



Pavia, Fondazione IRCCS S Maugeri, 7 ottobre 2013

*Diagnosi analitico-tossicologica di intossicazione
e consumo di nuove sostanze psicoattive*

Pietro Papa

Laboratorio Tossicologia Analitica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo-Pavia

Centro Collaborativo del Sistema Nazionale

Allerta Precoce (N.E.W.S.)

Laboratorio Tossicologia Analitica

Servizio di Analisi Chimico-cliniche
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo-Pavia

◉ Campi applicativi:

- ◉ Diagnosi chimica intossicazione da farmaci, veleni, sostanze di uso non-medicamentoso e stupefacenti
- ◉ Diagnosi monitoraggio uso/abuso sostanze stupefacenti
 - > Diagnosi consumo a scopo clinico (es. medico di base)
 - > Verifica compliance trattamenti di disintossicazione
 - > Analisi a scopo medico-legale
(art.187 Codice della Strada, medicina occupazionale)

Accordo quadro di collaborazione fra la Fondazione Salvatore Maugeri Clinica del Lavoro e della Riabilitazione IRCCS di Pavia, per le attività del Centro Antiveleni-Centro Nazionale di Informazione Tossicologica e la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, per le attività del Laboratorio di Tossicologia Analitica Clinica, finalizzato ad incrementare, consolidare e valorizzare i rapporti fra i due servizi per le urgenze-emergenze tossicologiche.



SOTTOPROGETTO ALERT NETWORK NEWS FSM-OSM

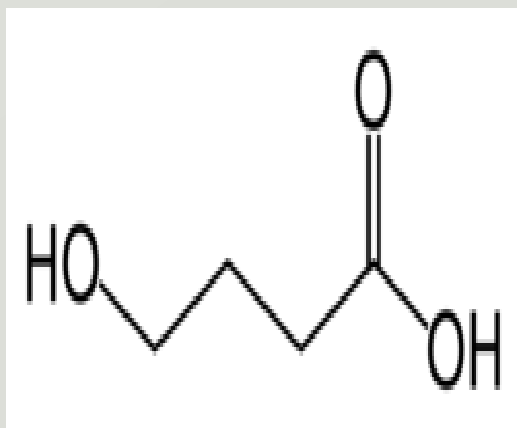
**Ampliamento, rinforzo e maggior operatività del Sistema di Allerta
in relazione all'identificazione delle nuove sostanze d'abuso**

ANALISI NUOVE DROGHE D'ABUSO IN MATRICI BIOLOGICHE

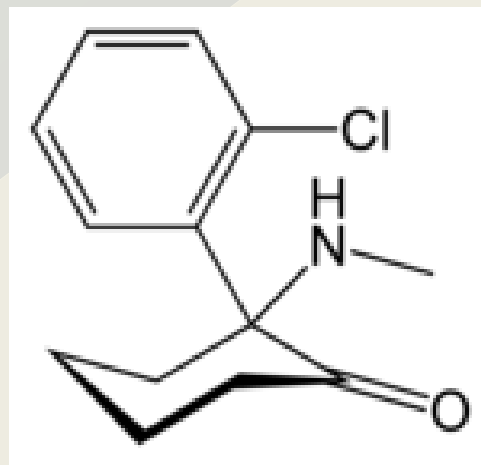
- Non esiste al momento un unico test/metodo per la determinazione di vecchie-nuove-"future" droghe d'abuso in matrici biologiche
- I test attualmente utilizzati per la determinazione delle vecchie droghe d'abuso sono di scarsissima/nulla utilità per il rilievo delle nuove droghe
- Solo recentemente sono stati commercializzati test per il rilievo di alcune nuove droghe d'abuso (es. catinoni, ketamina e cannabinoidi sintetici)
- ➔ **La bioanalisi di nuove droghe d'abuso è attuabile in massima parte con metodiche analitiche allestite autonomamente in laboratorio, che richiedono strumentazione sofisticata (e costosa) ed specifico background culturale da parte degli operatori.**

Nuove sostanze psicoattive :possibilità e limiti nell'allestimento di metodi analitici in matrici biologiche

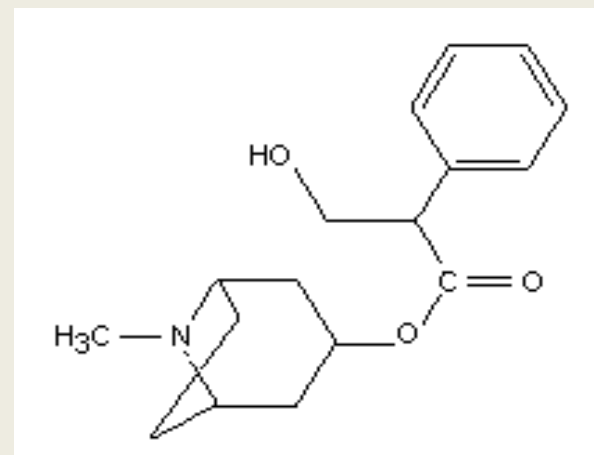
- Numero elevato di molecole potenzialmente oggetto di abuso
(50 ? 500 ? 5000?)
- Eterogeneità delle caratteristiche chimico-fisiche



GHB



KETAMINA



ATROPINA

Nuove droghe : diagnosi di intossicazione e consumo nuove sostanze psicoattive : allestimento metodo analitico

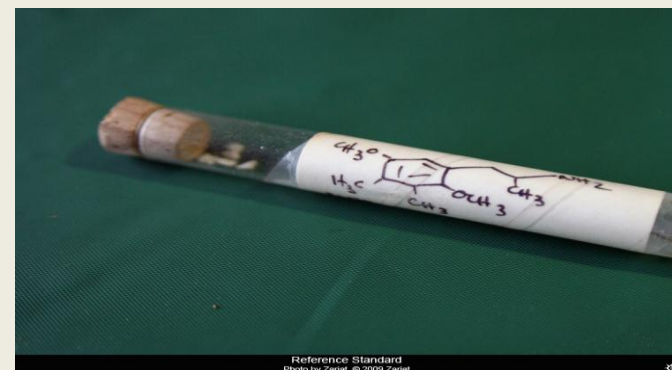
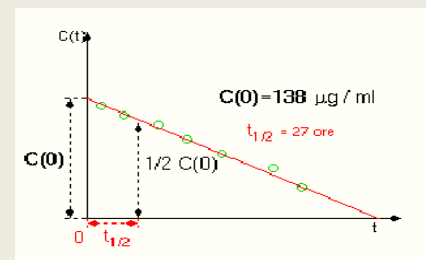
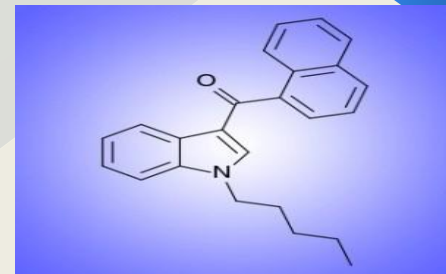
Presupposti :

Identità del principio attivo

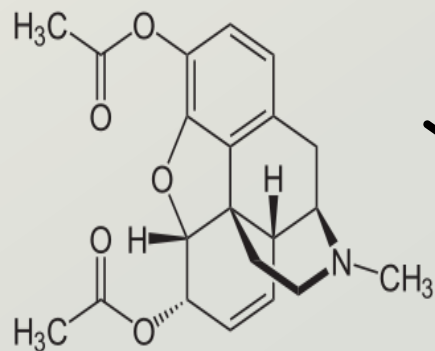
Dati di farmacocinetica : concentrazioni attese
metabolismo

Stabilità degli analiti nelle matrici biologiche

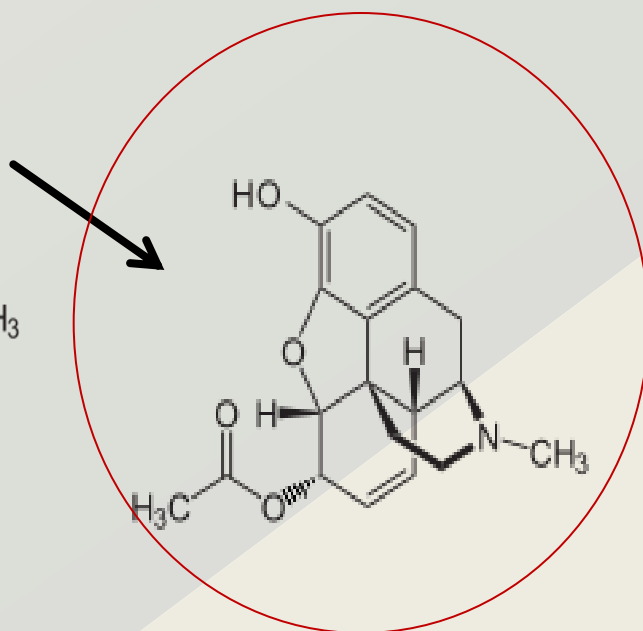
Disponibilità degli standards degli analiti



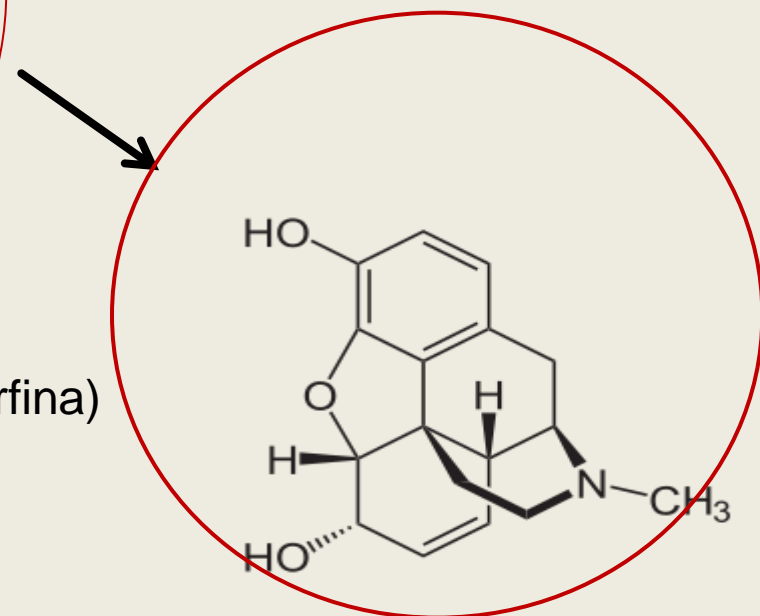
Metabolismo dell'eroina



Eroina
(diacetilmorfina)

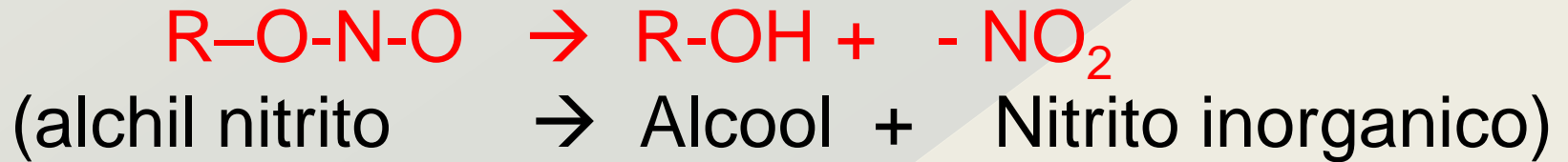


MAM
(monoacetilmorfina)



morfina

Alchil nitriti (poppers) : metabolismo



- Es. Isobutil nitrito (via inalatoria, studio su ratti):

Isobutil nitrito : $T_{1/2} = 1.4 \text{ min}$

Isobutil alcool : $T_{1/2} = 5.3 \text{ min}$

(Kielbasa W. et al. Drug Metabolism and Disposition 2000,28(4),386-391)

Ketamina : farmacocinetica

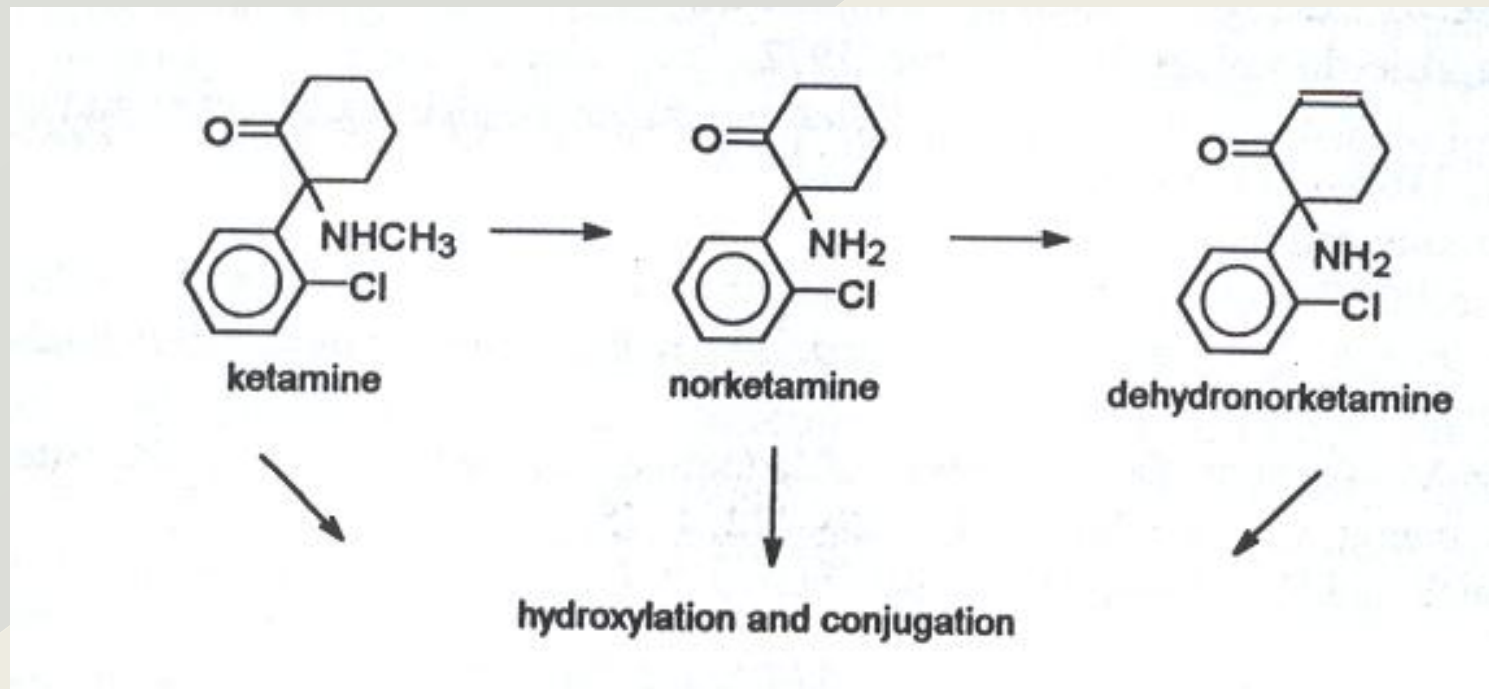
Dose i.v. 2.5 mg/Kg :

nel siero dopo 12 min, ketamina 1000 ng/ml (media 5 sogg.)

$T_{1/2}$: 3.4 ore

(J. Wieber et al., *Anaesthesist* 24:260–263, 1975)

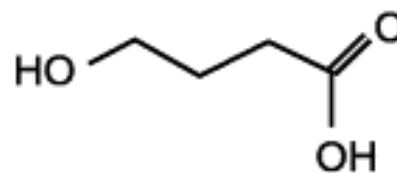
Metabolismo



GHB

GHB

(Acido gamma – idrossibutirrico)



GBL

(Gamma-butyrolactone)

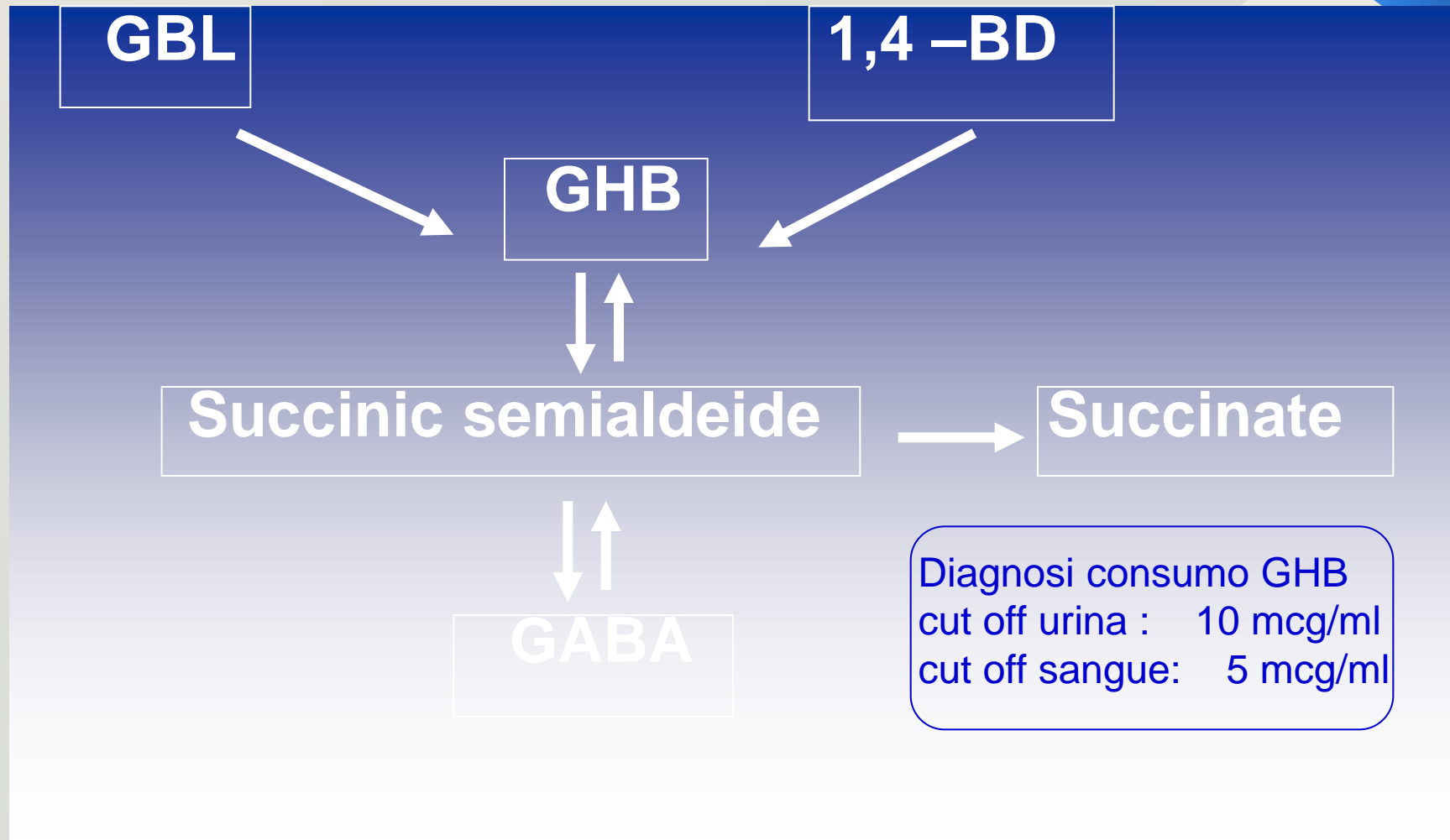


1,4 BD

(1,4-Butandiol)



GHB e analoghi



○ Neurotox Res. 2013 Jul; 24(1): 15-28

Behavioral responses to acute and sub-chronic administration of the synthetic cannabinoid JWH-018 in adult mice prenatally exposed to corticosterone

S. Macri^{*}, L. Lanuzza^{*}, C. Ceci^{*}, G. Laviola^{*}, G. Merola ^{**}, S. Gentili^{**}, T. Macchia^{**}, A. Valli^{***}

^{*} Section of Behavioural Neuroscience, Department of Cell Biology and Neurosciences, Istituto Superiore di Sanita`, Rome, Italy

^{**}Department of Therapeutic Research and Medicines Evaluation, Istituto Superiore di Sanita`, Rome, Italy

^{***}Laboratory of Analytical Toxicology, IRCCS Foundation Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

Nuove droghe : diagnosi di intossicazione e consumo nuove sostanze psicoattive : allestimento metodo analitico

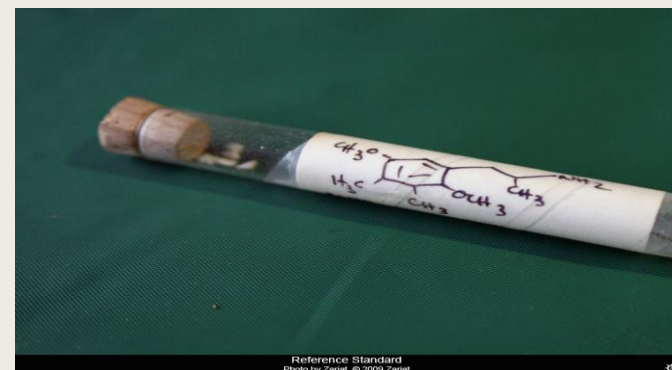
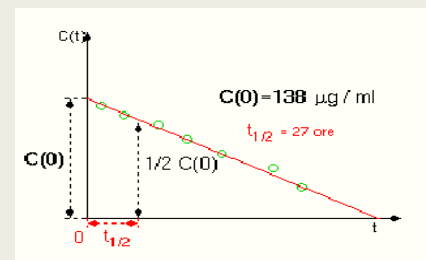
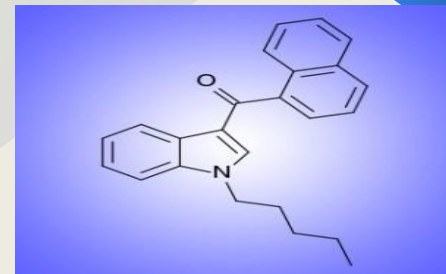
Presupposti :

Identità del principio attivo

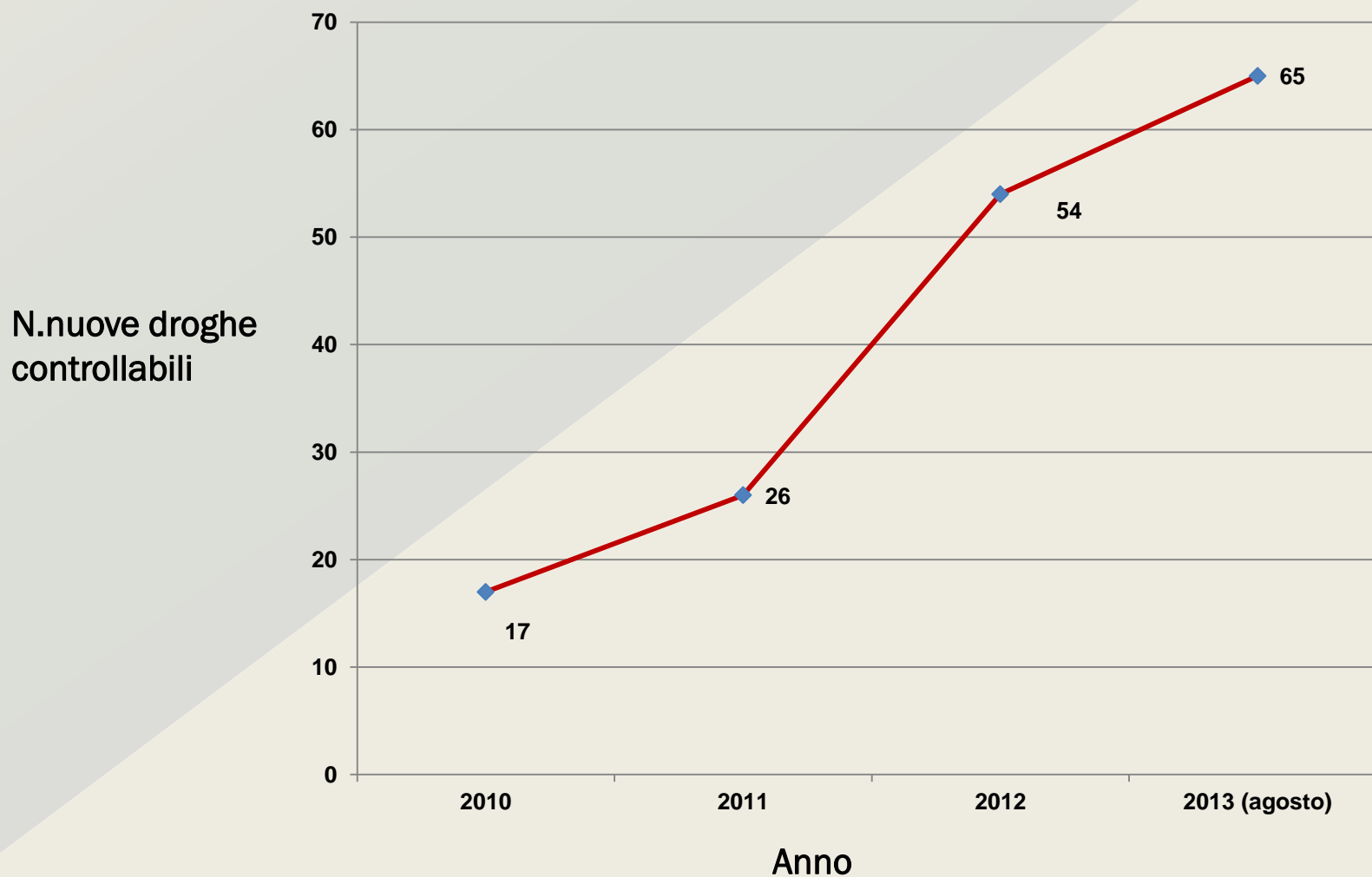
Dati di farmacocinetica : concentrazioni attese
metabolismo

Stabilità degli analiti nelle matrici biologiche

Disponibilità degli standards degli analiti



Attivazione test analitici per nuove droghe d'abuso in campioni biologici



- ◉ Ketamina/norketamina
- ◉ Metossietamina
- ◉ Derivati amfetaminici :
 - > Catinoni : butilone, mefedrone, 4-metiletilcatinone (4-MEC), metilendiossiperivaerone (MDPV), dimetilcatinone, bufedrone, etcatinone, 4-flurmetcatinone, pentedrone, metedrone, etilone, pentilone, 1-nafirone
 - > 4-fluoroamfetamina (4-FA) , p-metossiamfetamina (PMA), p-metossimetamfetamina (PMMA),
 - > feniletilamine (serie 2C e altre) : 2-CB, 2-CI, 2-C-T7, DOB
 - metilendiossiaminoindano (MDAI)

Laboratorio di Tossicologia Analitica IRCCS Policlinico San Matteo- Pavia

Disponibilità di test per la ricerca di nuove droghe d'abuso

○ Cannabinoidi sintetici su sangue



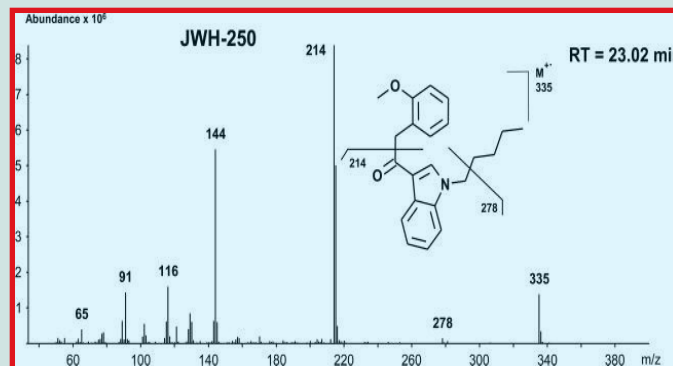
- JWH-007
- JWH-016
- JWH-018
- JWH-019
- JWH-073
- JWH-081
- JWH-098
- JWH-122
- JWH-147
- JWH-200
- JWH-250
- JWH-302
- JWH-398
- JWH-48,098
- AM-694
- AM-2201
- AM-2233
- MAM-2201
- WIN-55212
- RCS-4
- RCS-8

GHB (sangue e urina)
Caffeina (sangue e urina)
Yoimbina (sangue e urina)

Poppers (materiale non biologico)

Inoltre, ricerca generica (cromatografia-spettrometria di massa)

→ rilevare presenza di sostanze incognite, identificate sulla base di parametri analitici (tempo ritenzione, spettro di massa, etc.)



ANTIDOTES IN DEPTH 2013
CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND CHEMICAL EMERGENCIES
CONTINUING EDUCATION IN CLINICAL TOXICOLOGY
Pavia, IRCCS Fondazione Maugeri, 30 settembre 2013

“Synthe-co-caine” as legal cocaine hides synthetic cannabinoids

Locatelli CA*, Lonati D*, Buscaglia E*, Vecchio S*, Giampetri A*, Petrolini V*, Chiara F*, Aloise M*, Corsini E*, Papa P**, Rocchi L**, Rimondo C***, Seri C***, Serpelloni G***.

** Poison Centre IRCCS Fondazione Maugeri Pavia*

*** Laboratory of Analytical Toxicology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

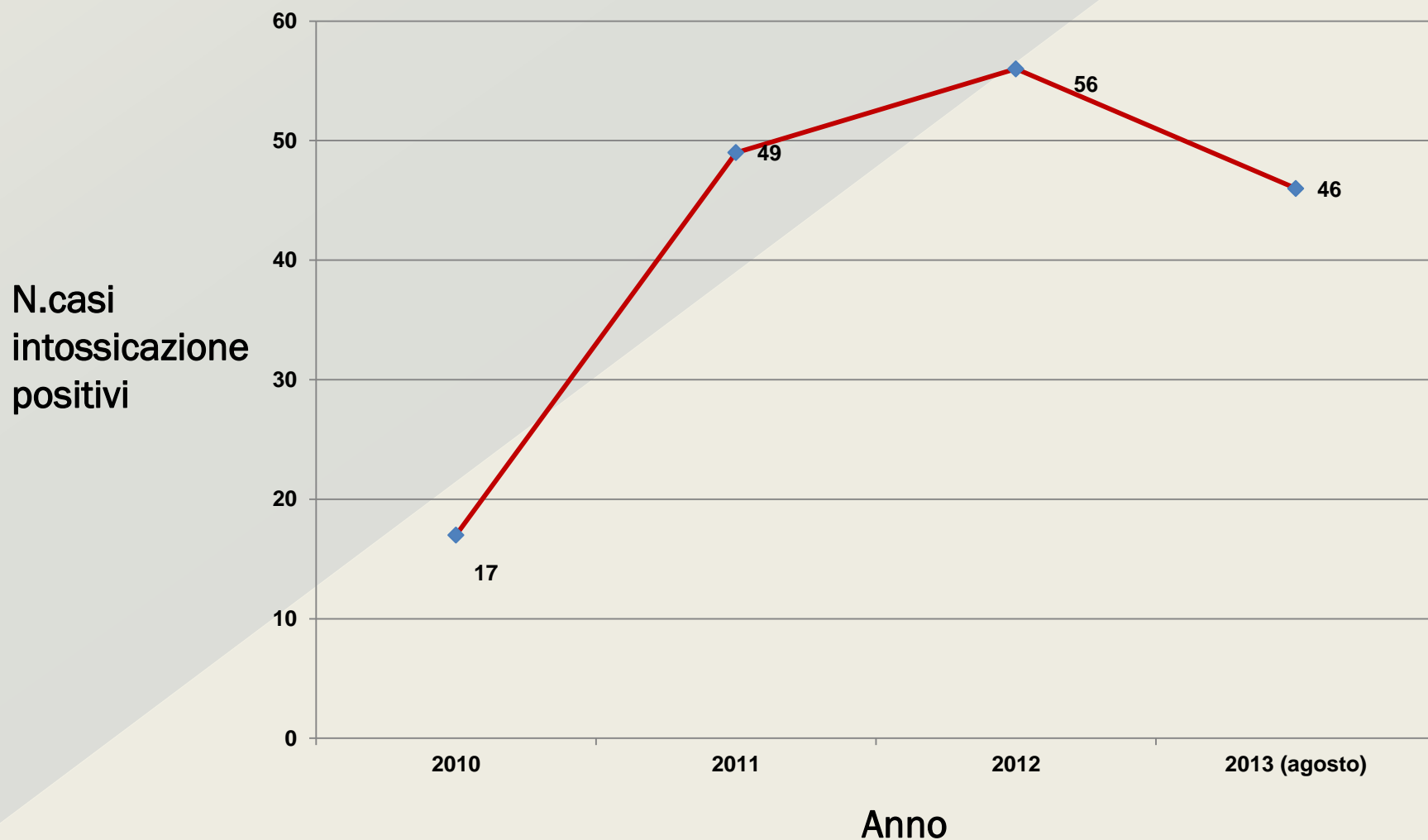
*** *Department of Antidrug Policy-Presidence of the Council of Ministers, Rome*



<p>Centro Nazionale Informazione Tossicologica (C.N.I.T) IRCCS Fondazione S.Maugeri Pavia</p>	<p>Laboratorio Tossicologia Analitica IRCCS Policlinico San Matteo Pavia</p>
---	--

Casistica intossicazioni acute

N. casi intossicazione positivi per nuove droghe d'abuso



Periodo 2010-2013(agosto) :

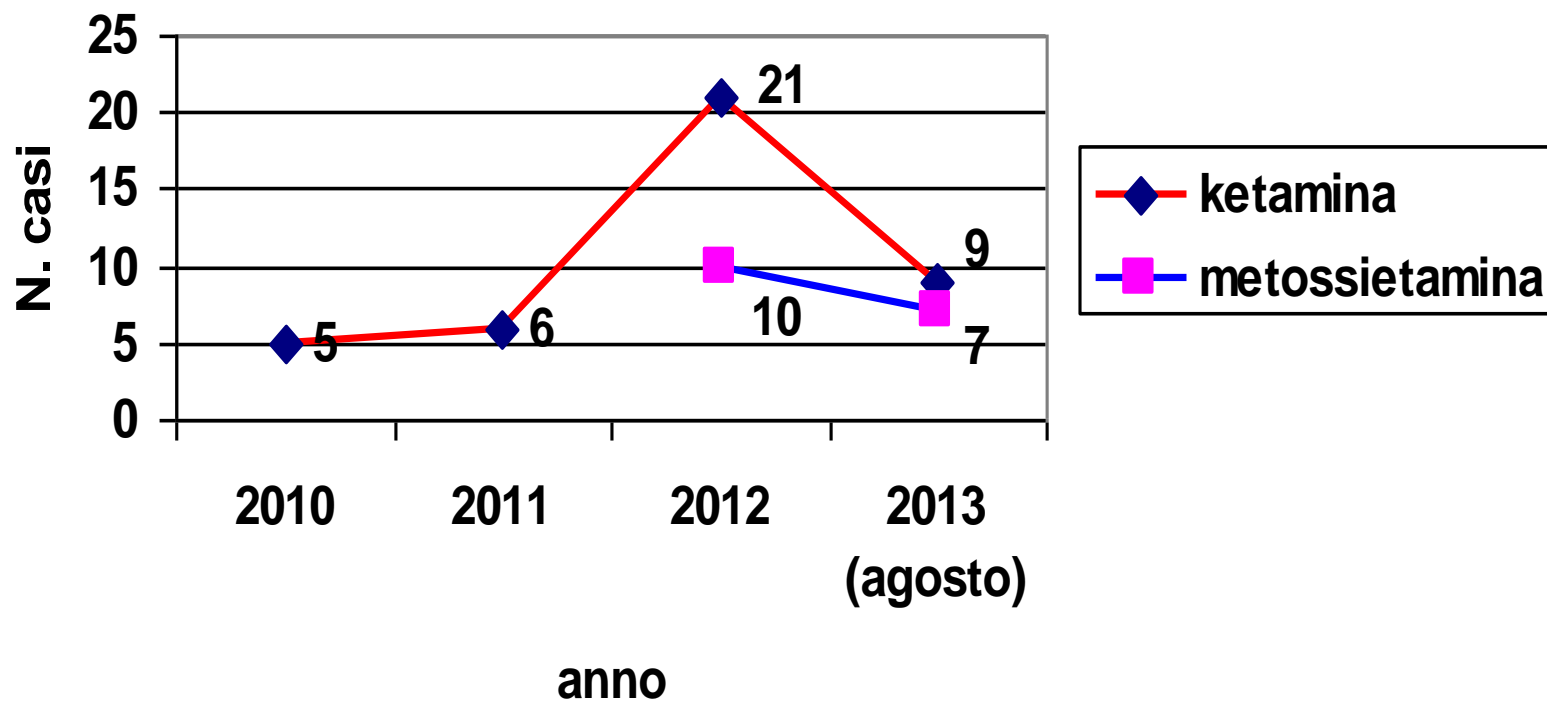
Molecole identificate nei campioni biologici di soggetti ricoverati per sospetta intossicazione acuta da nuove droghe d'abuso

N. casi positivi osservati : 168

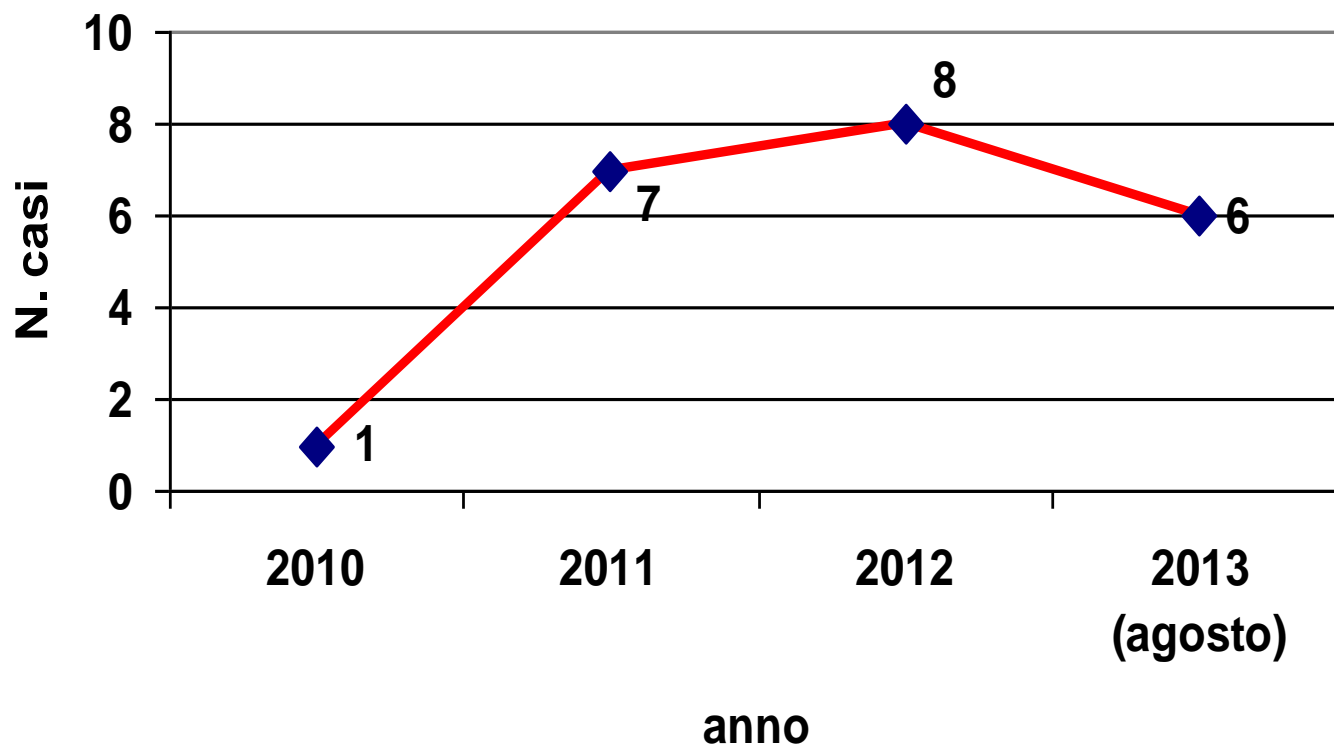
N. molecole diverse identificate : 27

Atropina	levamisolo/isomeri
Ketamina	metorfano/isomeri
Metossietamina	Benzofurani derivati: 5-APB, 6-APB
GHB	Catinoni : mefedrone, pentedrone, butilone, 4-MEC, MDPV
2-MeOketamina	Fenetilamine 2 C-family; 2CE, 2CB
3-PCP	
Amilnitrito(popper)	
Yoimbina	Cannabinoidi sintetici: JWH-18, JWH-073, JWH-122,JWH-250, MAM-2201
Benzocaina	
Tramadolo	
Caffeina	

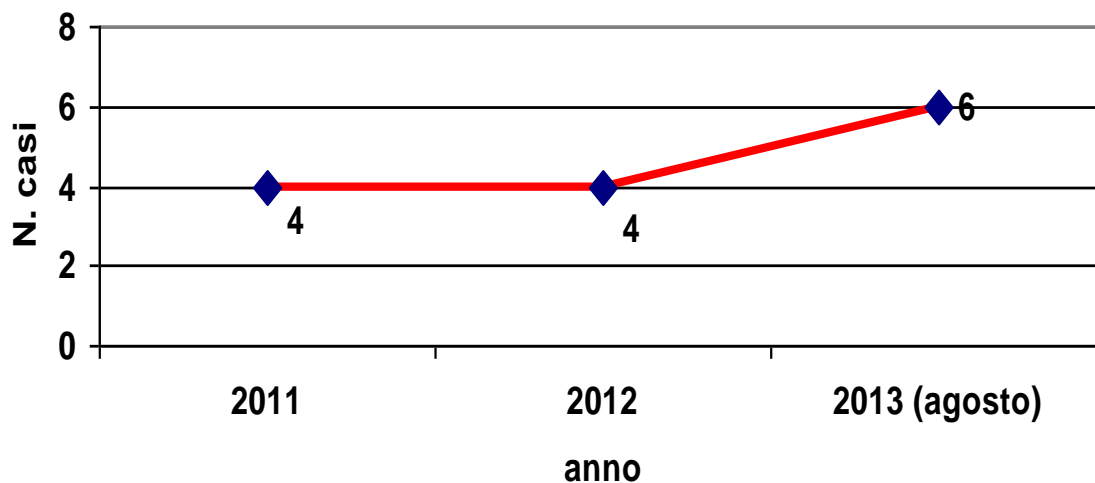
**N. casi intossicazione da ketamina e metossietamina
nel periodo 2010-2013(agosto)**



**N. casi intossicazione da ATROPINA+SCOPOLAMINA
nel periodo 2010-2013(agosto)**



N. casi intossicazione da CATINONI
nel periodo 2010-2013(agosto)



Anno	Molecola (n. casi)
2011	Butilone (2), Metiletilchetone (1), MDPV (1)
2012	4-MEC (1), MDPV (1), Pentedrone (1), Mefedrone (1)
2013	MDPV (3), 4-MEC (2), Mefedrone (1)

Sistema Nazionale Allerta Precoce

Periodo 2010- agosto 2013

18 allerte:

8 cannabinoidi sintetici

4 catinoni

3 metossietamina

1 benzofurani

1 popper

1 benzocaina



Pavia e le nuove droghe d'abuso ?





Pavia e le nuove droghe d'abuso



PERIODO 2011-2013 (agosto)

8 casi di intossicazione da nuove droghe d'abuso

Ketamina..... 2 casi

Atropina + scopolamina..... 2 casi

Metorfano..... 2 casi

Catinoni (MDPV + mefedrone)..... 1 caso

Caffeina..... 1 caso

**2012 NIDA International Forum – New Emerging Psychoactive Substances:
Second Interdisciplinary Forum – 8-11 giugno 2012, Palm Springs, California**

Synthetic cannabinoid intoxication cases in Italy: Analytical identification and clinical findings

G. Serpelloni¹, C. Rimondo², C. Seri³, T. Macchia⁴, C. Locatelli⁵, D. Lonati⁵, A. Giampreti⁵, V. Petrolini⁵, S. Vecchio⁵, C. Rognoni⁵, E. Buscaglia⁵, M. Mazzoleni⁵, L. Manzo⁵, P. Papa⁶, A. Valli⁶.

Il laboratorio e le nuove sostanze psicoattive: prospettive future

- ◉ Attività di ricerca, in stretta collaborazione con il Sistema Nazionale di Allerta
- ◉ Aggiornamento dei test analitici disponibili per il rilievo di nuove sostanze psicoattive in matrici biologiche
- ◉ Ampliamento dei campi applicativi delle potenzialità diagnostiche per il monitoraggio d'uso di sostanze psicoattive:
 - diagnosi sindromi comportamentali da sostanze psicoattive
 - verifica compliance in trattamenti di disintossicazione
 - analisi tossicologiche previste dall'art. 187 del Codice della Strada
 - analisi tossicologiche per la ricerca di sostanze stupefacenti nella medicina occupazionale

Nuove sostanze psicoattive



GRAZIE PER L'ATTENZIONE