

## 12. I cannabinoidi sintetici

---

Seri Catia <sup>1</sup>, Rimondo Claudia <sup>1</sup>, Serpelloni Giovanni <sup>2</sup>

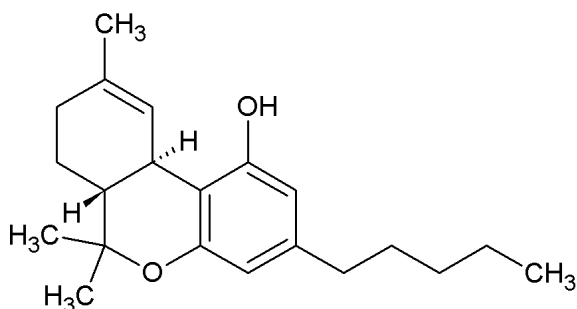
<sup>1</sup> Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

<sup>2</sup> Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

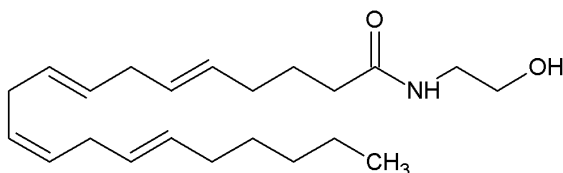
### Lo stato della ricerca: breve cronologia

I fitocannabinoidi sono stati usati per anni nel trattamento di numerosi condizioni mediche quali malesseri generalizzati e disturbi come dolore, nausea, spasmi muscolari. Negli anni novanta, con la scoperta dei recettori cannabinoidi ai quali il THC si lega (CB1 e CB2) e la successiva identificazione del ligando endogeno, l'anandamide, la ricerca sul possibile meccanismo d'azione dei cannabinoidi, sia esogeni che endogeni, ha subito un'accelerazione. L'interesse è stato dimostrato anche da parte della chimica medicinale che ha cercato di individuare, attraverso studi di relazione struttura-attività (SAR), delle molecole di sintesi in grado di mimare gli effetti dei cannabinoidi. L'obiettivo era quello di progettare e sintetizzare molecole che conservassero le proprietà potenzialmente terapeutiche del THC, privandole però dei suoi tipici effetti indesiderati, inclusi quelli relativi alla capacità di sviluppare dipendenza.

I primi tentativi di sintesi si sono orientati verso la preparazione di molecole del tutto analoghe al THC. Tra queste, il nabilone (attualmente in commercio) e il composto HU-210. Successivamente si è assistito ad una evoluzione delle caratteristiche strutturali delle molecole, a seguito dell'introduzione di ipotesi di farmacoforo: si è cercato cioè, di individuare quali fossero i punti, nella molecola del THC, importanti nell'interazione con il suo recettore cannabinoide CB1 e di riprodurre queste porzioni di molecola in modo analogo su nuove molecole di sintesi che si discostassero dalla classica struttura tricyclica benzopiranic, tipica dello scheletro del THC (Figura 1).

**Figura 1** - Struttura triciclica benzopiranic e numerazione degli atomi di carbonio.

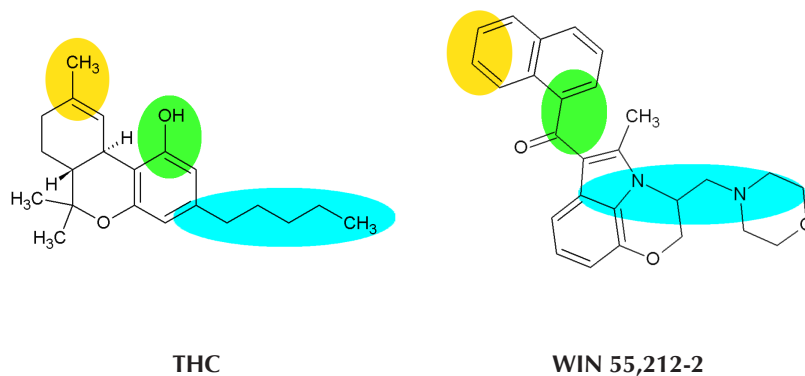
L'ipotesi iniziale prevedeva tre siti di interazione tra il THC e il recettore CB1, individuabili nella posizione C-9 dell'anello cicloesenico del THC, nell'ossidril fenolico e nella zona lipofila costituita dalla catena laterale a cinque atomi di carbonio, in posizione C-3 (Wiley et al. 1998 e riferimenti in esso contenuti). La scoperta dell'anandamide (Figura 2), la molecola prodotta dal nostro organismo specifica per i recettori cannabinoidi, ha messo in discussione questo modello, che però risulta ancora valido per comprendere l'attività di numerosi cannabinoidi sintetici sviluppati nei laboratori di ricerca nel corso degli anni, anche in considerazione del fatto che l'anandamide possiede una struttura flessibile che può ancora "adattarsi" a questo modello recettoriale.

**Figura 2** - Anandamide.

Si può cioè ipotizzare che i tre siti di interazione potrebbero corrispondere alla porzione olefinica dell'anandamide, alla sua porzione etanolamminica ed infine alla catena laterale lipofila, presente anche nei fitocannabinoidi e nei cannabinoidi sintetici (Wiley et al. 1998 e riferimenti in esso contenuti).

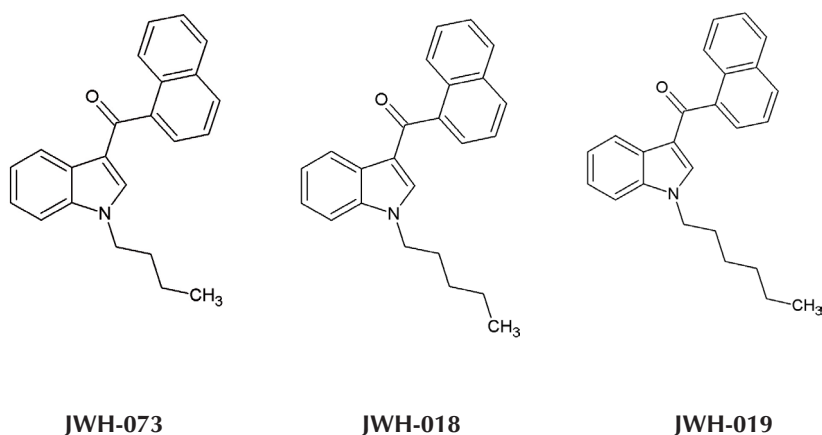
Come si può osservare in Figura 3, quando si è passati a strutture diverse dallo scheletro tipico del THC, come ad esempio agli amminoalchilindoli dei quali il WIN-55,212-2 può considerarsi il capostipite, è possibile riconoscere nuovamente i tre siti di interazione con il recettore. Come suggerito in una pubblicazione del 1994 (Huffman et al. 1994), i siti sono riconoscibili nella posizione C-7 all'anello naftalenico, nel gruppo carbonilico e nella catena laterale lipofila del WIN-55,212-2. La catena lipofila, oltre che nel THC, abbiamo visto essere presente anche nell'anandamide. Questa porzione si è dimostrata essere molto importante nella modulazione della potenza di questa classe di cannabinoidi sintetici.

**Figura 3** - Molecola del THC e del WIN-55,212-2 e analogie strutturali. I tre possibili siti di interazione con il recettore sono rappresentati in giallo per la posizione C-9 dell'anello cicloesenico del THC e la posizione C-7 all'anello naftalenico nel WIN-55,212-2; in verde rispettivamente l'ossidril fenolico e il gruppo carbonilico; in azzurro la zona lipofila costituita dalla catena laterale in posizione C-3, a cinque atomi di carbonio per il THC e la catena laterale lipofila nel WIN-55,212-2 (Wiley et al. 1998).



Uno studio dell'attività in vitro di alcuni cannabinoidi sintetici appartenenti alla serie alchilamminoindolica è stato realizzato da Wiley e collaboratori (Wiley et al. 1998). Numerosi derivati con struttura analoga al WIN-55,212-2, sono stati sintetizzati e testati. Tra questi, il JWH-073, il JWH-018 e il JWH-019 (Figura 4) sono quelli che hanno mostrato attività cannabimimetica.

**Figura 4** - Strutture a scheletro amminoalchilindolico del JWH-073, del JWH-018 e del JWH-019.



Le potenze in esperimenti di binding (ovvero, esperimenti nei quali si misura l'entità del legame tra le molecole in studio e il recettore) sono riportate in Tabella 1 dalla quale si può osservare che i derivati sintetici chiamati "JWH" mostrano un'affinità per il recettore CB1 circa 2,5 volte superiore rispetto al WIN 55,212-2 e quattro volte superiore rispetto al THC. In questi prodotti, le catene alchiliche hanno lunghezze che vanno dai 4 ai 6 atomi di carbonio. La pubblicazione riporta, invece, potenze nettamente inferiori per derivati con catene più corte o più lunghe, confermando l'importanza di questa porzione di molecola nell'interazione con il recettore.



**Tabella 1** - Affinità (binding sui recettori CB1) e potenza in vivo del THC e di alcuni cannabinoidi sintetici. Le attività in vivo sono state misurate con esperimenti su modelli animali, quali la soppressione dell'attività spontanea (SA); la temperatura rettale (TR) espressa come differenza di temperatura prima e dopo la somministrazione del cannabinoide; la percentuale di massimo effetto antinocicettivo possibile nel test denominato "tail-flick" (MPE). I valori di ED50 sono espressi in micromoli per chilogrammo (Wiley et al. 1998).

Molecola	Ki (nM)	SA	TR (Δ°C)	MPE
THC	41	0.92	2.5	2.7
WIN 55,212-2	24	0.19	1.5	1.4
JWH-073	8.9±1.8	0.34	3.3	1.3
JWH-018	9±5	0.44	1.7	~0.09
JWH-019	9.8±2	0.96	1.5	0.73

Per quanto riguarda l'attività in vivo misurata in esperimenti su modelli animali (ratto e topo), sia il THC che il WIN 55,212-2 mostrano un profilo caratteristico dei cannabinoidi che include la soppressione dell'attività spontanea, l'effetto antinocicettivo e l'ipotermia, tutte attività dove il WIN 55,212-2 mostra una potenza superiore rispetto al THC.

### "Herbal mixture" e cannabinoidi sintetici

Negli ultimi anni si è assistito ad un fenomeno del tutto nuovo che ha rivoluzionato le tendenze giovanili, e non solo, rispetto all'uso di droghe. Alle sostanze comunemente utilizzate per lo "sballo" si sono aggiunte le molecole di sintesi, quelle cioè preparate artificialmente in laboratorio.

L'evoluzione del fenomeno ha condotto all'individuazione da parte delle organizzazioni internazionali che fanno un regolare monitoraggio delle droghe ad uso "ricreazionale", della comparsa sul mercato di molecole di sintesi con attività sul recettore CB1, proprio i cannabinoidi sintetici.

Tra questi, alla fine del 2008, quando ci fu l'esplosione del fenomeno in Europa e nel mondo, i più comunemente riscontrati in diverse miscele vegetali, definite anche "herbal mixture" o "herbal blend", sono stati il JWH-018 e il JWH-073, molecole di sintesi che vengono aggiunte alle miscele stesse.

I consumatori spesso ritengono di assumere dei prodotti naturali molto potenti, simili alla cannabis, mentre in realtà la loro attività psicotropa è dovuta alla presenza di molecole di sintesi.

Dopo aver discusso, nel precedente paragrafo, parte della ricerca scientifica che ha condotto all'identificazione di diverse molecole con attività cannabimimetica, è importante osservare che nessuna delle molecole descritte è stata progredita in fase di sviluppo farmaceutico e che spesso non sono disponibili in letteratura i dati di tossicità associati all'uso di tali sostanze, come richiesto da qualsiasi studio clinico e preclinico. Esiste quindi il rischio che si manifestino effetti non noti, inclusi effetti tossici, in seguito all'assunzione di queste molecole, effetti che sono stati realmente riscontrati in numerosi casi di intossicazione in seguito al consumo di tali "herbal mixture", come di

Mancato  
sviluppo  
farmaceutico dei  
cannabinoidi  
sintetici

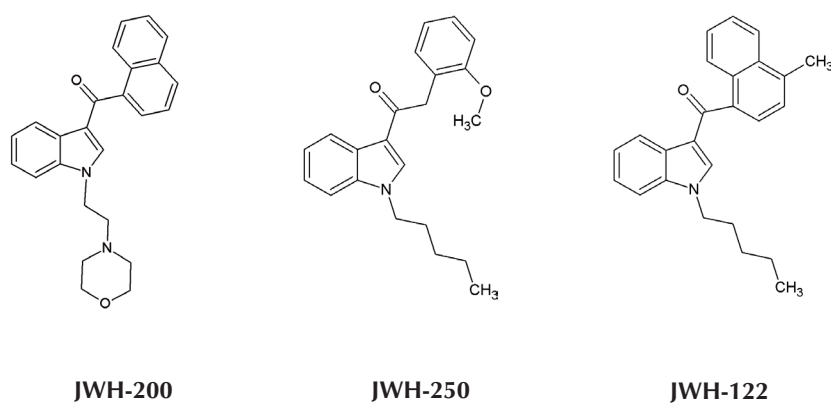
seguito riportato.

Da analisi condotte su diversi prodotti di tipo “herbal mixture”, effettuate da diversi laboratori internazionali, è emersa la presenza di numerosi altri cannabinoidi sintetici, riconducibili a quelli precedentemente trattati, tra cui il JWH-122, il JWH-200, il JWH-250, il JWH-251, il JWH-081, il JWH-398, il JWH-019, l’HU-210 ed il CP 47,497 inclusi i suoi analoghi con catena alchilica C6, C8 e C9 (Ukiyama et al., 2010; Nakajima et al., 2010; Lindigkeit et al., 2009).

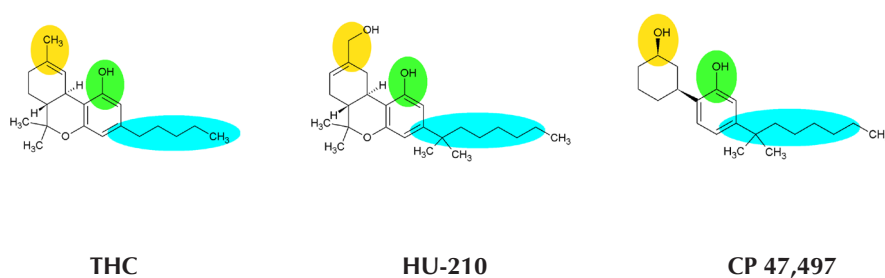
Il JWH-200, il JWH-250, il JWH-122 (Figura 5) e il JWH-019 sono analoghi del JWH-018 e del JWH-073. L’HU-210 è un analogo del  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo ( $\Delta^9$ -THC) mentre il CP 47,497 è un derivato di tipo cicloesilfenolico, molecole per le quali possiamo ancora riconoscere gli elementi strutturali comuni con il THC (Figura 6).

Altri  
cannabinoidi  
sintetici

**Figura 5** - Strutture del JWH-200, del JWH-250 e del JWH-122, analoghi del JWH-018.



**Figura 6** - Analogie strutturali tra THC e i cannabinoidi sintetici HU-210 e CP 47,497.



L’attività farmacologica dei cannabinoidi sintetici sopra riportati è analoga a quella del JWH-018 e del JWH-073 (Huffmann et al., 2009; Aung et al., 2000). Pertanto gli effetti sull’organismo umano prodotti sono simili a quelli che si manifestano nel caso di assunzione di prodotti “herbal mixture” contenenti JWH-018 e JWH-073.

Come precedentemente riportato, l’attività in vitro del JWH-018 e dei suoi analoghi JWH-073 e JWH-019 risulta essere superiore a quella del  $\Delta^9$ -THC (Tabella 1, Wiley et al. 1998). Analogamente, il CP 47,497 mostra attività agonista sui recettori CB1 dalle 3 alle 28 volte superiore a quella del  $\Delta^9$ -THC

Attività  
farmacologica



(Weissman, 1982).

Effetti dei  
cannabinoidi  
sintetici

Infine, a causa della capacità dei cannabinoidi sintetici individuati di agire come agonisti sui recettori CB1 (Atwood et al., 2010), è possibile sviluppare facilmente tolleranza a queste molecole.

A supporto di quanto sopra riportato, si segnala che come evidenziato in un articolo scientifico tedesco (Auwärter et al., 2009), gli effetti dei prodotti “herbal mixture” sono simili, quando non superiori, a quelli successivi al consumo di cannabis. L’assunzione di tali prodotti, infatti, genera, dopo soli dieci minuti, congiuntivite, aumento del battito cardiaco, xerostomia e una alterazione della percezione e dell’umore, effetti che perdurano per circa sei ore. In Germania sono stati registrati casi di soggetti giunti in pronto soccorso dopo il consumo di “herbal mixture” con disturbi del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso, quali tachicardia e temporanea perdita di conoscenza. In alcuni casi sono stati registrati effetti quali agitazione psicomotoria, attacchi di panico e stati confusionali. L’assunzione di cannabinoidi sintetici è individuabile in liquidi biologici quali urine (Sobolevsky et al., 2010), sangue e siero (Teske et al., 2010). Casi simili sono stati registrati in Svezia, Austria, Romania e Italia.

## I cannabinoidi sintetici in Italia: l’esperienza del Sistema Nazionale di Allerta Precoce

Il fenomeno  
“spice”

Secondo l’Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (OEDT), miscele a base di erbe destinate ad essere fumate vengono vendute in Internet ed in negozi specializzati (smart shops) già dal 2006. Sono prodotti denominati “Spice” e venduti come “incenso esotico dall’aroma intenso” e “non per uso umano”. Nonostante quanto dichiarato sulle etichette, però, i prodotti tipo “Spice” contengono cannabinoidi sintetici in grado di produrre nel consumatore effetti simili, quando non superiori, a quelli della cannabis.

Sono numerosi i prodotti etichettati e venduti come “Spice”: Spice Silver, Spice Gold, Spice Diamond, Spice Arctic Synergy, Spice Tropical Synergy, Spice Egypt, ecc. Oltre a questi, esistono in commercio anche altri prodotti promozionati come “simili” agli “Spice”: Yucatan Fire, Smoke, Sence, ChillX, Highdi’s Almdröhner, Earth Impact, Gorillaz, Skunk, Genie, Galaxy Gold, Space Truckin, Solar Flare, Moon Rocks, Blue Lotus, Aroma, Scope, ecc. (Figura 7). I nomi commerciali vengono spesso modificati ed il contenuto delle bustine rimane pressoché uguale nell’aspetto del prodotto, che è generalmente un trinciato di materiale vegetale (Vardakou et al., 2010; Lindigkate et al., 2009). Tuttavia il contenuto risulta variabile nella presenza e nella concentrazione dei principi attivi.

Vendita in  
smart shop e su  
Internet

Dal 2008, il Sistema di Allerta Europeo sulle nuove sostanze psicoattive ha formalmente iniziato a tenere monitorato il fenomeno degli “Spice”. Verso la fine dell’anno, sono state condotte dalle autorità Tedesche e Austriache alcune indagini analitiche per individuare gli ingredienti psicoattivi degli “Spice”. A dicembre 2008, il Punto Focale Nazionale Austriaco ha segnalato per la prima volta di aver individuato il cannabinoide sintetico JWH-018. L’informazione è stata quindi confermata, qualche giorno dopo, anche dal Punto Focale Nazionale Tedesco. Altre indagini analitiche hanno successivamente evidenziato la presenza nei prodotti “Spice” di altri cannabinoidi sintetici.

**Figura 7** - Esempi di prodotti tipo “Spice” disponibili all’acquisto su Internet.



Gli “Spice” e i suoi analoghi vengono venduti in negozi specializzati (smart shop) e su Internet. Un’indagine condotta dall’Osservatorio Europeo ha evidenziato che gli “Spice” sono disponibili in circa il 60% dei drug store on line di ciascuno Stato Membro (EMCDDA, 2009). Su Internet, presso forum e social network, sono disponibili anche numerosi racconti aneddotici di persone che dichiarano di aver consumato il prodotto e di cui ne riportano gli effetti con dovizia di dettagli, descrivendo questi ultimi come molto simili alla cannabis.

Attraverso il Punto Focale Nazionale Italiano del Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio di Ministri, la notizia dell’individuazione dei cannabinoidi sintetici nei prodotti tipo “Spice” e degli effetti ad essi correlati è giunta anche al Sistema Nazionale di Allerta Precoce ([www.allertadroga.it](http://www.allertadroga.it)). Il Sistema ha come finalità quella di individuare precocemente la comparsa sul territorio italiano di nuove sostanze psicoattive e di nuove modalità di consumo e, contemporaneamente, di attivare tempestivamente azioni di risposta rapida attraverso il coinvolgimento attivo e tempestivo delle organizzazioni deputate alla difesa e alla promozione della salute. Nell’ambito delle competenze del Sistema, quindi, è stata inserita l’attività di monitoraggio del fenomeno “Spice” e analoghi per individuare eventuali casi di intossicazione a seguito del consumo di tali prodotti anche nel nostro Paese. All’inizio del 2010, purtroppo, anche in Italia si sono cominciati a registrare i primi episodi di intossicazione acuta con ingresso al Pronto Soccorso.

Il Sistema  
Nazionale di  
Allerta Precoce

### Casi clinici

A febbraio 2010 venne ricoverata a Milano una donna di 55 anni che riferiva di aver assunto per via inalatoria (fumo) una miscela aromatica (“erbe per profumare ambienti”) successivamente identificata con il nome di “n-Joy”. La donna era stata trovata in casa propria in stato confusionale, dopo aver avuto una probabile crisi comiziale. Portata in Pronto Soccorso, era stata ricoverata in stato di agitazione ed eccitazione e trattata con benzodiazepine. La paziente riferiva di aver fumato nel pomeriggio una miscela aromatica chiamata “n-Joy” e di aver acquistato tale prodotto dal sito [www.alkemico.it](http://www.alkemico.it). Non è stato possibile eseguire ulteriori analisi tossicologiche per la mancata disponibilità di campioni di sangue e di urine.

Intossicazione  
a Milano





#### I casi di Venezia

Altri 4 casi analoghi vennero registrati qualche sera dopo a Venezia. Uno dei soggetti, una donna di 35 anni, aveva contattato il Centro Antiveleni di Pavia cui aveva riferito che i quattro avevano fumato la miscela “n-Joy”, acquistata da una persona del gruppo dal sito Internet [www.n-joyaroma.com](http://www.n-joyaroma.com)

Secondo quanto riferito dalla donna, visitata presso il Pronto Soccorso dell’Ospedale Civile di Venezia, tutti e 4 avevano fumato il prodotto e lo avrebbero aspirato 1-2 volte ciascuno. Le due persone che lo avevano aspirato solo una volta avevano manifestato effetti meno importanti ed erano stati in grado di avvertire i soccorsi.

La donna riferì che dopo aver fumato “n-Joy” aveva provato un forte stato di agitazione, allucinazioni, percezione alterata del proprio corpo, confusione mentale, parestesie, attacchi di panico e tachicardia. Tali sintomi erano perdurati, in misura minore, anche il giorno successivo. L’informazione era stata confermata anche dal medico che aveva preso in carico la paziente in Pronto Soccorso. Gli esami tossicologici condotti su urine relativamente alle usuali sostanze era risultato negativo e l’ECG eseguito in Pronto Soccorso era risultato nella norma, a parte una lieve tachicardia sinusale (100 bpm).

Gli altri soggetti coinvolti, tutti di età compresa tra 25 e 35 anni, mostrarono sintomi analoghi ma di minor intensità.

#### Il caso di Portogruaro (VE)

Pochi giorni dopo questa segnalazione, il Centro Antiveleni dell’Ospedale Niguarda Cà Granda segnalò di essere stato contattato dal Pronto Soccorso dell’ospedale di Portogruaro per un ragazzo di 19 anni che, dopo aver fumato un poutpourry di fiori secchi ed estratti aromatici, era giunto in ospedale in stato di insufficienza cerebrale. Il ragazzo ed i suoi amici avevano riferito di aver già fumato in passato questa sostanza senza però presentare alcun disturbo. Le altre 3 persone che erano con lui al momento del consumo del prodotto non avevano manifestato sintomi nemmeno in questa circostanza. Gli esami tossicologici avevano rivelato una leggera positività per THC.

La mattina successiva il ragazzo aveva ripreso conoscenza ed era stato affidato ai genitori. Intervistato dal medico, aveva riferito che la miscela fumata si chiamava “n-Joy”.

### *Le analisi del laboratorio*

#### Analisi dell’Istituto di Medicina Legale di Verona

A seguito della prima segnalazione, giunta al Sistema Nazionale di Allerta Precoce il 18 febbraio, circa l’intossicazione della donna di Milano, il 24 febbraio il Sistema entrò in possesso della miscela “n-Joy” (Figura 8) direttamente dalla rete di vendita online. Il prodotto venne analizzato dal laboratorio dell’Istituto di Medicina Legale dell’Università di Verona.

Le analisi della miscela effettuate con una tecnica analitica in gascromatografia accoppiata a spettrometria di massa (GC-MS) mise in evidenza cromatogrammi nei quali erano presenti lo ione molecolare ( $m/z$  341) e molteplici frammenti riferibili alla molecola nota come JWH-018 (1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole), come componente principale dell’estratto. Tale analita era presente in tutti gli estratti analizzati.

#### JWH-018 e JWH-073

Nel prodotto “n-Joy” analizzato mediante GC-MS, venne rilevata la presenza oltre che del composto JWH-018 anche del suo analogo JWH-073, confermata dal confronto dei dati con quelli ottenuti per lo standard di JWH-073.

Una stima semi-quantitativa indicava che il JWH-073 era presente in percentuale del 3% sul prodotto secco. Pertanto, considerato che il JWH-018



era presente in percentuale dell'1%, la percentuale totale di principio attivo contenuto nel prodotto analizzato era del 4%.

Similmente, il 25 febbraio il Laboratorio Antidoping di Orbassano (TO) segnalò al Sistema Nazionale di Allerta Precoce di aver acquistato una confezione della miscela "n-Joy" presso un negozio di rivendita di "smart drugs" a Torino. Ne venne analizzato il contenuto sia dopo estrazione della miscela tal quale, sia dopo averne campionato i "fumi" (su cartuccia assorbente) durante la combustione della miscela stessa. Entrambi gli estratti vennero analizzati mediante GC-MS.

I risultati evidenziarono la presenza del cannabinoide sintetico JWH-018.

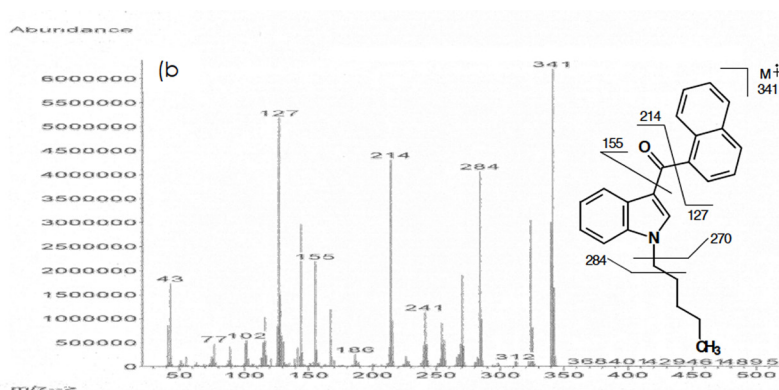
Analisi del  
Laboratorio  
Antidoping di  
Orbassano (TO)

**Figura 8** - Confezione del prodotto "n-Joy" acquistato via Internet e analizzato dall'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Verona.

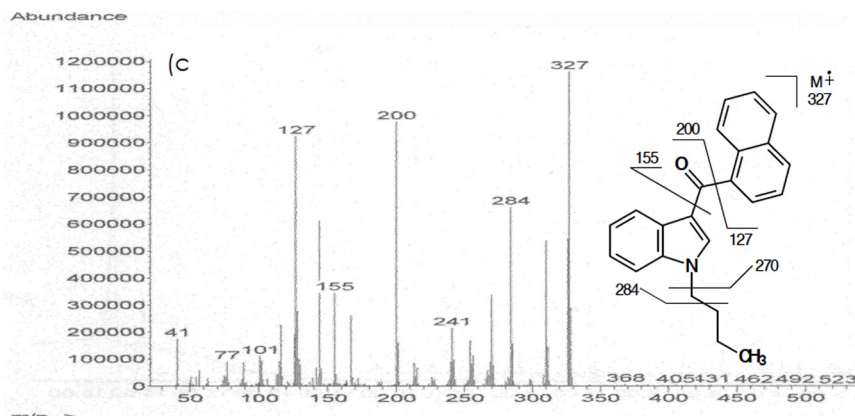


L'analisi qualitativa effettuata mediante GC-MS in modalità di acquisizione in scansione continua (FULL SCAN), rivelò la presenza di un componente secondario che presentava lo stesso profilo di frammentazione del JWH-018, i cui segnali si presentavano ai medesimi valori di massa ( $m/z$ ) o differivano per 14 unità di massa, pari ad una unità metilenica: tale componente fu facilmente identificabile come omologo del principio attivo (Figura 9 e 10). I medesimi componenti vennero ritrovati nei prodotti di combustione della miscela vegetale.

**Figura 9** - Spettro di massa del componente riconosciuto come JWH-018. Fonte Laboratorio Antidoping di Orbassano (TO).



**Figura 10** - Spettro di massa del componente riconosciuto come analogo del JWH-018. Fonte Laboratorio Antidoping di Orbassano (TO).



#### Concentrazione del principio attivo

La concentrazione media stimata di principio attivo JWH-018 nelle tre aliquote di campione sottoposte ad analisi quantitativa mediante gascromatografia accoppiata a spettrometria di massa (GC-MS) con standardizzazione interna, risultò pari a circa 90 milligrammi per grammo di prodotto (circa il 9%). Il componente secondario con struttura omologa al JWH-018 era presente in concentrazione pari a circa lo 0,35%. Nell'estratto dei prodotti di combustione della miscela vegetale, le concentrazioni apparivano similmente elevate. La concentrazione del principio attivo JWH-018 nelle tre aliquote di campione analizzate era dunque pari al 9% circa (90 mg/g di prodotto). La concentrazione del componente omologo era circa 25 volte inferiore.

#### Disponibilità del prodotto on line

Da un'indagine condotta dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce, il prodotto "n-Joy" viene venduto su siti Internet e in numerosi smart shops italiani. Viene generalmente inserito nella categoria "smart drugs", nella sottocategoria "blends".

"n-Joy" viene promosso come una miscela aromatica con estratti di prodotti vegetali. E' descritto come articolo non destinato al consumo umano, ma le immagini che lo pubblicizzano riportano giovani nell'atto di fumare. Il suo costo è di 20-25 € per 2 grammi di prodotto.

Dalla ricerca effettuata su blogs e forum è emerso che "n-Joy" non appare spesso tra gli argomenti trattati dai websurfers; più frequentemente, infatti, i consumatori parlano di "Spice". Tuttavia, attraverso l'osservazione dei social network è stata individuata su Facebook una pagina italiana completamente dedicata a "N'Joy – the taste of freedom" (<http://www.facebook.com/search/?flt=1&q=N%27+JOY&o=65&sid=1370400258.994777470..1&s=30#!/pages/N-JOY-the-taste-of-freedom/253701595208?ref=search&id=1370400258.1326982169..1>). A dicembre 2010, la pagina non risulta più attiva.

#### Attivazione dell'allerta

Considerata l'identificazione dei cannabinoidi sintetici JWH-018 e JWH-073 nel prodotto "n-Joy" e data la gravità degli effetti prodotti dal suo consumo e la facilità con cui il prodotto può essere acquistato via web o in smart shops, il 26 marzo il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha attivato un'allerta di

grado 2 (potenziale rischio di gravi danni per la salute) tra le strutture competenti in materia di protezione della salute pubblica. E' stato raccomandato loro di prestare particolare attenzione alle intossicazioni caratterizzate dal quadro clinico individuato attraverso i casi clinici di Milano, Venezia e Portogruaro, e di attivare le eventuali misure preventive del caso, anche informando gli operatori in contatto con i potenziali assuntori.

E' stato comunicato agli Assessorati alla Sanità e agli Assessorati alle Politiche Sociali di diffondere la comunicazione alle direzioni generali e sanitarie e ai servizi del sistema dell'urgenza di Aziende Ospedaliere e Aziende Sanitarie (SSUEM 118, Guardia Medica, DEA-Dipartimenti di Emergenza-Accettazione, Pronto Soccorso, Punti di Primo Intervento), e ai Dipartimenti delle Dipendenze.

Per quanto di competenza, l'allerta è stata trasmessa anche al Ministero della Salute e alle Procure di competenza territoriale.

Infine, tutte le strutture competenti sono state invitate, in caso di osservazione di intossicazioni acute da "n-Joy", a conservare, con le opportune modalità, aliquote di campioni biologici dei soggetti, prelevati nell'immediatezza del ricovero per approfondimenti tossicologici presso laboratori specializzati.

Pochi giorni dopo l'attivazione dell'allerta, il Centro Antiveleni di Milano segnalò al Sistema Nazionale di Allerta Precoce di essere stato chiamato dal Pronto Soccorso dell'Ospedale "Fatebenefratelli" di Milano alle ore 1.48 del medesimo giorno per un ragazzo con sintomi da intossicazione acuta analoghi a quelli riportati nell'allerta: agitazione, stato di assenza, allucinazioni, tachicardia, senso di morte imminente. Egli riferiva di essersi sentito male dopo aver fumato un prodotto acquistato presso un negozio di Milano ("Alkemico") denominato "Spice".

Analogamente, all'inizio di aprile, un ragazzo di Asti (AT) entrava al Pronto Soccorso dell'Ospedale della città con dispnea, agitazione, cardiopalmo e parestesie alle estremità superiori. Il paziente riferì di essersi sentito male dopo un'ora dal consumo per via inalatoria (fumo) di una miscela di erbe denominata "n-Joy".

A seguito della trasmissione dell'allerta anche ai Ministeri competenti, il Ministero della Salute, sulla base delle evidenze raccolte dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce e dalla documentazione scientifica fornita a supporto dall'Istituto Superiore di Sanità, ha individuato nella commercializzazione dei prodotti "Spice" e "n-Joy" un grave rischio per la salute pubblica connesso ad un loro uso improprio. Pertanto, ritenuta la necessità e l'urgenza di adottare misure cautelative a tutela della salute dei cittadini e dell'incolumità pubblica, il Ministero ha vietato con un'Ordinanza la "fabbricazione, importazione, immissione sul mercato e commercio (compresa la vendita on-line) dei prodotti denominati 'Spice' e 'n-Joy' e relative presentazioni commerciali, venduti come miscele aromatizzanti e profumatori di ambiente". In conseguenza di ciò, tali prodotti sono stati ritirati dal commercio.

Il Ministero della Salute ha inoltre attivato il sistema di allerta RAPEX, il sistema comunitario per il rapido scambio di informazioni tra gli Stati Membri e la Commissione Europea sulle misure da adottare circa i prodotti che presentano seri rischi per la salute e la sicurezza della popolazione, ad esclusione di farmaci e cibi vari.

Segnalazioni  
post-allerta

Ordinanza del  
Ministero della  
Salute

Sistema di  
Allerta  
RAPEX



Inserimento in  
Tabella I del  
D.P.R. 309/90 e  
status legale in  
Europa

Infine, con decreto del 16 giugno 2010 (G.U. n. 146 del 25 giugno 2010), il Ministero della Salute ha inserito i cannabinoidi sintetici JWH-018 e JWH-073, insieme al catinone sintetico mefedrone, nella Tabella I del D.P.R. 309/90, rendendo illecito in Italia qualsiasi prodotto contenente tali molecole. A dicembre 2010, in Europa i cannabinoidi sintetici JWH-018 e JWH-073 risultano posti sotto controllo in Austria e Cipro (solo il JWH-018) e in Danimarca, Estonia, Francia, Germania, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Romania, Svezia, Regno Unito.

In Inghilterra sono stati messi sotto controllo tutti i composti strutturalmente derivati dal 3-(1-naftoil)indolo o 1H-indol-3-il-(1-naftil)metano per sostituzione sull'atomo di azoto. Tali sostituzioni includono catene alchiliche, alchenili, cicloalchilmetili, cicloalchiletili o 2-(4-morfolinil)etili, anche su strutture ulteriormente sostituite sull'anello indolico o quello naftilico. Questa soluzione ha consentito di includere nella lista delle sostanze controllate tutti i cannabinoidi sintetici strutturalmente analoghi al JWH-018.

Provvedimenti  
nei confronti di  
smart shop

L'inserimento in Tabella I del D.P.R. 309/90 dei cannabinoidi sintetici JWH-018 e JWH-073 e del catinone sintetico mefedrone ha aperto una nuova strada alla lotta alla droga ed, in particolare, alla lotta alle smart drugs e a tutte quelle attività commerciali denominate smart shop in cui queste vengono vendute, e per le quali si può connotare ora il reato di traffico e spaccio. La tabellazione delle nuove molecole è stata accompagnata dall'invio di una nota del Dipartimento Politiche Antidroga indirizzata a tutte le Procure, le Prefetture e le Questure d'Italia in cui si richiedeva l'attivazione di tempestive azioni di controllo nei confronti degli smart shop localizzati su tutto il territorio italiano. Ottimi risultati sono già stati raggiunti dalle Forze dell'Ordine di Verona e di Piacenza. Nella prima città, una forte collaborazione tra la Squadra Mobile, il Dipartimento delle Dipendenze dell'Azienda ULSS 20 e l'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Verona ha permesso di mettere sotto sequestro un locale presso cui venivano vendute smart drugs a persone di giovane età, molte delle quali minorenni. Analogamente, a Piacenza, l'attività delle Forze dell'Ordine, coordinate dalla Procura, ha permesso di individuare oltre 400 prodotti contenenti cannabinoidi sintetici illeciti e di determinare la chiusura di uno smart shop della zona. Attualmente, le Forze dell'Ordine di tutta Italia sono impegnate nell'esecuzione di controlli capillari per lo smascheramento di attività commerciali che vendono smart drugs.

Segnalazioni  
post allerta

A partire dall'attivazione dell'allerta, sono state molteplici le segnalazioni giunte al Sistema Nazionale di Allerta Precoce, riguardanti non solo l'N-Joy, ma numerose altre miscele di erbe commercializzate con nomi diversi e promozionate per un uso ricreazionale. Tali miscele, reperite via Internet o in smart shop presenti sul territorio italiano, sono state analizzate da Centri Collaborativi del Sistema e in alcuni casi sono state correlate ad episodi di intossicazione da cannabinoidi. In Tabella 2 viene riportata la lista delle diverse miscele di erbe analizzate e le sigle dei cannabinoidi sintetici in esse rinvenuti. E' interessante notare come, in prodotti venduti con lo stesso nome commerciale, sia possibile individuare miscele diverse di cannabinoidi sintetici (si veda, ad esempio, i due campioni di Jamaican Spirit).

**Tabella 2** - Miscele di erbe segnalate al Sistema Nazionale di Allerta Precoce e corrispondenti cannabinoidi sintetici identificati dopo analisi dei campioni (aggiornata a dicembre 2010).

Nome commerciale	Cannabinoide identificato	In Tabella I (D.P.R. 309/90)	NOTE
Genie	JWH-018	SI	
N-Joy	JWH-018	SI	6 intossicazioni acute registrate
Spice Silver	JWH-018; JWH-073	SI	
Spice Gold	JWH-018; JWH-073	SI	
Spice Gold Spirit	JWH-018; JWH-073	SI	
Spice Original Diamond	JWH-018; JWH-073	SI	
Spice Original Diamond Spirit	JWH-018; JWH-073	SI	
Spice Tropical	JWH-018; JWH-073	SI	
Spice Artic Synergy	JWH-018; JWH-073	SI	1 intossicazione acuta registrata
Amazonas	JWH-250	NO	
Orange lilia	JWH-018	SI	
Orange Oxana	JWH-073; delta-9-THC (tracce)	SI	
Jamaican Gold	JWH-018	SI	
Jamaican Spirit	JWH-250; JWH-081	NO	
Jamaican Spirit	JWH-200+JWH-081	NO	
Mojo	JWH-018	SI	
Infinity	JWH-073	SI	
Bonzai	JWH-018	SI	3 intossicazioni acute registrate
Sencation	JWH-073 metil derivato	NO	
Bonzai Citrus	JWH-081	NO	
Afghan Incense	JWH-018	NO	
Bonzai Winter Boost	JWH-250	NO	
New Jamaican Gold	JWH-081	NO	
Blaze	JWH-081	NO	
Blaze	JWH-250	NO	
Forest Green	JWH-250+tracce di JWH-122	NO	3 intossicazioni acute registrate
Forest Green	JWH-122	NO	
Intensive Shot	JWH-250	NO	
Ketama Gold	JWH-250	NO	
Jungle Mystic Incense	JWH-122	NO	5 intossicazioni acute registrate





## “Forest Green” e i casi di Asti

Come già evidenziato nelle note della Tabella 2, in Italia le intossicazioni da assunzione di cannabinoidi sintetici non si sono interrotte con la scomparsa dal mercato dell’“n-Joy”, a causa della rapida immissione in commercio di altri prodotti contenenti cannabinoidi sintetici, altrettanto dannosi per la salute. A settembre 2010, il Centro Antiveneni dell’IRCCS Fondazione “S. Maugeri” di Pavia segnalò di essere stato contattato dall’Ospedale di Asti per un caso di intossicazione che aveva interessato tre ragazzi. Il Servizio 118 aveva trovato un paziente di 21 anni, in stato di incoscienza, con nistagmo verticale, clonie e ipertono muscolare. Era stato trattato con somministrazione di liquidi e naloxone, dopo il quale si era registrato un lieve miglioramento dello stato di coscienza.

Il paziente aveva riferito di aver fumato, un’ora prima del ricovero, insieme a due suoi amici, un prodotto denominato “Forest Green”, venduto come profumatore per ambiente. Gli amici, rispettivamente di 14 e 15 anni, erano stati anch’essi ricoverati presso l’Ospedale di Asti, presentando sintomi di intossicazione più lievi, ma ancora importanti, quali uno stato di forte agitazione in un caso, incoscienza nell’altro, pupille dilatate, difficoltà nel deglutire in entrambi i casi. Lo screening urinario per sostanze d’abuso (oppiacei, cocaina, cannabinoidi, amfetamine, metadone, barbiturati, benzodiazepine) ha dato per i tre pazienti, risultato negativo, così pure la misura dell’alcolemia. I tre sono stati dimessi asintomatici il giorno successivo.

I campioni di sangue e il campione di un residuo del prodotto da loro assunto, sono stati inviati agli esami di laboratorio, su indicazione del Centro Antiveneni di Pavia, che aveva valutato questi casi di intossicazione come “atipici”, sui quali investigare ulteriormente.

### Le analisi di laboratorio

Le analisi di laboratorio sono state effettuate presso il Laboratorio di Tossicologia Analitica - IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, su un residuo del campione commerciale del prodotto “Forest Green” e sui campioni biologici inviati dall’Ospedale di Asti, lavorando in urgenza, con risultati analitici prodotti in sole 6 ore.

### Campione commerciale

La bustina del prodotto analizzato, era etichettata come “profumatore per ambienti a base di foglie e fiori secchi con aromi”, era aperta e conteneva un residuo del prodotto vegetale, ma aveva ancora un intenso odore aromatico. Per recuperare la maggior quantità possibile di prodotto, l’interno della bustina è stato lavato con metanolo, poi concentrato ed analizzato in gascromatografia-spettrometria di massa, che ha permesso di identificare la presenza dei cannabinoidi sintetici JWH-250 e JWH-122, in rapporto stimabile pari a 73:1.

### Campioni biologici

Il confronto tra i dati analitici registrati ha permesso di riscontrare la presenza del JWH-250 anche nei campioni di siero relativi ai tre soggetti ricoverati presso l’Ospedale di Asti.

## Diffusione delle intossicazioni nel Nord Italia: i casi dello “Jungle Mystic Incense”

Nel mese di novembre 2010 il Sistema Nazionale di Allerta Precoce, ha ricevuto attraverso il Centro Antiveneni di Pavia che era stato contattato per con-



sulenza, la segnalazione di ben cinque casi di intossicazione acuta associata al consumo di una nuova miscela di erbe etichettata come "Jungle Mystic Incense", avvenuti nell'arco di sette giorni in diverse località del Nord Italia. L'"herbal blend" è risultato contenere il cannabinoide sintetico JWH-122 che nel "Forest Green" dei casi di Asti, era risultato presente solo in tracce.

A novembre 2010 erano giunti al Pronto Soccorso dell'Ospedale di Reggio Emilia due pazienti, una ragazza di 17 anni e un ragazzo di 16, i quali, dopo l'assunzione (fumo) del deodorante per ambienti "Jungle Mystic Incense" acquistato in un negozio cinese locale, avevano accusato un aumento del battito cardiaco, arrossamento del volto, stato confusionale, dilatazione delle pupille, dolori diffusi, vertigini, sintomi che erano comparsi 30 minuti dopo l'assunzione del prodotto. La sintomatologia era regredita nelle successive 12 ore dopo trattamento sintomatico con benzodiazepine. Gli esami tossicologici di routine avevano evidenziato positività al THC nel maschio e negatività alle comuni sostanze d'abuso nella femmina. Il Centro Antiveneni di Pavia ha provveduto a far pervenire i campioni biologici dei pazienti ed il prodotto commerciale da loro utilizzato, al Laboratorio di Tossicologia Clinica Analitica del Policlinico di Pavia. I risultati analitici hanno confermato positività per il JWH-122 nel sangue di entrambi i pazienti e nel prodotto da loro assunto (Figura 11).

**Figura 11** - Residuo del prodotto "Jungle Mystic Incense", acquistato in un negozio di Reggio Emilia, analizzato dal Laboratorio di Tossicologia Clinica Analitica del Policlinico di Pavia e risultato contenere il cannabinoide sintetico JWH-122 (Fonte: Laboratorio di Tossicologia Clinica Analitica del Policlinico di Pavia).



Altri due casi sono stati registrati pochi giorni dopo, dal Pronto Soccorso di Carmagnola (TO) dove sono giunti due pazienti, rispettivamente di 43 e di 21 anni, dopo un'ora dall'assunzione, attraverso il fumo, del deodorante per ambienti "Jungle Mystic Incense". Anche loro presentavano sintomi di confusione mentale, disorientamento e pupille dilatate. Per entrambi i soggetti era stato effettuato il trattamento sintomatico con infusione di liquidi, plasma expander e per il soggetto più anziano, di dopamina a causa di una evidente ipotensione.

Gli esami tossicologici di routine avevano evidenziato positività al THC solo nel soggetto più giovane e negatività alle altre comuni sostanze d'abuso.

Infine, il caso registrato sempre a novembre 2010 nel quale era giunto al Pronto Soccorso di Novi Ligure (AL) un uomo di 35 anni a seguito di assunzione (fumo) di “Jungle Mystic Incense” deodorante per ambienti acquistato in smart shop a Genova. Il paziente era stato soccorso dall’ambulanza per un episodio sincopale nella sua abitazione. Ancora, i sintomi presentati erano agitazione, tachicardia (frequenza cardiaca 100 battiti/minuto), secchezza delle fauci, ansia, pupille dilatate ed era stato sottoposto a trattamento sintomatico con benzodiazepine.

In tutti e cinque i casi clinici, il Centro Antiveleni di Pavia, contattato per consulenza, ha fatto pervenire i campioni biologici dei pazienti e del residuo dei prodotti assunti, presso il Laboratorio di Tossicologia Clinica Analitica - IRC-CS Policlinico San Matteo di Pavia. I risultati analitici confermavano in tutti i casi, positività per il cannabinoide sintetico JWH-122 nel sangue dei pazienti e nei prodotti assunti (Figura 12).

**Figura 12** - Prodotto “Jungle Mystic Incense” acquistato a Genova analizzato dal Laboratorio di Tossicologia Clinica Analitica del Policlinico di Pavia e risultato contenere il cannabinoide sintetico JWH-122 (Fonte: Laboratorio di Tossicologia Clinica Analitica del Policlinico di Pavia).



### Cannabinoidi sintetici e denominazioni commerciali

Questa nuova casistica di intossicazioni da cannabinoide sintetico presente in un prodotto commercializzato con il nome “Jungle Mystic Incense”, conferma i dati già raccolti dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce, circa la diffusione dei cannabinoidi sintetici in miscele di erbe commercializzate con etichettature diverse e contenenti principi attivi diversi, pur se della stessa serie chimica.

E’ da segnalare infatti che il JWH-122, oltre ad essere stato individuato in tracce, come descritto precedentemente, nel prodotto “Forest Green” che aveva provocato i casi di intossicazione di Asti, era stato individuato anche in un campione di “herbal blend” con lo stesso nome commerciale. Tre confezioni di “Forest Green”, provenienti da un sequestro avvenuto in uno smart shop del territorio di Alba (Figura 13), analizzate dal Laboratorio di Medicina Lega-

le, Università degli Studi di Verona avevano evidenziato la presenza del solo JWH-122 nell'ottobre 2010.

**Figura 13** - Una delle tre confezioni del prodotto "Forest Green" sequestrato in uno smart shop dell'area di Alba (CN) (Fonte: Laboratorio di Medicina Legale, Università degli Studi di Verona).



L'attenzione del Dipartimento Politiche Antidroga e del Ministero della Salute nei confronti delle smart drugs è viva già da qualche anno. Fino a qualche settimana fa, però, sussisteva la difficoltà di individuare rapidamente i principi attivi contenuti nelle smart drugs, nonché di inserire tempestivamente questi ultimi all'interno delle Tabelle previste dal Testo Unico sulle Tossicodipendenze. Grazie all'attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce è stato possibile individuare delle modalità operative che hanno consentito di ridurre al minimo queste tempistiche e di rendere perseguibili in breve tempo le attività commerciali che vendono tali prodotti. Gli effetti dannosi che queste sostanze possono provocare all'organismo non sono infatti più trascurabili né ignorabili. Neppure è più accettabile pensare che "se sono legali significa che non fanno male". Le evidenze scientifiche e l'esperienza del Sistema di Allerta insegnano, infatti, che la realtà è un'altra. E' quindi dovere delle istituzioni procedere affinché la vendita di smart drugs venga arginata e rendere consapevoli i consumatori dei rischi che esse rappresentano per la loro salute. Pertanto, nei prossimi mesi procederanno le attività per l'individuazione e la tabellazione di nuovi principi attivi e continueranno le operazioni di controllo delle Forze dell'Ordine per il contrasto del loro traffico e spaccio.

## Conclusioni

## Bibliografia

---

- EMCDDA, Understanding the “Spice” phenomenon, Thematic Papers, 2009
- Wiley JL, Compton DR, Dai D, Lainton JAH, Phillips M, Huffman JW, Martin BR. Structure-Activity Relationships of Indole- and Pyrrole-Derived Cannabinoids. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 285:995–1004, 1998.
- Huffman JW, Dai D, Martin BR and Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Biomed Chem Lett* 4:563–566. 1994.
- Auwärter V, Dresen S, Weinmann W et al. ‘Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?’ *Journal of Mass Spectrometry* 44 (5), pp. 832–837. 2009.
- Weissman A, Milne GM and Melvin LS Jr. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 223 (2), pp. 516–523. 1982.
- Atwood BK, Huffman J, Straiker, Ken Mackie K. JWH018, a common constituent of ‘Spice’ herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *British Journal of Pharmacology* (2010), 160, 585–593.
- Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int*. 2009 Oct 30;191(1-3):58-63.
- M.M. Aung MM, Griffin G, Huffman JW et al. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence* 60 (2000) 133–140.
- Huffman JW, Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9\_3 (2009)
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*. 2010.
- Nakajima J, Takahashi M, Seto T, Suzuki J. Identification and quantitation of cannabimimetic compound JWH-250 as an adulterant in products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology*. 2010.
- Vardakou I, C. Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. *Toxicology Letters*. Volume 197, Issue 3, 1 September 2010, Pages 157-162.
- Sobolevsky T et al. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Science International*. Volume 200, Issue 1 , Pages 141-147, 15 July 2010.
- Jörg Teske J, Wellwer J-P, Fieguth A et al. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. Volume 878, Issue 27, 1 October 2010, Pages 2659-2663
- Nahoko Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Science International*. Volume 198, Issue 1 , Pages 31-38, 20 May 2010.