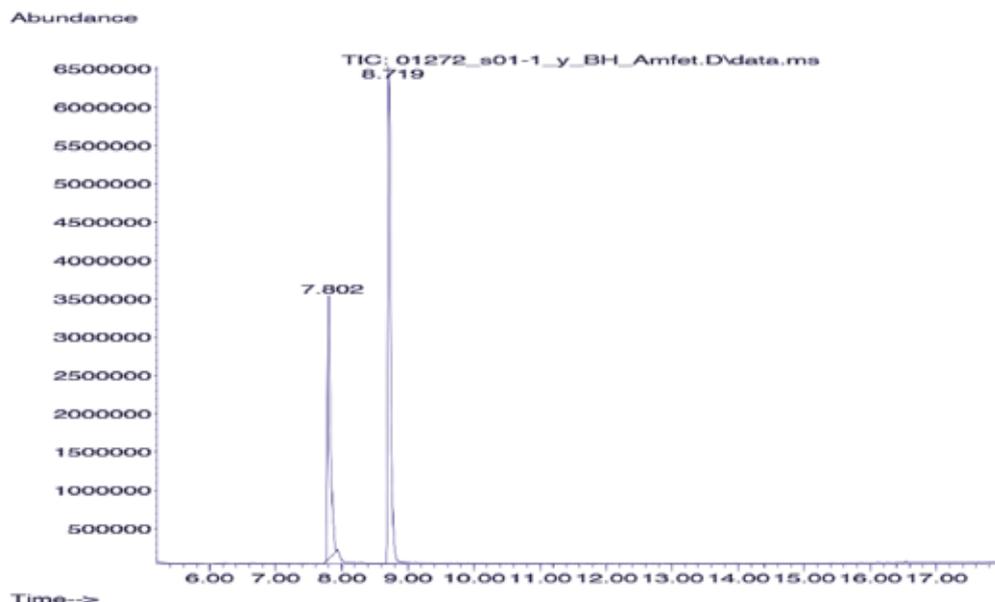
Di seguito si riportano le assegnazioni degli spettri <sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-NMR dell'1-(2-tienil)-2-aminopropano (tienoamfetamina):

<sup>1</sup>H-NMR: 7,44 ppm (m, 1H); 7,02 ppm (m, 1H); 6,99 ppm (m, 1H); 2,98 ppm (m, 1H); 3,22 ppm (m, 1H); 3,38 ppm (m, 1H); 1,19 ppm (d, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR: 125,14 ppm, 1C; 127,36 ppm, 1C; 126,87 ppm, 1C; 138,29 ppm, 1C; 34,04 ppm, 1C; 48,11 ppm, 1C; 17,56 ppm, 1C.

Fonte: Istituto di Criminalistica, Repubblica Ceca.

Di seguito si riporta il cromatogramma e gli spettri di massa della tieno-amfetamina e della tieno-metamfetamina:



## Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola Tienoamfetamina.

## Stato legale

In Italia la molecola Tienoamfetamina non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i. La molecola non risulta essere posta sotto controllo nel Regno Unito.

*EMCDDA, EDND database, Thienoamphetamine. 2013.*

## Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Confezione del prodotto "LP" risultata contenere 1-(tiofen-2-il)propan-2-amina (Fonte: Punto Focale Ceca) (Comunicazione OEDT 19, Prot. EWS 221/12 dello 07/05/2012).

## Fonti e database consultati

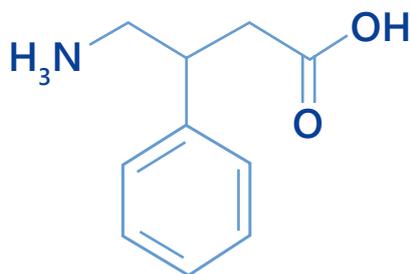
- *EMCDDA, EDND database, Thienoamphetamine. 2013.*
- *Pub Med e Pub Chem database.*
- *Blicke, F. F.; Burckhalter, J. H. (1942). "α-Thienylaminoalkanes". Journal of the American Chemical Society 64: 477–80.*
- *Istituto di Criminalistica, Repubblica Ceca.*

# Acido 4-amino-3-fenil-butirrico (Phenibut)

## Nome

Acido 4-amino-3-fenil-butirrico; (4-amino-3-phenyl-butyric acid)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{10}H_{13}NO_2$

## Numero CAS

1078-21-3

## Nome IUPAC

4-amino-3-phenyl-butanoic acid

## Altri nomi

$\beta$ -Phenyl- $\gamma$ -aminobutyric acid; phenyl-GABA;  $\beta$ -fenil-GABA; PB; Fenigam; Fenigama; Phenigam; Phenigama; Phenylgam; Pgaba

## Peso molecolare

179.216 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sull'acido 4-amino-3-fenil-butirrico (Phenibut):

Phenibut rappresenta un derivato dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA) un neurotrasmettitore inibitorio. Chimicamente il phenibut si può considerare anche un derivato di tipo fenetilamminico.

È stato sintetizzato ed introdotto nella pratica clinica in Russia negli anni sessanta per le proprietà ansiolitiche e nootrope (miglioratore delle performance cognitive). Agisce come gabamimetico per l'attività sui recettori GABA B e sui GABA A. Viene riportato un uso come integratore alimentare nell'ambito del body building.

*EMCDDA, EDND database, Phenibut. 2013.*

L'acido 4-amino-3-fenilbutanoico e il corrispondente sale cloridrato (Phenibutium) rappresentano una nuova generazione di sostanze nootropiche.

*Sergey M. Putis, Elena S. Shuvalova, and Vladimir A. Ostrovskii, Tetrazole-containing derivatives of 4-amino-3-phenylbutanoic acid, ARKIVOC 2009 (iv) 64-68.*

## | Farmacologia e Tossicologia

Il phenibut è GABA mimetico con proprietà psicoattive, utilizzato in ambito clinico nella sua forma racemica. Lo studio riportato confronta gli effetti del phenibut racemico e dei suoi stereoisomeri in test farmacologici e in studi di binding sul recettore GABAB. Nei test per valutare gli effetti antidepressivi, nocicettivi e gli effetti sull'attività locomotoria, l'S-phenibut è inattivo a dosi fino a 500 mg/kg. Al contrario, R-phenibut è risultato essere due volte più potente del phenibut racemico nella maggior parte dei test. In un test su modello animale (topo) per valutare gli effetti antidepressivi (force swimming test), alla dose di 100 mg/kg solo R-phenibut ha significativamente ridotto il tempo di immobilità. Gli effetti antidepressivi e antinocicettivi dell'R-phenibut, nonché l'inibizione dell'attività locomotoria, sono stati inibiti da un antagonista selettivo per il recettore GABAB (la molecola CGP35348) in un test in vivo (open field). Esperimenti di binding con un radioligando, utilizzando un'antagonista selettivo del recettore GABAB (la molecola [3H] CGP54626) hanno rivelato che le costanti di affinità relative al phenibut racemico, all'R-phenibut e al baclofen (un agonista del GABA), sono rispettivamente pari a  $177 \pm 2$ ,  $92 \pm 3$ ,  $6.0 \pm 1$  micromolare. Sembra dunque che l'attività farmacologica del phenibut racemico sia da attribuire all'isomero R (R-phenibut).

*Dambrova M. et al., Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut, European Journal of Pharmacology, Volume 583, Issue 1, 31 March 2008, Pages 128–134, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.015>.*

Il phenibut agisce come GABA-mimetico, in primo luogo sui recettori GABAB e in una certa misura sui recettori GABAA. Stimola inoltre i recettori della dopamina e antagonizza la  $\beta$ -fenetilamina (PEA), un ansiogeno endogeno putativo. L'attività psicofarmacologica del phenibut è simile a quella del baclofen, farmaco che chimicamente rappresenta il para-cloro-derivato del phenibut. L'articolo del 2011 riporta che il phenibut risultava ampiamente usato in Russia per alleviare la tensione, l'ansia e la paura, per migliorare il sonno in pazienti psicosomatici o nevrotici, nonché come farmaco pre o postoperatorio. Viene anche utilizzato nella terapia di patologie contraddistinte da astenia, depressione e in condizioni post-traumatiche da stress, disturbi vestibolari e balbuzie.

*Lapin, I. (2001), Phenibut ( $\beta$ -Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug. CNS Drug Reviews, 7: 471–481. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x*

## | Effetti

In letteratura viene riportato il caso di un soggetto (uomo, 40 anni) giunto in ospedale con agitazione, psicosi, allucinazioni e insonnia, il quale ha dichiarato di aver utilizzato il phenibut per mesi, per le proprietà psicoattive. Il soggetto aveva acquistato il farmaco tramite Internet e ha utilizzato 250 mg, 3-4 volte al giorno. Ha negato l'uso di altri farmaci o integratori. Tre giorni prima del suo ingresso in ospedale, ha interrotto l'uso di phenibut in quanto a conoscenza che l'uso ciclico della sostanza provocherebbe una diminuzione della tolleranza. A parte una frequenza cardiaca di 110 bpm, i segni vitali erano normali. È stato intubato e sedato

con benzodiazepine (lorazepam) ed è stato estubato il quarto giorno. Il suo stato mentale era tornato alla normalità dopo risoluzione della psicosi. Il soggetto non ha mai presentato convulsioni.

In Russia il phenibut risulta ampiamente utilizzato come ansiolitico e sedativo. Si può ottenere via Internet come integratore nutrizionale che "induce il rilassamento, migliora la funzione mentale e la performance atletica". Nell'uomo l'emivita plasmatica dopo una dose orale di 250 mg di phenibut è di 5,3 ore e la maggior parte del farmaco somministrato viene escreto immodificato nelle urine. Gli utenti sviluppano tolleranza e necessitano di dosi crescenti per ottenere lo stesso effetto. La sospensione dell'assunzione di phenibut si presenta con sintomatologia analoga a quella da baclofen. Da una ricerca sulla letteratura non sono emersi casi di astinenza, ma nei blog dei consumatori su Internet, ci sono numerose segnalazioni di sintomi tipici dell'astinenza. Si riporta che l'astinenza da baclofen e di altri agonisti del recettore GABAB viene gestita con successo con benzodiazepine e terapia di supporto.

Nelson, LS (2008). "Phenibut Withdrawal - A Novel 'Nutritional Supplement". *Clinical Toxicology* 46 (7): 605. Un articolo descrive il caso clinico di un soggetto (uomo, 21 anni) che aveva manifestato segni di irrequietezza, che influenzavano le sue abilità nello studio, nella concentrazione, e durante le fasi di riposo, prima di aver consultato uno specialista. Successivamente aveva iniziato una terapia con pramipexolo (1 mg ogni 8-10 ore) e zolpidem (12,5 mg prima di andare a letto), poi interrotta, in mancanza di una risposta adeguata della stessa. Successivamente, ha acquistato online il Phenibut, assumendone 1 g al giorno disciolto nell'acqua, per 10 giorni. Successivamente, l'interruzione dell'assunzione della sostanza, ha determinato, nell'arco di 2-4 ore, nervosismo, agitazione, agitazione psicomotoria, irritazione, stanchezza, scarso appetito, nausea, insonnia, tensione.

*Magsalin, R.M.M. & Khan, A.Y., 2010. Withdrawal symptoms after Internet purchase of phenibut ( $\beta$ -phenyl- $\gamma$ -aminobutyric acid HCl). Journal of clinical psychopharmacology, 30(5), pp.648-649.*

## Metabolismo

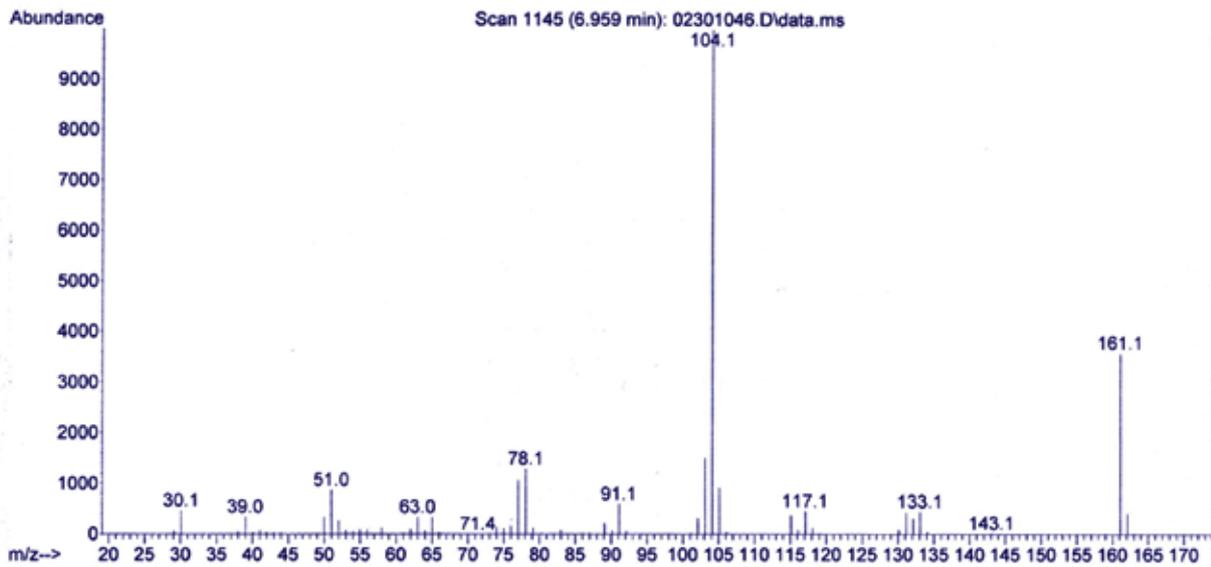
Poche informazioni risultano disponibili circa la farmacocinetica e la tossicologia di phenibut, anche in modelli animali. Dopo somministrazione endovenosa sia nei conigli che nei ratti il phenibut non viene metabolizzato. Il phenibut è escreto in gran parte nelle urine. A 15, 30, 60 o 90 minuti dopo somministrazione intravenosa, il phenibut è stato trovato nel fegato, reni e urine. Tracce di phenibut (~4 mg%) sono state identificate nel sangue e nel cervello. Dopo 180 minuti dalla somministrazione endovenosa in tutti i tessuti studiati sono state trovate solo tracce del farmaco. Studi in vitro sui tessuti indicano che il phenibut si lega ai tessuti del fegato, reni e cervello. Nei gatti e nei cani, dopo una singola dose di 50 mg/kg i.v., viene escreto nelle urine invariato. La tossicità acuta del phenibut risulta essere bassa. Viene riportata una LD50 per somministrazione intraperitoneale pari a 900 mg/kg nei topi e 700 mg/kg nei ratti.

Nell'uomo (volontari sani) dopo somministrazione orale di una singola dose di phenibut pari a 250 mg, si osserva una escrezione della molecola invariata nelle urine pari a 65% della dose. L'emivita plasmatica osservata era di 5,3 ore. La clearance renale era approssimativamente analoga a quella della creatinina.

*Lapin, I. (2001), Phenibut ( $\beta$ -Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug. CNS Drug Reviews, 7: 471-481. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x*

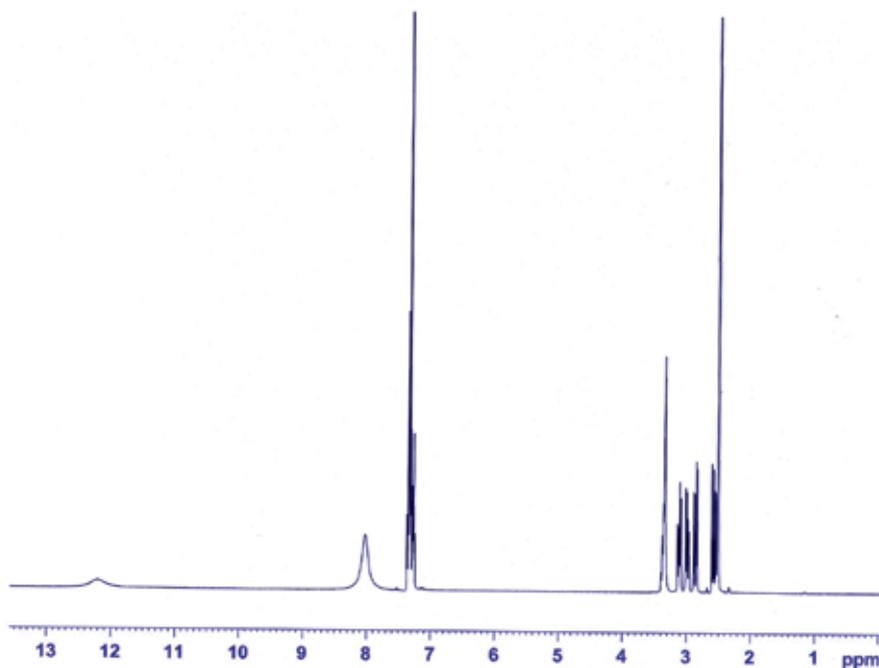
## Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola 4-amino-3-fenil-butirrico (Phenibut):



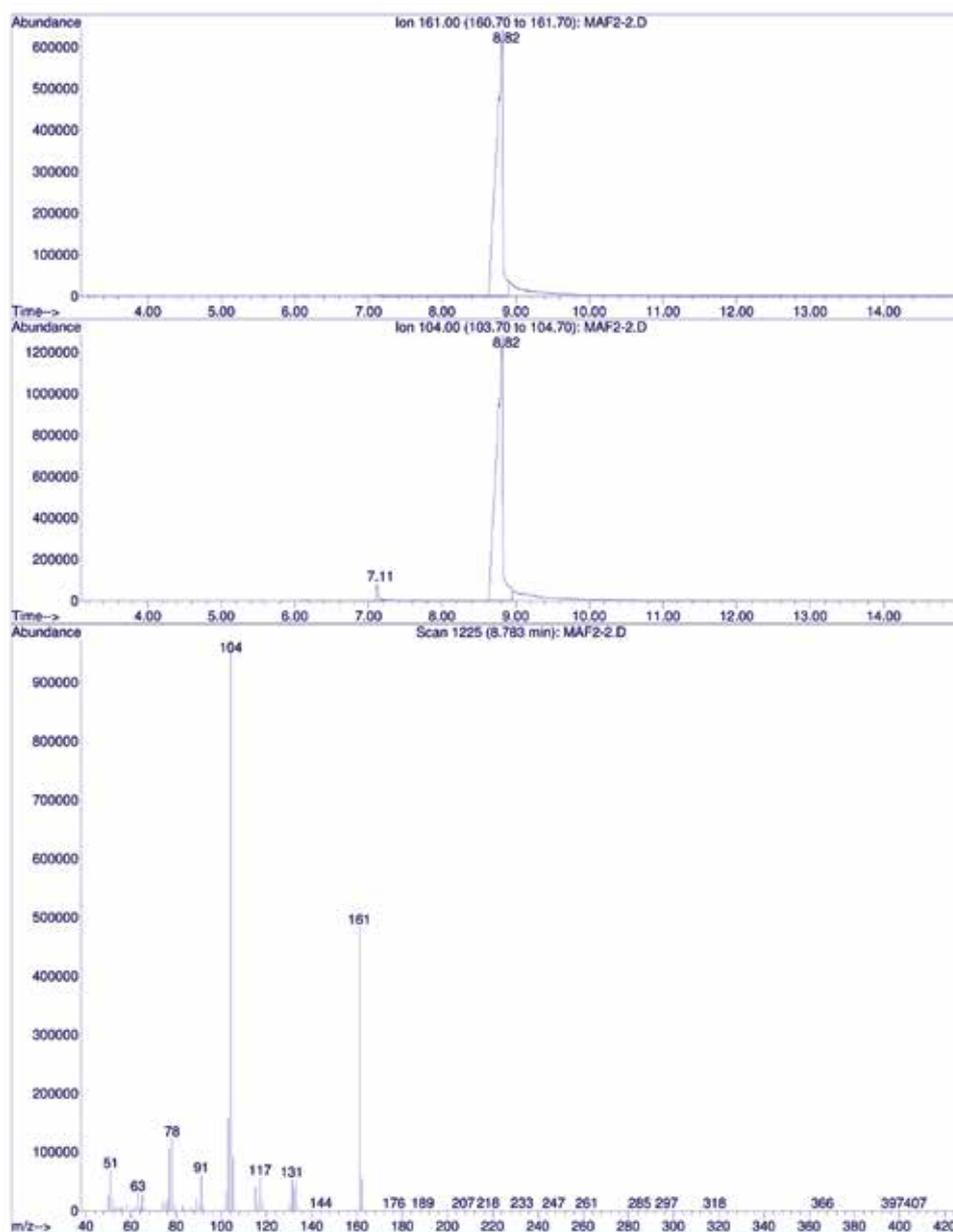
Fonte: National Laboratory of Forensic Science (SKL), Sweden.

Di seguito si riporta lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  della molecola 4-amino-3-fenil-butirrico (Phenibut):



Fonte: National Laboratory of Forensic Science (SKL), Sweden.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 4-amino-3-fenil-butirrico (Phenibut):



Fonte: Drug Control Centre, King's College Londra.

## Informazioni da Internet

Sul sito Nootropic vengono descritti gli effetti correlati all'assunzione della molecola phenibut. Viene riportato che come ansiolitico può aiutare ad alleviare lo stress e l'ansia e che ci sono alcune prove, anche se limitate, che il phenibut possa aumentare le capacità cognitive e le prestazioni mentali. Un'altra caratteristica del phenibut è il suo utilizzo come agente sedativo, per migliorare la qualità del sonno, per le sue proprietà neuroprotettive e cardioprotettive. Se usato impropriamente, viene riportato che tra gli effetti collaterali possono includere: affaticamento, nausea, vertigini, mal di testa, disturbi di stomaco e nei casi più gravi perdita di coscienza o perdita di memoria (<http://bestnootropic.org/phenibut/>, ultimo accesso 30 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.smartpowders.com/phenibut-100-grams.html> (ultimo accesso 30 agosto 2013).

## Stato legale

La molecola phenibut non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola non risulta essere posta sotto controllo in Austria e nel Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, Phenibut. 2013.

## Fonti e database consultati

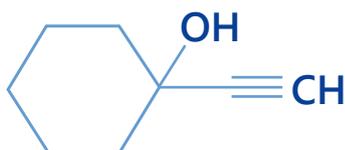
- EMCDDA, EDND database, Phenibut. 2013.
- Pub Med e Pub Chem database.
- Sergey M. Putis, Elena S. Shuvalova, and Vladimir A. Ostrovskii, *Tetrazole-containing derivatives of 4-amino-3-phenylbutanoic acid*, ARKIVOC 2009 (iv) 64-68.
- Dambrova M. et al., *Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut*, *European Journal of Pharmacology*, Volume 583, Issue 1, 31 March 2008, Pages 128–134, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.015>.
- Lapin, I. (2001), *Phenibut (β-Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug*. *CNS Drug Reviews*, 7: 471–481. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x
- Magsalin, R.M.M. & Khan, A.Y., 2010. *Withdrawal symptoms after Internet purchase of phenibut (β-phenyl-γ-aminobutyric acid HCl)*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 30(5), pp.648–649.
- Nelson, LS (2008). "Phenibut Withdrawal - A Novel 'Nutritional Supplement'". *Clinical Toxicology* 46 (7): 605.
- National Laboratory of Forensic Science (SKL), Sweden.
- Drug Control Centre, King's College Londra.

# 1-Etinil-1-cicloesano (ECX)

## Nome

1-Etinil-1-cicloesano; (1-Ethynyl-1-cyclohexanol)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_8H_{12}O$

## Numero CAS

78-27-3

## Nome IUPAC

1-ethynylcyclohexan-1-ol

## Altri nomi

1-ethynylcyclohexanol, (1-hydroxycyclohexyl)ethyne; cyclohexyl ethynyl carbinol; 1-ethynyl-1-hydroxycyclohexane, ECX.

## Peso molecolare

124.180 g/mol

## Aspetto

Solido di colore bianco spento

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla molecola 1-etinil-1-cicloesanol (ECX):

La molecola 1-etinil-cicloesanol è un precursore ma anche un metabolita dell'etinamato (1-etinilcicloesanolcarbamato, ethinamate). L'etinamato è il carbammato corrispondente dell'ECX. E' un prodotto con lievi proprietà sedative e ipnotiche a breve durata d'azione, utilizzato in passato per il trattamento dell'insonnia. L'etinamato è sotto controllo a livello internazionale (Tabella IV Convenzione UN del 1971).

*EMCDDA, EDND database, 1-Ethynyl-cyclohexanol (ECX). 2012.*

La molecola ECX viene venduta da vari rivenditori ufficiali di reagenti chimici quale intermedio di sintesi. Nella scheda di sicurezza della molecola ECX fornita da un rivenditore di prodotti chimici viene riportato tra le frasi di Rischio e Sicurezza che la molecola è nociva a contatto con la pelle e per ingestione, e che va manipolata usando indumenti protettivi e guanti adatti.

*MSDS, 1-Etinil-1-cicloesanol <http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=IT&language=it&productNumber=E51406&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2Fe51406%3Fflang%3Dit>*

## Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni in merito alla farmacologia e tossicologia della molecola ECX.

## Effetti

Dai forum in Internet gli utenti e i rivenditori riportano la vendita e l'utilizzo per i suoi effetti psicoattivi.

*EMCDDA, EDND database, 1-Ethynyl-cyclohexanol (ECX). 2012.*

## Metabolismo

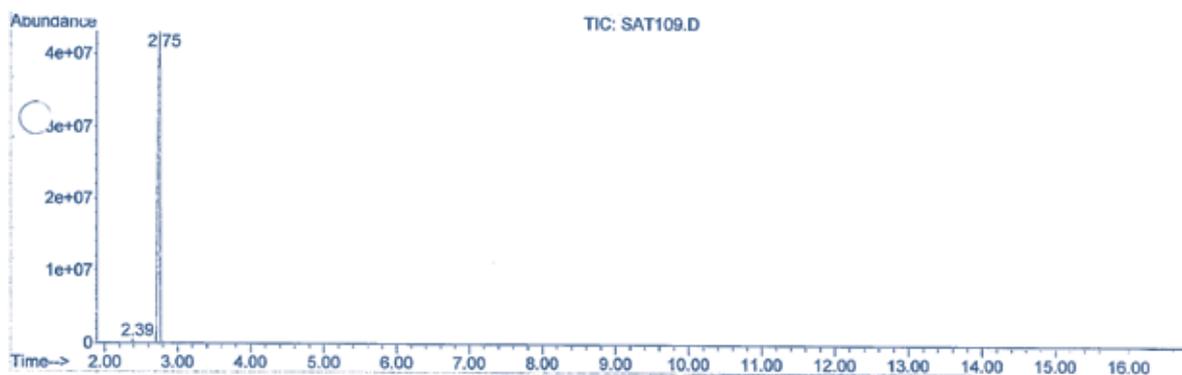
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola ECX.

## Caratterizzazione analitica

Il Punto Focale del Regno Unito riporta i risultati delle analisi condotte in GC-MS sugli estratti in metanolo e in etere da soluzione basica di un campione di sostanza solida risultato contenere la molecola ECX.

E' stato osservato un picco largo con match di libreria (NIST02, match di qualità superiore a 90) all'ECX. Ogni estratto ha dato anche un picco (molto piccolo) che dava per match di qualità in libreria NIST02, il cicloesanoone. Non sono stati usati standard analitici. L'analisi di un estratto in esano/trietilamina/MBTFA ha dato esito negativo. Inoltre il campione al test di Marquis ha dato un colore viola tendente all'arancione, mentre con DMAB non è stato riscontrato nessun cambiamento di colore.

Di seguito si riporta il cromatogramma ottenuto in GC-MS e lo spettro di massa della molecola 1-etinil-1-cicloesano (ECX):



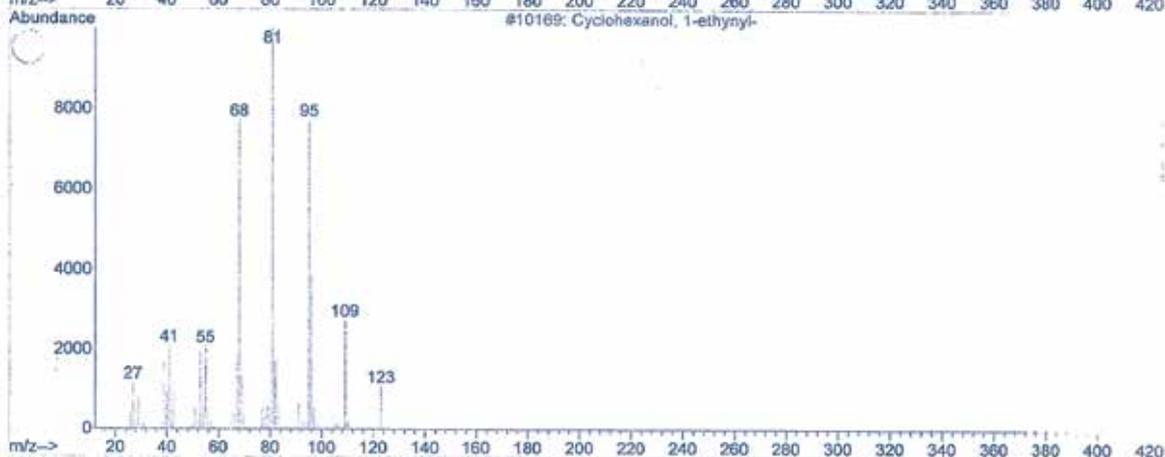
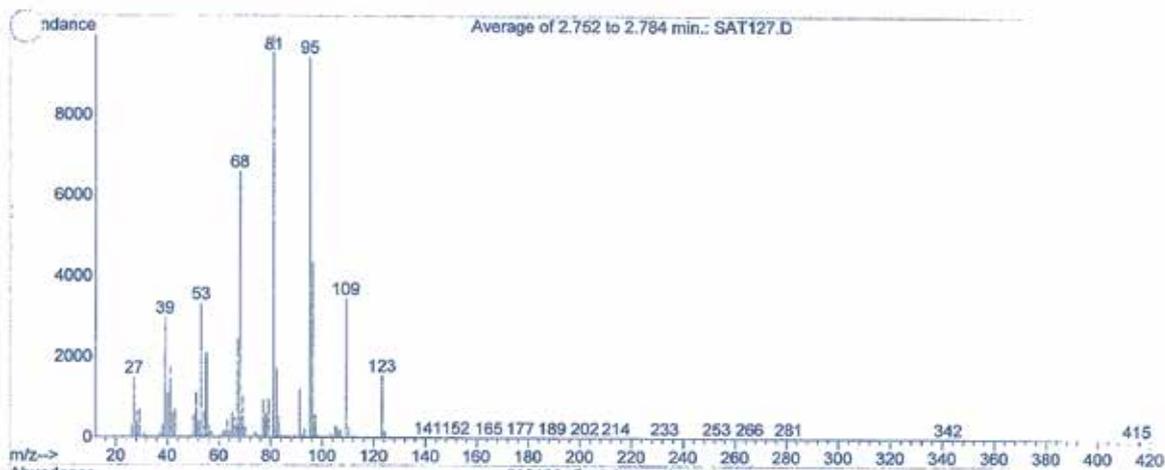
| Retention Time | Area | Area % | Ratio % |
|----------------|------|--------|---------|
|----------------|------|--------|---------|

Total Ion Chromatogram

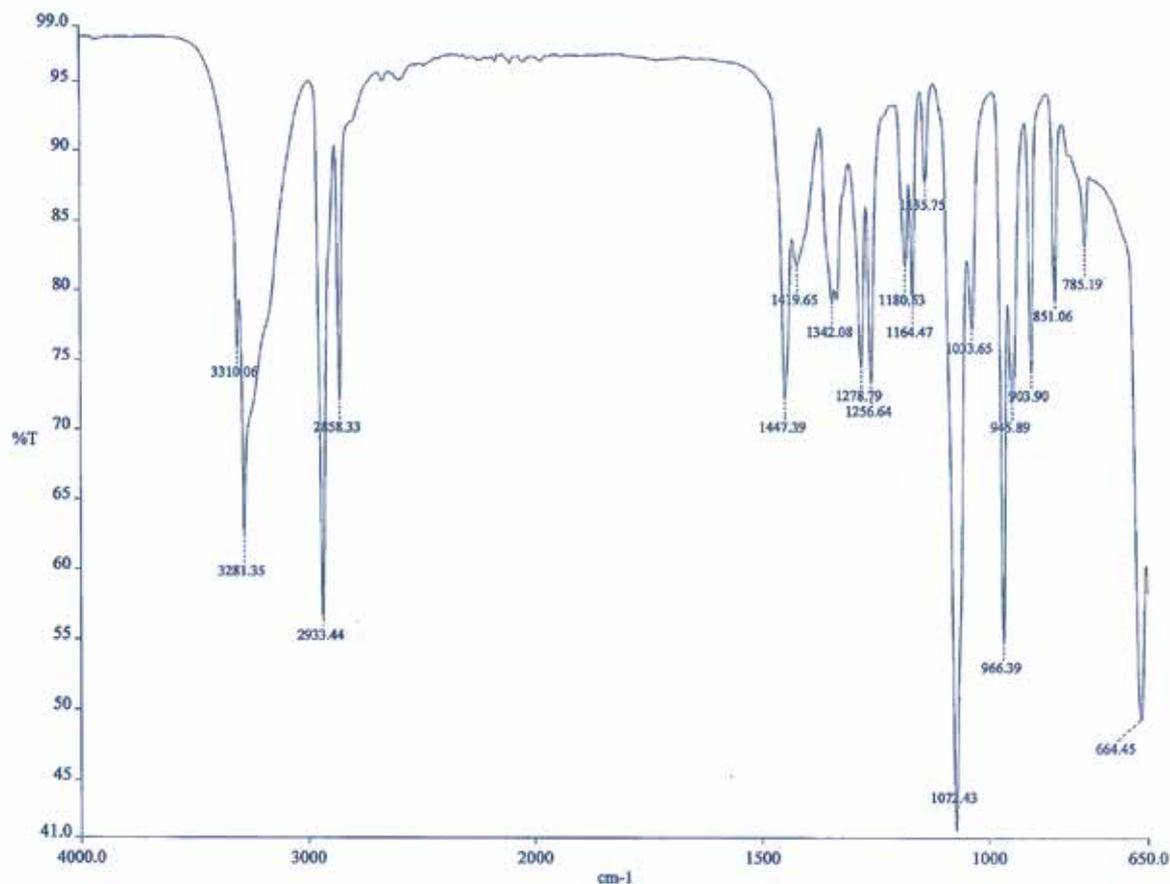
|       |           |        |         |
|-------|-----------|--------|---------|
| 2.388 | 4325473   | 0.441  | 0.443   |
| 2.753 | 976702094 | 99.559 | 100.000 |

| Pk# | RT | Area% | Library/ID | Ref# | CAS# | Qual |
|-----|----|-------|------------|------|------|------|
|-----|----|-------|------------|------|------|------|

|   |      |       |                          |       |             |    |
|---|------|-------|--------------------------|-------|-------------|----|
| 2 | 2.77 | 99.33 | C:\Database\NIST02.L     |       |             |    |
|   |      |       | Cyclohexanol, 1-ethynyl- | 10169 | 000078-27-3 | 91 |
|   |      |       | Cyclohexanol, 1-ethynyl- | 10168 | 000078-27-3 | 81 |
|   |      |       | Cyclohexanol, 1-ethynyl- | 10167 | 000078-27-3 | 70 |



Fonte: Punto Focale del Regno Unito.



Fonte: Punto Focale del Regno Unito.

## Informazioni da Internet

Sui forum di consumatori di droghe l'ECX viene descritto come analogo dell'etanolo ma più potente. Significativamente più potente del 2-metil-2-butanolo. Viene riportata assunzione di dose orale pari a 0,5-1g, mentre in un altro forum si riportano dosi fino a 2 grammi (<http://www.legalhighguides.com/viewtopic.php?p=153696&sid=1b944d8481fde8a1219c408fb4589a82>, [http://www.bluelight.ru/vb/threads/283141-1-ethynylcyclohexanol-\(cns-depressant\)](http://www.bluelight.ru/vb/threads/283141-1-ethynylcyclohexanol-(cns-depressant))), ultimo accesso 11 maggio 2012).

## Stato legale

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

La molecola non risulta essere posta sotto controllo nel Regno Unito. Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola negli altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 1-Ethynyl-1-cyclohexanol (ECX). 2013.

## Fonti e database consultati

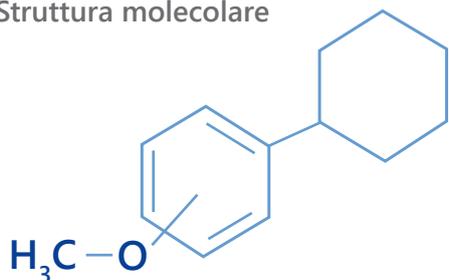
- EMCDDA, EDND database, 1-Ethynyl-1-cyclohexanol (ECX). 2013.
- Pub Chem database.
- MSDS, 1-Etynil-1-cicloesano [http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=IT&language=it&productNumber=E51406&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2fe51406%3Flang%3Dit](http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=IT&language=it&productNumber=E51406&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2Fe51406%3Flang%3Dit)
- Punto Focale del Regno Unito.

# 1-cicloesil-x-metossibenzene

## Nome

1-cicloesil-x-metossibenzene; (1-cyclohexyl-x-methoxybenzene)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O

## Numero CAS

Non disponibile

## Nome IUPAC

1-Cyclohexyl-x-methoxybenzene

## Altri nomi

1-cyclohexyl-x-methoxybenzol; cyclohexylanisole; x-cyclohexylphenyl methyl ether; MT 6

## Peso molecolare

190.282 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sull'1-cicloesil-x-metossibenzene:

Questa molecola condivide alcune caratteristiche strutturali con la fenciclidina (PCP) e con il tramadolo, ma senza la funzionalità amminica.

EMCDDA, EDND database, 1-cyclohexyl-x-methoxybenzene. 2012.

## Farmacologia e tossicologia

Non si hanno informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola 1-cicloesil-x-metossibenzene.

## Effetti

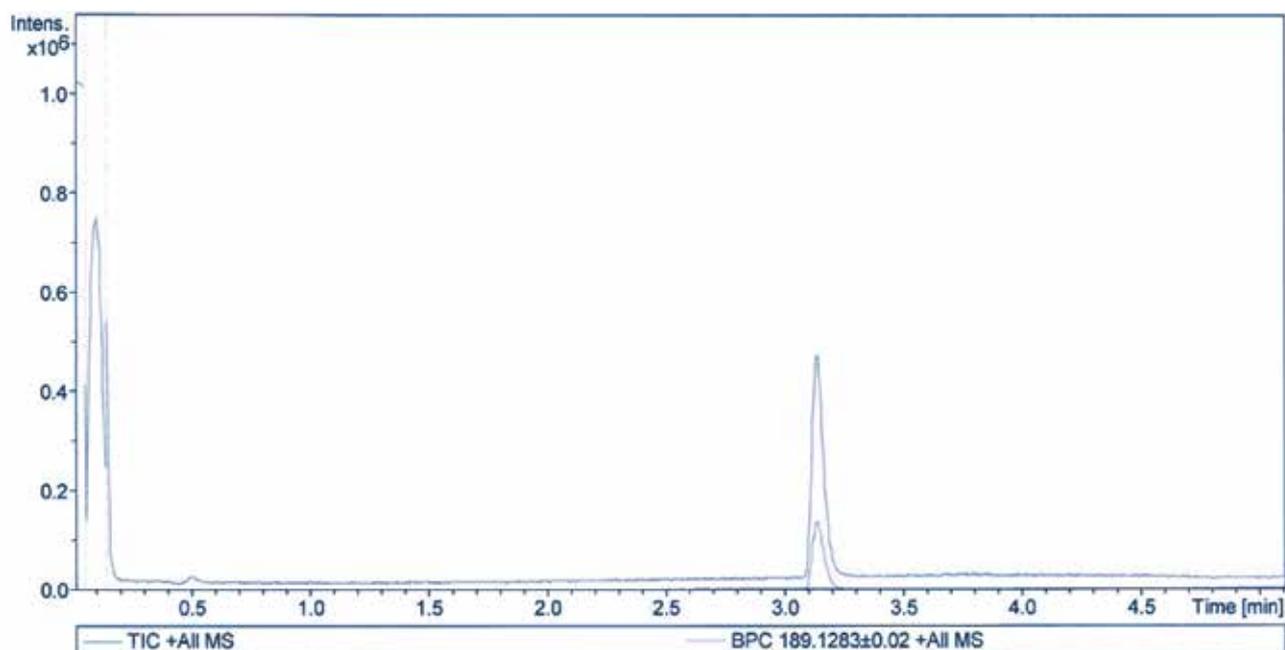
Non si hanno informazioni sugli effetti della molecola 1-cicloesil-x-metossibenzene.

## Metabolismo

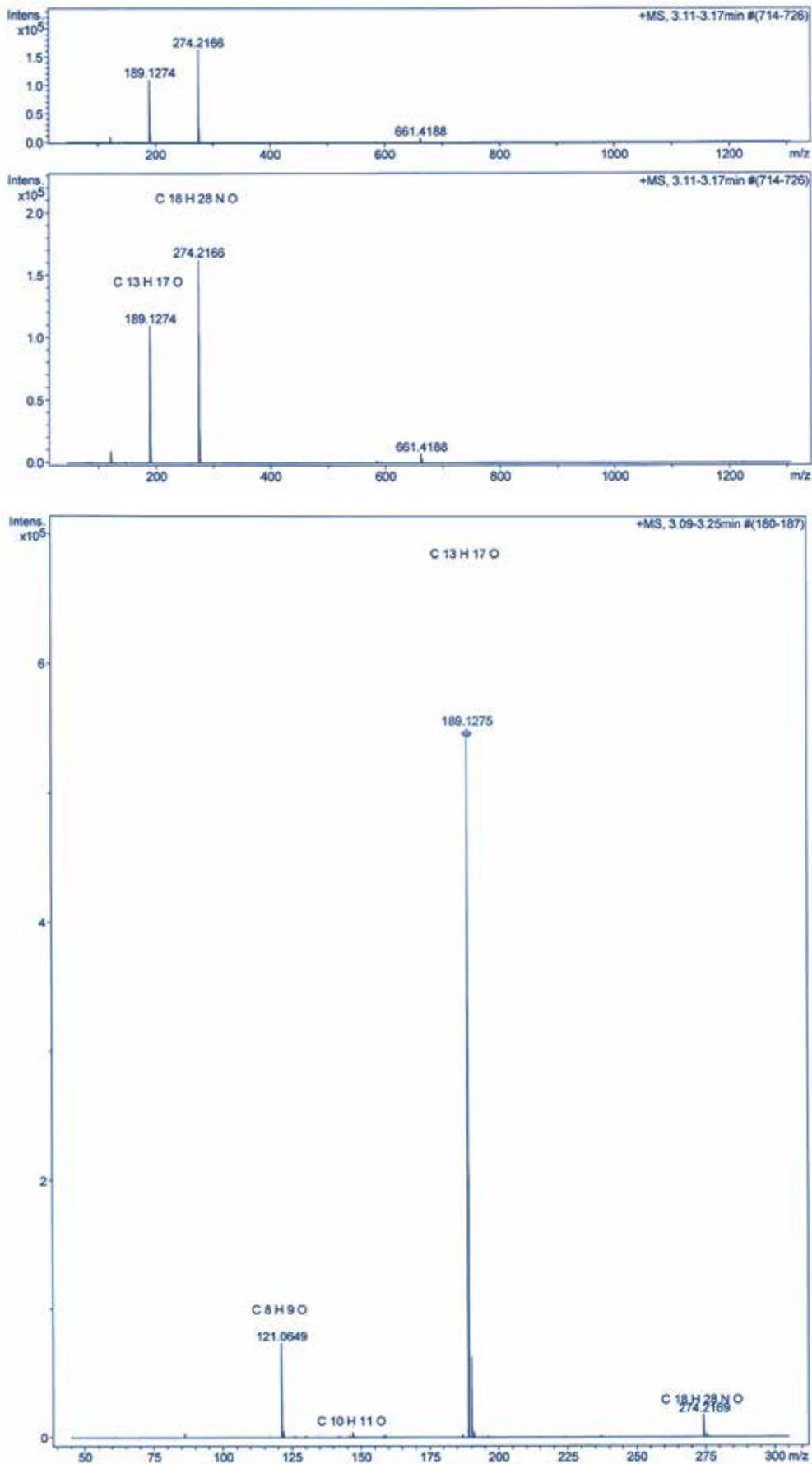
Non si hanno informazioni sul metabolismo della molecola 1-cicloesil-x-metossibenzene.

## Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 1-cicloesil-x-metossibenzene:



Fonte: Punto Focale Austriaco.



Fonte: Punto Focale Austriaco.

## | Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola 1-cicloesil-x-metossibenzene.

## | Stato legale

In Italia la molecola 1-cicloesil-x-metossibenzene non risulta essere inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

*EMCDDA, EDND database, 1-cyclohexyl-x-methoxybenzene. 2012.*

## | Fonti e database consultati

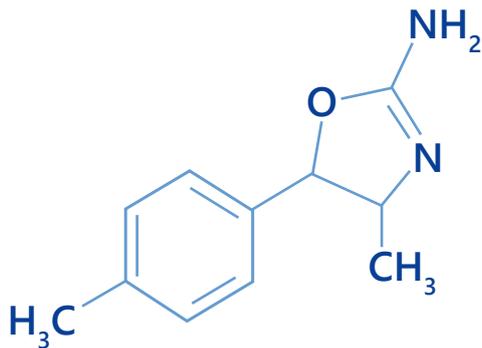
- *EMCDDA, EDND database, 1-cyclohexyl-x-methoxybenzene. 2012.*
- *Chem Spider.*
- *Punto Focale Austriaco.*

# 4-Metilaminorex 4-metil derivato

## Nome

4-metilaminorex 4-metil derivato; (4-methylaminorex 4-methyl derivative)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{11}H_{14}N_2O$

## Numero CAS

Non disponibile

## Nome IUPAC

4,5-dihydro-4-methyl-5-(4-methylphenyl)-2-oxazolamine

## Altri nomi

4-methyl-U4Euh; 4-M-4-MAR

## Peso molecolare

190.243 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato:

La molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato rappresenta uno dei 3 possibili derivati metil sostituiti al fenile, della molecola 4-metilaminorex (quest'ultima denominata anche "U4Euh", "Euphoria"), appartenente alla classe delle sostanze psicotrope. Il farmaco analogo, aminorex, era usato, fino al 1972, come farmaco anoressizzante; successivamente è stato ritirato dal commercio a causa dei suoi effetti negativi, come l'ipertensione polmonare (2% di casi significativi).

*EMCDDA, EDND database, 4-metilaminorex 4-metil derivative. 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato.

Tuttavia, in letteratura sono state testate diverse molecole quali potenziali agenti farmacologici, ottenute dalla sostituzione delle 2-amino-2-ossazoline. Tra queste, la 2-amino-5-fenil-2-ossazolina ha mostrato un'azione stimolante del Sistema Nervoso Centrale ed effetti anoressizzanti simili a quelli prodotti dalle amfetamine.

*Poos G. I., Carson J. R., Rosenau J. D., Roszkowski A. P., Kelley N. M., McGowin J. 2-amino-5-Aryl-2-oxazolines, Potent New Anorectic Agents. Journal of Medicinal Chemistry, 1963, Volume 6, 266-272.*

In letteratura sono stati riportati lavori sul 4-metilaminorex, analogo della molecola oggetto della presente scheda. Il 4-metilaminorex è uno stimolante del sistema nervoso, presenta due isomeri strutturali, cis e trans, che a loro volta presentano 2 isomeri ottici. Nel presente studio, tutti i singoli isomeri sono stati valutati in un test di stimolazione in ratti addestrati a riconoscere ed a discriminare amfetamina (1 mg/kg) da una soluzione salina. Dai valori di EC50 ottenuti è stato possibile definire che l'isomero trans (4S, 5S) presenta potenza simile alla (+)amfetamina (ED50= 0,4 mg/kg) ed è più potente di entrambi gli isomeri cis.

*Glennon R. A., Misenheimer B. Stimulus properties of a new designer drug: 4-methylaminorex ("U4Euh"). Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1990, Volume 35, 517-521.*

## Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato.

## Metabolismo

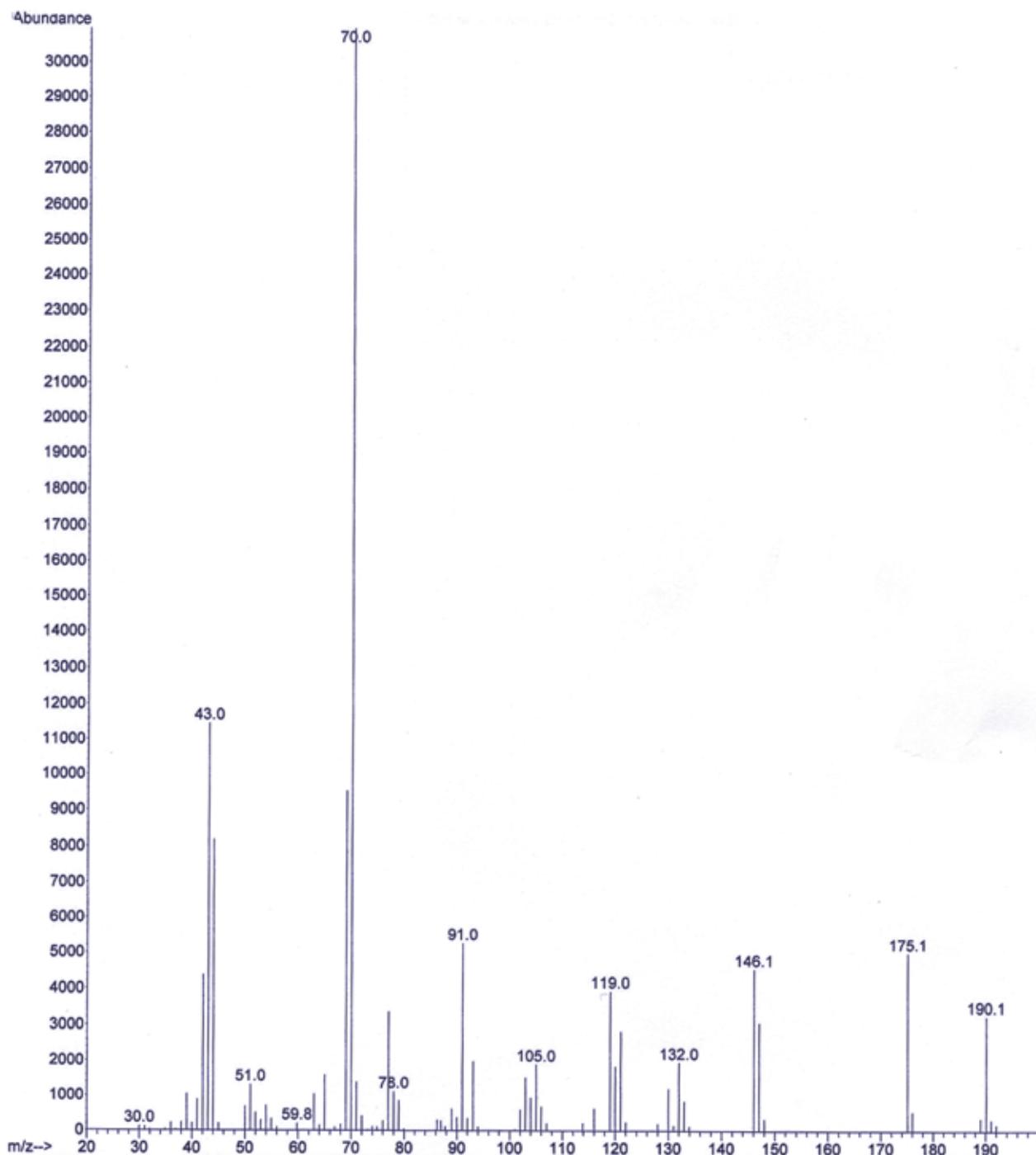
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato.

In letteratura è stato riportato uno studio sul metabolismo del suo analogo, il 4-metilaminorex o 4-MAX (4,5-diidro-4-metil-5-fenil-2-ossazolamina) in ratti, ai quali sono stati somministrati 10 mg/Kg di 3H-4-MAX (per via orale ed endovenosa). Il 40% della dose è stata escreta nelle urine in 24 ore; il 60% dell'escreto era costituito dalla molecola integra. I risultati ottenuti suggeriscono un processo metabolico simile a quello delle amfetamine, con una prima eliminazione della molecola tal quale ed una successiva formazione di metaboliti (norefedrina, 5-fenil-4metil-2-ossazolidinone e 2-ammino-5-(p-idrossifenil)-4-metil-2-oxazoline) attraverso un processo di deamminazione ossidativa e idrossilazione aromatica, mentre la presenza del metile in posizione 4 all'anello dell'ossazolina potrebbe impedire il processo che porta alla formazione di urea.

*Henderson G. L., Harkey M. R., Chueh Y. T. Metabolism of 4-methylaminorex ("EU4EA") in the rat. J Anal Toxicol. 199, Volume 19: 563-570.*

## Caratterizzazione analitica

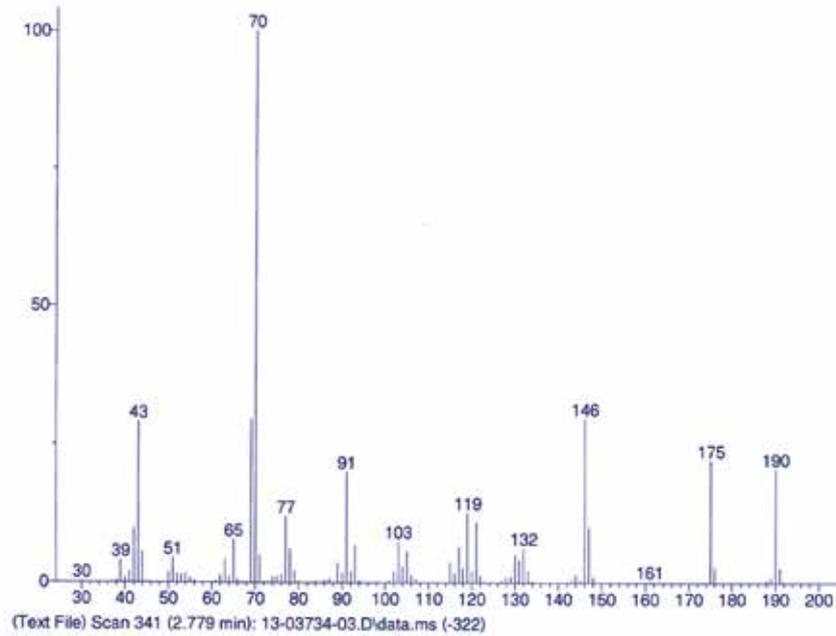
La molecola 4-metiaminorex 4-metil derivato è stata caratterizzata mediante GC-MS e NMR, in campioni posti sotto sequestro in Olanda. Viene inoltre riportato che durante l'analisi in GC-MS è stata osservata una parziale decomposizione della molecola. Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto in spettrometria di massa (EI, della molecola 4 metilaminorex 4-metil derivato:



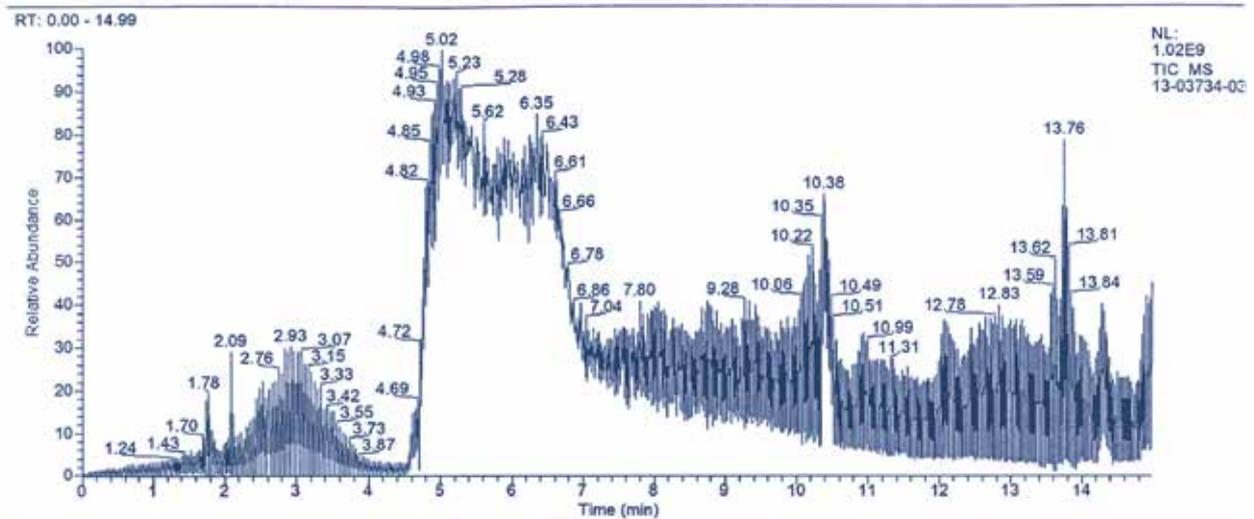
Fonte: Punto Focale Olandese.



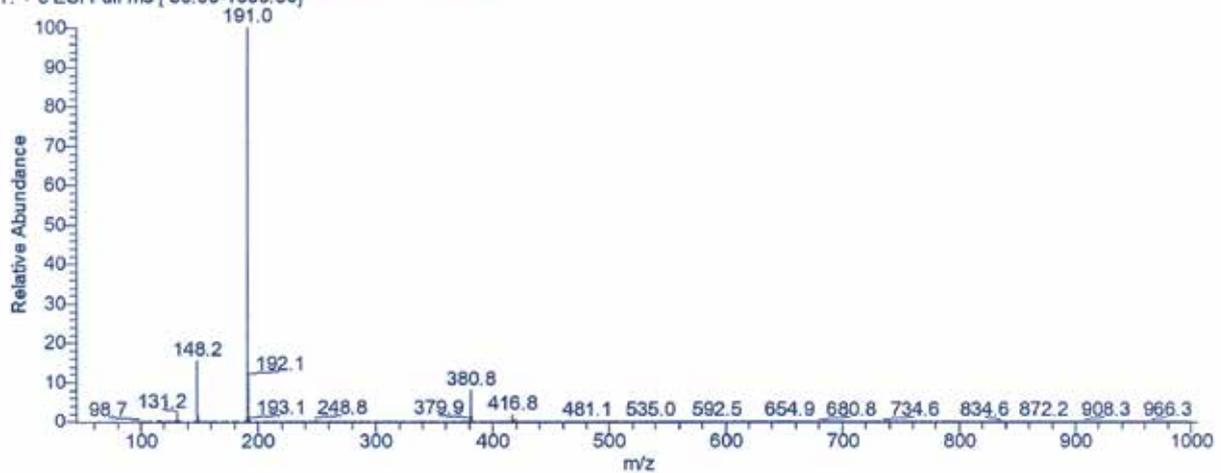
Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto mediante GC-MS e il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuto mediante LC-MS, della molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato:

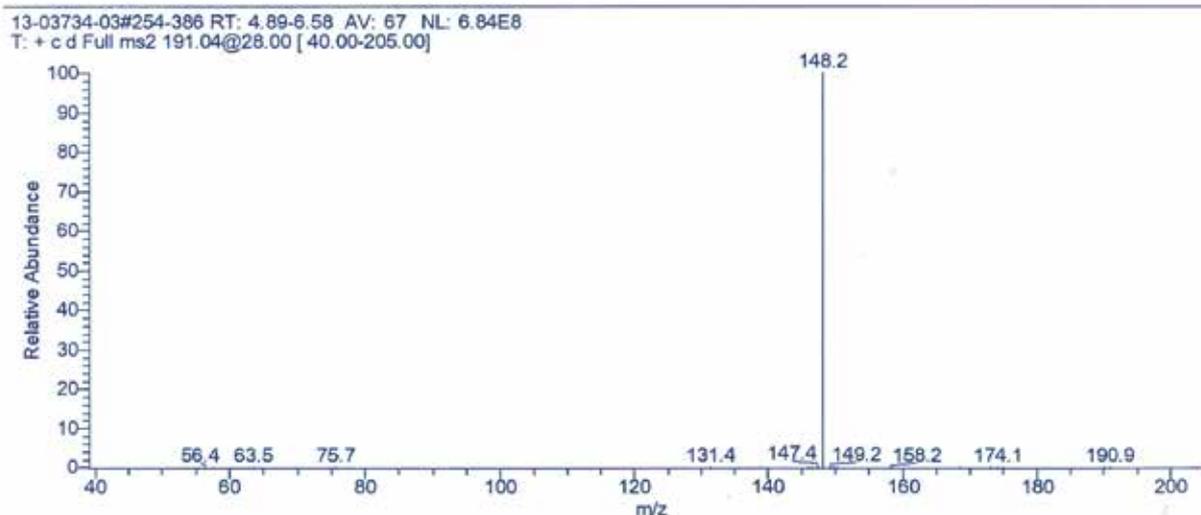


Fonte: Punto Focale Finlandese.



13-03734-03#253-385 RT: 4.87-6.66 AV: 67 NL: 4.74E8  
T: + c ESI Full ms [ 50.00-1000.00]





Fonte: Punto Focale Finlandese.

## Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato.

## Stato legale

La molecola 4-metilaminorex 4-metil derivato non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i. mentre gli analoghi 4-metilaminorex e aminorex risultano inclusi nella Tabella I del D.P.R. 309/90.

Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola in altri Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 4-metilaminorex 4-metil derivative. 2013.

## Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, 4-metilaminorex 4-metil derivative. 2013.
- Pub Med database.
- Poos G. I., Carson J. R., Rosenau J. D., Roszkowski A. P., Kelley N. M., McGowin J. 2-amino-5-Aryl-2-oxazolines, Potent New Anorectic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1963, Volume 6, 266-272
- Glennon R. A., Misenheimer B. Stimulus properties of a new designer drug: 4-methylaminorex ("U4Euh"). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1990, Volume 35, 517-521.
- Henderson G. L., Harkey M. R., Chueh Y. T. Metabolism of 4-methylaminorex ("EU4EA") in the rat. *J Anal Toxicol.* 199, Volume 19: 563-570.
- Punto Focale Olandese.
- Punto Focale Finlandese.

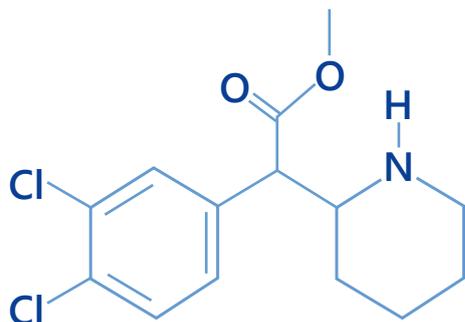


# 3,4-Diclorometilfenidato

## Nome

3,4-Diclorometilfenidato; (3,4-dichloromethylphenidate)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$

## Numero CAS

1400742-68-8

## Nome IUPAC

Methyl-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-[piperidin-2-yl]acetate

## Altri nomi

3,4-CTMP

## Peso molecolare

302.196 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola 3,4-diclorometilfenidato:

La molecola 3,4-diclorometilfenidato è un derivato piperidinico strutturalmente correlato al metilfenidato, dal quale differisce per la presenza di due atomi di cloro in posizione meta e para sull'anello aromatico.

EMCDDA, EDND database 3,4-dichloromethylphenidate, 2013.

## Farmacologia e Tossicologia

Una serie di molecole sono state sintetizzate a partire da sostituzioni effettuate sulla molecola metilfenidato. Successivamente, tali molecole sono state testate come possibili antagonisti della cocaina, nel ratto, nel riconoscimento e legame al sito del trasportatore della dopamina.

Uno studio su ratto con analoghi strutturali del metilfenidato, variamente sostituiti sull'anello aromatico, ha evidenziato che l'analogo meta-para-dicloro sostituito era 32 volte più potente rispetto al metilfenidato, nel sostituirsi alla cocaina sul trasportatore della dopamina (IC<sub>50</sub> pari a  $5,30 \pm 0,70$  nM su test di inibizione del binding con [<sup>3</sup>H]WIN 35,428 e IC<sub>50</sub> pari a  $7,00 \pm 0,60$  nM su test di inibizione della ricaptazione di [<sup>3</sup>H]DA).

a) Deutsch, H., Shi, Q., Gruszecka-Kowalik, E., Schwenk, M. Synthesis and pharmacology of potential cocaine antagonists. 2. Structure-activity relationship studies of aromatic ring-substituted methylphenidate analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996. 39: pp. 1201–1209;

b) Wayment H. K., Deutsch H., Schwenk M. M., Schenk J. O. Effects of Methylphenidate analogues on phenethylamine substrates for the striatal dopamine transporter: potential as amphetamine antagonists? *Journal of Neurochemistry*. 1999. 72: pp 1266–1274.

## Effetti

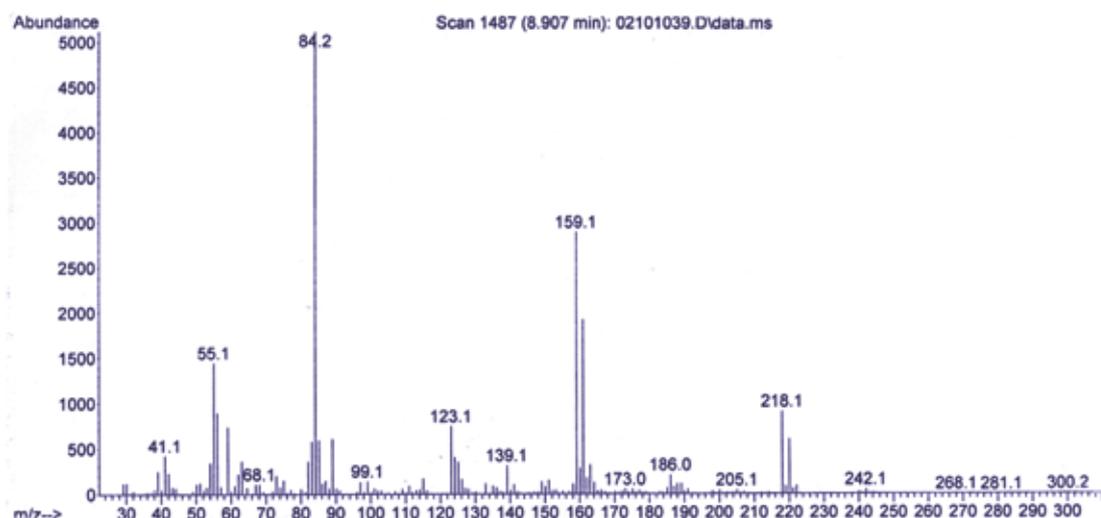
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 3,4-diclorometilfenidato.

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 3,4-diclorometilfenidato.

## Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa mediante GC-MS per la molecola 3,4-diclorometilfenidato, ottenuto dal National Laboratory of Forensic Science (SKL):



Fonte: National Laboratory of Forensic Science (SKL), Svezia, attraverso il Punto Focale Svedese.

## Informazioni da Internet

Presso il sito Reddit.com vengono descritti alcuni effetti prodotti da assunzione orale di 7 mg della molecola 3,4-diclorometilfenidato: iniziale e leggera euforia fino ad una soppressione dello stimolo della fame per l'intera giornata. La durata degli effetti riportata era di 12 ore, durata che secondo l'utente, sarebbe da attribuire alla lunga emivita della molecola ([http://www.reddit.com/r/Drugs/comments/1c1ruw/34dichloromethylphenidate\\_experience/](http://www.reddit.com/r/Drugs/comments/1c1ruw/34dichloromethylphenidate_experience/), ultimo accesso, 4 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile presso i siti Internet <http://www.plantfoodpalace.com/34-ctmp-pellets.html>; <http://www.purechemicals.net/buy-34-ctmp---500mg-667-p.asp>; <http://www.officialbenzofury.com/products/3,4%252dCTMP.html>; (ultimo accesso 4 luglio 2013).

## Stato legale

In Italia la molecola 3,4-diclorometilfenidato non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola nei Paesi europei.

*EMCDDA, EDND database 3,4-dichloromethylphenidate, 2013.*

## Fonti e database consultati

- *EMCDDA, EDND database 3,4-dichloromethylphenidate, 2013.*
- *Pub Med e Pub Chem database.*
- *Deutsch, H., Shi, Q., Gruszecka-Kowalik, E., Schveri, M. Synthesis and pharmacology of potential cocaine antagonists. 2. Structure-activity relationship studies of aromatic ring-substituted methylphenidate analogs. Journal of Medicinal Chemistry. 1996. 39: pp. 1201–1209.*
- *Wayment H. K., Deutsch H., Schveri M. M., Schenk J. O. Effects of Methylphenidate analogues on phenethylamine substrates for the striatal dopamine transporter: potential as amphetamine antagonists? Journal of Neurochemistry. 1999. 72: pp 1266–1274.*
- *National Laboratory of Forensic Science (SKL), Svezia, attraverso il Punto Focale Svedese.*

