

3.4 Ketamina e analoghi

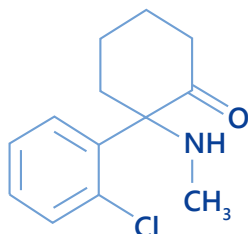


Ketamina

Nome

Ketamina; (Ketamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{13}H_{16}ClNO$

Numero CAS

6740-88-1 (base libera) / 1867-66-9 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one

Altri nomi

(±)-2-(2-chlorophenyl)-2-methylamino)cyclohexanone; (±)-2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino)cyclohexanone; 2-(methylamino)-2-(2-chlorophenyl)cyclohexanone; 2-(methylamino)-2-(o-chlorophenyl)cyclohexanone; (±)-Ketamine; Cl-581; CL-369; CN-52,372-2.

Nomi commerciali (per uso umano o veterinario): Esketamie; Ketalar base; Ketamine Base; Ketavet; Ketolar; Vetalar Ketalar, Ketamine Panpharma, Ketanest-S; Ketalar, Ketaminol; Vetalar Vet., Ketaminol Vet.; Clorketam, Imalgene, Anesketin, Ketamine Ceva, Narketan, Ketaset, Anesketin.

Nomi gergali: K, special K, kit kat, tac et tic, cat valium, vitamin K, ket, super K, Kaddy, Kate, Ket, Kéta K, Jet, Super acid, 1980 acid, Special LA coke, Super C, Purple, Mauve, Green.

Peso molecolare

237.725 g/mol

Aspetto

Polvere/cristalli bianchi.

Punto di fusione della ketamina base libera: 92-93 °C; del cloridrato: 262-263°C.

Informazioni generali

La ketamina è una arilcicloalchilamina strutturalmente correlata alle ciclidine quali ad esempio l'etilciclidina, la fenciclidina, la roliciclidina e la tenociclidina.

La ketamina è una molecola di origine sintetica, sintetizzata nel 1962, brevettata in Belgio nel 1963. E' stata progettata nell'ambito della ricerca di analoghi strutturali delle cicloesilamine a cui appartiene anche la fenciclidina (PCP).

La ketamina ha proprietà anestetiche ed analgesiche. E' ampiamente utilizzata in ambito veterinario, molto meno come anestetico nell'uomo.

La sintesi della ketamina prevede l'utilizzo di ciclopentilbromuro, orto-clorobenzonitrile e metilamina. Prevede quattro passaggi sintetici complessi non realizzabili in laboratori non specializzati. Si ipotizza dunque che la ketamina venduta sul mercato illecito arrivi dalla distrazione di prodotti farmaceutici commerciali. Le preparazioni farmaceutiche sono quasi sempre soluzioni che vengono evaporate e poi essiccate per l'uso illegale al fine di ottenere polveri o compresse.

La ketamina è stata rilevata anche in compresse vendute come ecstasy o come adulterante di altre droghe quali cocaina, amfetamine, eroina. Nel mercato illecito si trova sotto forma di liquido, capsule e polvere cristallina.

I cloridrati della ketamina costituiscono preparazioni farmaceutiche con importante applicazione in medicina veterinaria e come anestetico principalmente pediatrico, usi per i quali il medicinale ha le autorizzazioni al commercio in diversi paesi europei. L'uso sull'uomo è confinato a indicazioni particolari, a causa della possibilità di effetti avversi.

Nel mercato illecito si trova prevalentemente ketamina sotto forma di miscela racemica costituita dai due enantiomeri: S-ketamina ed R-ketamina.

a) EMCDDA, EDND database, *Ketamine*, 2013; b) *Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs*. EMCDDA. 2002.

La ketamina è una molecola chirale e nell'uso clinico viene prevalentemente utilizzata la miscela racemica (enantiomero R ed enantiomero S). Le proprietà farmacologiche dell'enantiomero S sono paragonabili a quelle della miscela racemica, anche se la potenza analgesica e ipnotica dell'enantiomero S è circa doppia rispetto al racemo.

La S-(+)-ketamina conduce ad anestesia più rapida con minori reazioni avverse rispetto al racemo. Per la S-(+)-ketamina viene riportato un recupero più rapido delle funzioni psicomotorie dopo l'anestesia ed una potenza anestetica tre volte superiore rispetto alla R-(-)-ketamina. La potenza anestetica più elevata e i minori effetti avversi di tipo psicomimetici suggeriscono che la S-(+)-ketamina ha un'efficacia terapeutica superiore alla miscela racemica, tanto che si è passati alla produzione dell'enantiomero puro come preparazione farmaceutica.

Wolff, A.R. Winstock. *Review - Ketamine. From Medicine to Misuse by K. CNS Drugs* 2006, 20(3), 199-218 e riferimenti bibliografici in esso contenuti.

Farmacologia e Tossicologia

Gli effetti analgesici, anestetici e sulla memoria della ketamina, sono principalmente dovuti all'antagonismo non competitivo sul recettore NMDA (N-metil-D-aspartato), legandosi allo stesso sito di legame del PCP. Tuttavia è stato osservato in diversi studi sperimentali che la ketamina ha azione su numerosi altri target biologici. E' infatti documentata una inibizione dose-dipendente, della ricaptazione dei neurotrasmettitori noradrenalina, dopamina e serotonina, con conseguente aumento della neurotrasmissione monoaminergica nel cervello. Altri studi riportano l'interazione con il sistema glutammatergico e con il sistema oppioide.

Wolff, A.R. Winstock. *Review - Ketamine. From Medicine to Misuse by K. CNS Drugs* 2006, 20(3), 199-218 e riferimenti bibliografici in esso contenuti.

Numerosi studi riportano che la ketamina nella sua azione farmacologica coinvolge anche i recettori oppioidi, azione alla quale si deve l'effetto analgesico della sostanza.

WHO. 34th ECDD (Expert Committee on Drug Dependence)2006/4.3.Critical review of ketamine (e riferimenti bibliografici in esso contenuti).

In ambito ricreazionale, la ketamina in polvere viene principalmente assunta per via inalatoria o iniettata dopo averla portata in soluzione. Viene riportata anche l'assunzione per via orale, rettale, e quella attraverso il fumo.

EMCDDA, EDND database, *Ketamine*, 2013.

Nell'uso medico ospedaliero, l'analgesia si ottiene con dosi inferiori ad 1 mg/Kg per via endovenosa e con dosi di 100-300 mg per via orale.

Wolff, A.R. Winstock. *Review - Ketamine. From Medicine to Misuse by K. CNS Drugs* 2006, 20(3), 199-218 e riferimenti bibliografici in esso contenuti.

L'anestesia si ottiene con dosi intramuscolari di 6.5-13 mg/Kg; l'analgesia con 0.2-0.75 mg/Kg endovenosa. Viene riportato che la somministrazione intramuscolare di 25-200 mg produce effetti psicotropici nell'uomo.

WHO. 34th ECDD (Expert Committee on Drug Dependence)2006/4.3.Critical review of ketamine (e riferimenti bibliografici in esso contenuti).

Tipicamente, nell'uso ricreazionale le dosi sono: 75-125 mg (intramuscolare o sottocutanea); 60-250 mg (intranasale); 50-100 mg (endovenosa); 200-300 mg (orale). Le dosi d'uso variano a seconda degli effetti ricercati, della diversa sensibilità dei soggetti e dell'eventuale sviluppo di tolleranza.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

In diversi studi su modello animale sono stati osservati tolleranza, dipendenza e sindrome di astinenza. La ketamina fa sviluppare rapidamente tolleranza tanto da comportare un aumento progressivo delle dosi per raggiungere gli effetti desiderati, con implicazioni tossicologiche non note. L'uso ricreazionale di ketamina può far sviluppare, inoltre, dipendenza psicologica alla sostanza. Non è noto se la ketamina produce o meno sindrome di astinenza nell'uomo.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

I dati di genotossicità sulla miscela racemica della ketamina non permettono di definire il suo potenziale genotossico, anche se alcuni studi fanno ritenere che non dovrebbe avere proprietà genotossiche. Non sono disponibili studi sulla carcinogenicità della ketamina.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

Effetti

La ketamina è un anestetico dissociativo che induce una perdita di risposta non solo agli stimoli del dolore, ma anche all'ambiente circostante, e genera una sensazione di dissociazione della mente dal corpo ("out-of-body experience").

La ketamina, a differenza di altri anestetici, stimola il sistema cardiovascolare producendo variazioni del battito cardiaco, della risposta cardiaca e della pressione ematica. Gli utilizzatori di ketamina in ambito ricreazionale quando soccorsi in caso di emergenza, presentano principalmente tachicardia. E' un debole depressore del sistema respiratorio e a dosi ricreazionali difficilmente produce insufficienza respiratoria, anche se non si può del tutto escludere.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

Viene riportato che la ketamina produce sintomi quali flashbacks, allucinazioni, disforia, ansia, insonnia, perdita dell'orientamento.

US Natl Inst Health; *DailyMed. Current Medication Information for Ketamine Hydrochloride (May 2008)*. Available from, as of November 19, 2008: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=7337>.

Nell'ambito dell'uso ricreazionale viene riportato che a basse dosi la ketamina comporta disturbi dell'attenzione, dell'apprendimento, della memoria; ad alte dosi produce stato allucinatorio, simile allo stato del sogno, a dosi ancora più elevate può portare a delirio e amnesia.

US Natl Inst Health; *National Institute on Drug Abuse (NIDA); NIDA InfoFacts: Club Drugs (GHB, Ketamine, and Rohypnol) (August 2008)*. Available from, as of November 23, 2008: <http://www.nida.nih.gov/Infofacts/clubdrugs.html>.

Viene riportato un studio retrospettivo che analizza i casi giunti in 15 pronto soccorso di Hong Kong per i quali era stato segnalato l'uso di ketamina nelle ultime 48 ore o era stata riscontrata positività alla sostanza nelle urine. I dati sono stati raccolti tra l'1 luglio 2005 e il 30 giugno 2008. I casi registrati (233) riguardavano pazienti tra i 13 e i 60 anni (età mediana 22 anni; rapporto maschi femmine 2.1:1). La maggior parte dei soggetti aveva inalato ketamina a scopo ricreazionale. I più comuni sintomi riportati dopo l'uso sono stati: alterazione dello stato di coscienza (45%), dolore addominale (21%), disturbi del tratto urinario inferiore (12%), vertigini (12%), elevata pressione ematica (40%), tachicardia (39%), ipertermia (14%) e una depressione dello stato di coscienza (13%). In conclusione la maggior parte dei soggetti ricoverati per abuso di ketamina, presentavano, in acuto, una depressione transiente del sistema nervoso centrale, dolori addominali e sintomi del tratto urinario inferiore.

SH Ng et al. Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases. Hong Kong Med J Vol 16 No 1 February 2010.

In uno studio di valutazione degli affetti neurocognitivi e psicologici a lungo termine connessi all'uso ricreazionale di ketamina è risultato che nei soggetti esaminati ad un anno di distanza dal primo controllo, l'uso frequente di ketamina (più di quattro volte a settimana) inficiava sia le funzioni cognitive che il benessere psicologico.

Celia J. A. Morgan et al. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. Addiction, 105, 121-133 (2009).

L'uso ricreazionale frequente della ketamina comporta, rispetto all'uso non frequente, disturbi della memoria per tre giorni dopo l'ultima assunzione. Vengono anche riportati episodi di flashbacks. L'uso frequente porta anche a tolleranza, con il bisogno di aumentare la dose per mantenere effetti simili.

Dart, R.C. (ed). Medical Toxicology. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2004., p. 1110

Il sovradosaggio di ketamina può portare a depressione respiratoria, caso in cui può essere impiegata ventilazione di supporto. E' consigliato l'uso di analettici respiratori.

US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Ketamine Hydrochloride (May 2008). Available from, as of November 19, 2008: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=7337>.

La ketamina è considerata un farmaco anestetico nel complesso sicuro, sulla base di numerose evidenze cliniche. Tuttavia il suo uso è limitato dalla comparsa di reazioni avverse in alcuni pazienti, che al risveglio dall'anestesia presentano allucinazioni, sogni vividi, sensazioni di fluttuazione e delirio.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

La ketamina ha effetto neurotossico riscontrato in esperimenti su specie animali. Viene utilizzata in ambito clinico in combinazione con agenti protettivi quali le benzodiazepine, ma in ambito ricreazionale l'assenza di questo trattamento associato può porre gli assuntori a rischio di neurotossicità. L'alcol aumenta la neurotossicità della ketamina. La ketamina in esperimenti sul topo, aumenta la neurotossicità di un'altra droga di uso ricreazionale, la 4-MTA.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

Tra il 1987 e il 2000 sono stati riportati 12 decessi di cui 7 negli USA, nei quali è stata riscontrata la presenza di ketamina. In 3 casi era coinvolta solo la ketamina, in 2 casi l'uso concomitante di più droghe, in un caso la ketamina aveva giocato un ruolo marginale. Negli altri 6 casi non erano disponibili dati sufficienti per una valutazione completa.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

Descritti due casi di decesso per i quali sono state determinate le concentrazioni di ketamina nel cuore e nel sangue femorale usando gas cromatografia con rivelatore azoto/fosforo.

In uno dei soggetti, uomo di 26 anni, il cui decesso era stato attribuito ad intossicazione da ketamina, le concentrazioni nel cuore e nel sangue femorale rilevate erano rispettivamente 6.9 e 1.8 mg/L. Le concentrazioni di ketamina nel cuore erano in accordo con quanto riportato in letteratura come minima concentrazione per considerare la ketamina come causa del decesso, in assenza di altre sostanze. Nel secondo soggetto, un uomo di 20 anni, il decesso era stato attribuito a difficoltà respiratorie. La ketamina era stata rilevata solo casualmente e le concentrazioni nel cuore e nel sangue femorale erano rispettivamente 1.6 e 0.6 mg/L.

Differenze marcate nelle concentrazioni nel cuore e nel sangue femorale sono state osservate in entrambi i casi, fattore che potrebbe essere associato ad una incompleta distribuzione della sostanza prima del decesso o postmortem.

Lalonde BR, Wallage HR. Postmortem blood ketamine distribution in two fatalities. J Anal Toxicol. 2004 Jan-Feb;28(1):71-4.

Viene riportato il caso di un decesso per overdose da ketamina assunta per via endovenosa, registrato nell'agosto 1985. Il caso riguardava un uomo di 34 anni. Nell'appartamento dove è stato rinvenuto, erano presenti numerose fiale di Ketalar (50 mg/ml). Nei tessuti analizzati in GC/MS, le elevate concentrazioni di ketamina riscontrate (fegato 12,2 mg/kg; cervello 3,7 mg/kg; polmoni 16,4 mg/kg; reni 15,5 mg/kg; milza 14,1 mg/kg) indicavano che il soggetto era deceduto per overdose da questa sostanza. Non sono state rilevate altre sostanze d'abuso.

Centini, F., Gabbriellini, M., Fineshi, V. and Barni Comparini, I. (1987), 'Fatal ketamine abuse: report of a case and analytical determination by gas liquid chromatography, mass spectrometry', in Developments in analytical methods in pharmaceutical, biomedical, and Forensic Sciences. Piemonte, G., Tagliaro, F., Marigo, Frigerio, A.

I segni e sintomi da overdose da ketamina includono ipertensione, tachicardia, cefalea, nausea vomito, parola impastata, sopore e, nei casi più gravi, temporanea perdita di conoscenza, collasso respiratorio o arresto cardiaco. Possono essere presenti panico, angoscia acuta, ansia.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA. 2002.

In un sondaggio realizzato a fine 2009 e pubblicato da una popolare rivista sulle discoteche nel Regno Unito (Mixmag), risulta che la ketamina è stata usata nell'ultimo anno dal 50,7% degli intervistati. Il 43,7% assume ¼ di grammo o meno durante una singola sessione. Il 7,6% prende 2 o più grammi.

Il 30% ha provato dolore allo stomaco o crampi. Il 20% ha manifestato cistiti o altri problemi del tratto urinario, specialmente le donne. Il 49% ha sperimentato problemi di memoria. Il sondaggio è stato realizzato su una popolazione di giovani con età compresa tra i 18 e i 27 anni, di cui il 65% maschi.

Mixmag Drugs Survey. February 2010.

E' stato riscontrato l'uso di ketamina per facilitare la violenza sessuale, vista la capacità di dare perdita di conoscenza e amnesia nella vittima.

a) Du Mont J, Macdonald S, Rotbard N, Bainbridge D, Asllani E, Smith N, Cohen MM. Drug-facilitated sexual assault in Ontario, Canada: toxicological and DNA findings. *J Forensic Leg Med.* 2010 Aug;17(6):333-8. Epub 2010 Jun 15.

b) Kim EM, Lee JS, Choi SK, Lim MA, Chung HS. Analysis of ketamine and norketamine in urine by automatic solid-phase extraction (SPE) and positive ion chemical ionization-gas chromatography-mass spectrometry (PCI-GC-MS). *Forensic Sci Int.* 2008 Jan 30;174(2-3):197-202. Epub 2007 Jun 5.

La ketamina è in categoria di rischio B per l'uso in gravidanza secondo l'FDA. Non sono disponibili studi dirimenti al riguardo. La possibilità di danni al feto sono remote ma possibili. Il suo uso in gravidanza è comunque sconsigliato.

a) Dart, R.C. (ed). *Medical Toxicology, Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2004., p. 1109.*

b) US Natl Inst Health; *DailyMed. Current Medication Information for Ketamine Hydrochloride (May 2008). Available from, as of November 19, 2008: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=7337.*

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi articoli scientifici sugli effetti dell'uso non medico della ketamina, tra cui disturbi del basso tratto urinario e disturbi cognitivi.

a) Pal R, Balt S, Erowid E, Erowid F, Baggott MJ, Mendelson J, Galloway GP. Ketamine is associated with lower urinary tract signs and symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Mar 6. pii: S0376-8716(13)00042-2. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.02.005. [Epub ahead of print]; b) Winstock AR, Mitcheson L, Gillatt DA, Cottrell AM. The prevalence and natural history of urinary symptoms among recreational ketamine users. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11):1762-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11028.x. Epub 2012 Mar 14; c) Morgan CJ, Curran HV; Independent Scientific Committee on Drugs. Ketamine use: a review. *Addiction.* 2012 Jan;107(1):27-38. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x. Epub 2011 Jul 22; d) Liang HJ, Lau CG, Tang A, Chan F, Ungvari GS, Tang WK. Cognitive impairments in poly-drug ketamine users. *Addict Behav.* 2013 Jun 28;38(11):2661-2666. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.06.017. [Epub ahead of print]; e) Wei Y, Yang J, Song W, Guo Q. Gourd-shaped bladder associated with ketamine abuse. *Urol Int.* 2012;89(1):123-4. Epub 2012 Jun 16; f) Tang WK, Liang HJ, Lau CG, Tang A, Ungvari GS. Relationship between cognitive impairment and depressive symptoms in current ketamine users. *J Stud Alcohol Drugs.* 2013 May;74(3):460-8; g) Wei YB, Yang JR. 'Ketamine-Induced Ulcerative Cystitis' is Perhaps Better Labelled 'Ketamine-Induced Uropathy'. *Addiction.* 2013 Aug;108(8):1515. doi: 10.1111/add.12195. Epub 2013 May 29; h) Turkish A, Luo JJ, Lefkowitz JH. Ketamine abuse, biliary tract disease, and secondary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2013 Aug;58(2):825-7. doi: 10.1002/hep.26459; i) De Luca MT, Meringolo M, Spagnolo PA, Badiani A. The role of setting for ketamine abuse: clinical and preclinical evidence. *Rev Neurosci.* 2012;23(5-6):769-80. doi: 10.1515/revneuro-2012-0078; l) Corazza O, Assi S, Schifano F. From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther.* 2013 Jun;19(6):454-60. doi: 10.1111/cns.12063. Epub 2013 Feb 20.

Metabolismo

La ketamina ha un tempo di dimezzamento che dipende dalla via di somministrazione, ma generalmente è piuttosto breve, circa 1-3 ore. Viene metabolizzata dall'isoforma CYP2B6 del citocromo P450 per N-demetilazione (formazione di norketamina) ed eliminato dall'organismo in 24 ore, anche se si può osservare un prolungamento degli effetti a causa della formazione di metaboliti ancora attivi. Infatti, la norketamina è farmacologicamente attiva, con una potenza anestetica pari a circa un terzo della ketamina.

Viene escreta principalmente come forma idrossilata e coniugata della norketamina e della deidronorketamina.

La somministrazione orale comporta uno scarso assorbimento con bassa biodisponibilità (16%) e formazione doppia di norketamina, fattore che può comportare una comparsa più lenta degli effetti che però possono durare più a lungo.

La somministrazione endovenosa produce un'azione molto rapida (circa 30 secondi) e una distribuzione rapida in tutti i tessuti altamente perfusi quali cervello, cuore e polmoni. La somministrazione intramuscolare produce effetti simili con una biodisponibilità che raggiunge il 90%. L'assunzione per via nasale, quella più utilizzata in ambito ricreazionale è associata comunque ad un effetto che si manifesta rapidamente e che dura circa 2-3 ore.

Wolff, A.R. Winstock. Review - Ketamine. From Medicine to Misuse by K. *CNS Drugs* 2006, 20(3), 199-218 e riferimenti bibliografici in esso contenuti.

L'assorbimento per somministrazione intramuscolare della ketamina è molto rapido (t_{max} 5-15 min.) così come per la via nasale (t_{max} 20 min.). La via orale ha t_{max} pari a 30 minuti.

Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. *EMCDDA.* 2002.

Caratterizzazione analitica

La ketamina non reagisce ai comuni reagenti come il Marquis; una eventuale reazione positiva può essere dovuta alla presenza di altre sostanze nella preparazione o nel reperto dal traffico illecito.

EMCDDA, EDND database, Ketamine, 2013.

E' possibile risolvere gli enantiomeri della ketamina utilizzando tecniche in cromatografia liquida o gassosa, avvalendosi di fasi stazionarie chirali, quali ad esempio, fasi tripeptidiche o polisaccaridiche. La risoluzione diretta degli enantiomeri della ketamina provenienti dal plasma umano è stata effettuata mediante LC e LC-MS su una colonna AGP. Per la risoluzione degli enantiomeri della ketamina sono state utilizzate anche altre tecniche, quali la cromatografia supercritica e la cromatografia fluido-supercritica.

a) Oi N, Kitahara H, Matsushita Y, Kisu N, *J Chromatogr A* 722, 229-232 (1996).

b)Stringham RW, Ye YK *J Chromatogr A* 1101, 86-93 (2006).

c) Rodriguez RME, Patel S, Wainer IW *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 794, 99-108 (2003).

d) Svensson JO, Gustafsson LL, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 678, 373-376 (1996).

e)Han X, Berthod A, Wang C, Huang K, Armstrong DW *Chromatographia* 65, 381-400 (2007). f) Theurillat R, Knobloch.

Una pubblicazione scientifica riporta una review della letteratura sui metodi analitici per l'identificazione della ketamina in matrici biologiche quali urine, sangue capelli ma anche unghie, bile, ossa. Per la preparazione del campione vengono prevalentemente utilizzati metodi estrattivi in SPE (estrazione in fase solida) ed LLE (estrazione liquido-liquido).

Brown SD, Melton TC. *Trends in bioanalytical methods for the determination and quantification of club drugs: 2000-2010. Biomed Chromatogr.* 2011 Jan;25(1-2):300-21. doi: 10.1002/bmc.1549. Epub 2010 Nov 8.

Nello studio che riporta un caso di omicidio per overdose da ketamina, l'identificazione della sostanza nei campioni biologici è stata effettuata utilizzando una procedura di estrazione in fase solida rapida ed efficace con Bond-Elute* C18 per ketamina e norketamina. Le analisi sono state effettuate in gas cromatografia e gas cromatografia accoppiata a spettrometria di massa (GC-MS). Le concentrazioni

riscontrate sono state: sangue 27.4 µg/mL; urine 8.51 µg/mL; bile 15.2 µg/mL; cervello 3.24 µg/mL; fegato 6.6 µg/mL; reni 3.38 µg/mL. La norketamina è stata individuata in tutti i campioni ma non quantificata.

Licata, M., Pierini, G., Popoli, G. A fatal ketamine poisoning. *Journal of Forensic Science*, 1994, 39, pp. 1314–1320.

La Division of Forensic Toxicology Laboratory (Office of the Armed Forces Medical Examiner) e la Armed Forces Institute of Pathology, come principale laboratorio analitico per gli uffici di investigazioni del crimine del Dipartimento della Difesa americano, riporta un aumento delle richieste di analisi per ketamina da 1 nel 1997 a 116 nel 2000. Il laboratorio riporta dunque la messa a punto di un metodo analitico per l'identificazione della ketamina e del suo metabolita norketamina e della deidronorketamina. Gli autori suppongono che quest'ultima possa rappresentare un artefatto analitico causato dall'elevata temperatura nell'analisi strumentale in gas cromatografia.

Moore K.A.; Sklerov J.; Levine B.; Jacobs A.J. Urine Concentrations of Ketamine and Norketamine Following Illegal Consumption. *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 25, Number 7, October 2001, pp. 583-588(6).

Lo studio riporta l'analisi di campioni di urina (1 mL) utilizzando ketamina-d4 come standard interno. Dopo un'estrazione liquido-liquido, è stata effettuata un'analisi in GC/MS senza derivatizzazione per determinare la presenza di ketamina (K) e due suoi metaboliti, la norketamina (NK) e la deidronorketamina (DHNK). Gli ioni monitorati erano: K, m/z 209, 180, 182; NK, m/z 166, 168, 195; K-d4, m/z 184, 186, 213; NK-d4, m/z 170, 172, 199 and DHNK, m/z 153, 138, 118.

Huei-Ru Lin; Ahai-Chang Lua. A Fast Gc-MS Screening Procedure for Ketamine and Its Metabolites in Urine Samples. *Journal of Food and Drug Analysis*, Vol. 13, No. 2, 2005, Pages 107-111.

Lo studio riporta una metodologia di identificazione della ketamina e del suo metabolita, la norketamina, in campioni di urine umane, utilizzando la gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa in ionizzazione chimica positiva (PCI-GC-MS) un apparato di estrazione in fase solida (SPE) automatizzato e studiando il metodo sulle urine di ratto. Gli ioni identificati con questa metodologia erano per la ketamina, m/z 238 (M + 1), 220; per la norketamina, m/z 224 (M + 1), 207. Per la Cocaina-D₃ usata come standard interno si aveva invece m/z 307 (M + 1).

Eun-mi Kim; Ju-seon Lee; Sang-kil Choi; Mi-ae Lim; Hee-sun Chung. Analysis of ketamine and norketamine in urine by automatic solid-phase extraction (SPE) and positive ion chemical ionization-gas chromatography-mass spectrometry (PCI-GC-MS). *Forensic Science International*. Volume 174, Issue 2, Pages 197-202, 30 January 2008.

Lo studio riporta l'analisi di campioni di capello per l'identificazione di ketamina e del suo principale metabolita, la norketamina. Attraverso analisi in cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), preceduta da un'estrazione in fase solida. Questa si avvaleva dell'impiego di polimeri a stampo molecolare (molecularly imprinted solid-phase extraction, MISPE), metodo che permette di trattenere selettivamente la ketamina e la norketamina, rispetto ad altri possibili analiti presenti nel campione. Il metodo è stato utilizzato per la rilevazione di ketamina e norketamina in campioni di capello che presentavano concentrazioni delle sostanze nell'intervallo, rispettivamente, di 0,2-5,7 ng/mg e 0,1-1,2 ng/mg.

Harun N, Anderson RA, Cormack PA. Analysis of ketamine and norketamine in hair samples using molecularly imprinted solid-phase extraction (MISPE) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Anal Bioanal Chem*. 2010 Volume 396, Number 7, 2449-2459.

In letteratura scientifica sono disponibili diversi studi recenti sull'identificazione della ketamina in diverse tipologie di matrici.

a) Favretto D, Vogliardi S, Stocchero G, Nalesso A, Tucci M, Terranova C, Ferrara SD. Determination of ketamine and norketamine in hair by micropulverized extraction and liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Forensic Sci Int*. 2013 Mar 10;226(1-3):88-93. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.12.013. Epub 2013 Jan 16;

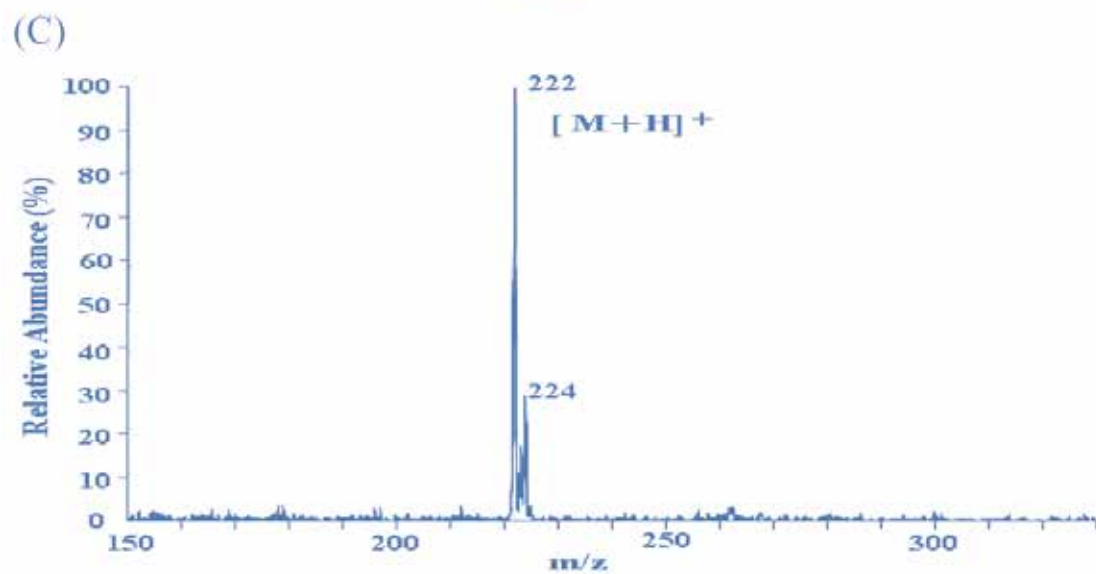
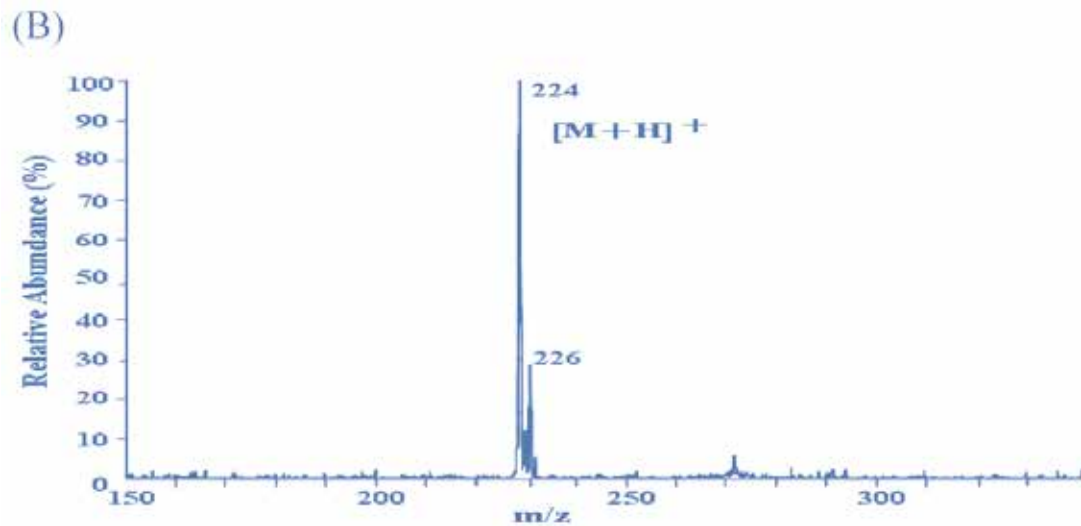
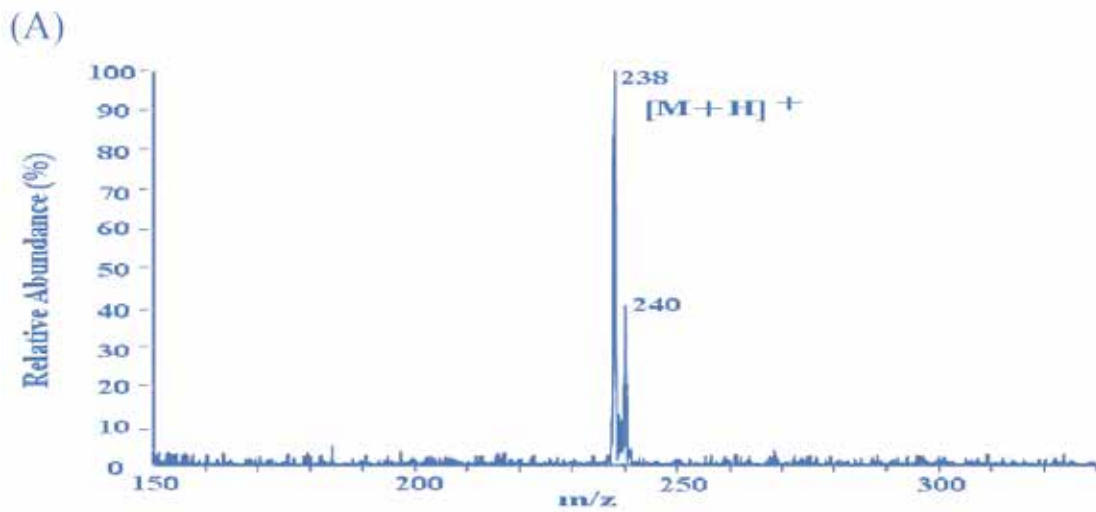
b) Lee VW, Cheng JY, Cheung ST, Wong YC, Sin DW. The first international proficiency test on ketamine and norketamine in hair. *Forensic Sci Int*. 2012 Jun 10;219(1-3):272-7. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.01.017. Epub 2012 Feb 1;

c) So PK, Ng TT, Wang H, Hu B, Yao ZP. Rapid detection and quantitation of ketamine and norketamine in urine and oral fluid by wooden-tip electrospray ionization mass spectrometry. *Analyst*. 2013 Apr 21;138(8):2239-43. doi: 10.1039/c3an36641c;

d) Albright JA, Stevens SA, Beussman DJ. Detecting ketamine in beverage residues: Application in date rape detection. *Drug Test Anal*. 2012 May;4(5):337-41. doi: 10.1002/dta.335. Epub 2011 Nov 24;

e) Pallavi Dubey, Sudhir K. Shukla & Kailash C. Gupta. Modified Scott's test for ketamine hydrochloride. *Australian Journal of Forensic Sciences*. Volume 45, Issue 2, 2013.

Di seguito vengono riportati gli spettri di massa ottenuti dall'analisi in LC-APCI-MS di campioni di urina contenenti A) ketamina, (B) norketamina, and (C) diidronorketamina (100 ng/mL ognuno).



Fonte: Wu et al. Simultaneous Measurement of Urinary Ketamine, Norketamine, and Dehydronorketamine by Liquid Chromatography-atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2007, 54, 351-355.

Informazioni da Internet

Attraverso il motore di ricerca Google, è possibile accedere a numerosi siti Internet o portali che rimandano a siti di rivenditori di ketamina ed altre droghe. Alcuni rivenditori dichiarano di fornire qualsiasi quantità di ketamina in breve tempo, in qualsiasi parte del mondo (<http://www.safestchina.com/wholesalers-ketamine/>, ultimo accesso 9 agosto 2013) o senza prescrizione medica (<http://zeroprescriptions.com/K/ketalar-ketamine.html>; ultimo accesso 9 agosto 2013)

Sul sito Erowid.org sono riportate numerose informazioni sulla ketamina, incluse le esperienze dirette dei consumatori (http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_Ketamine.shtml, ultimo accesso 9 agosto 2013). Il forum Bluelight.ru riporta una guida alla "ketamina per principianti" ("Beginners Guide To Ketamine"), dove vengono riportate anche dosi e suggerite vie di assunzione (<http://www.bluelight.ru/vb/showthread.php?t=161600> ultimo accesso 9 agosto 2013). Sul social network Facebook è presente una pagina dedicata alla Ketamina, in italiano, che annovera 17.746 fan e nella quale viene riportata solo una breve descrizione della sostanza, per altro tratta da Wikipedia (<http://it-it.facebook.com/pages/Ketamina/112728478738794>, ultimo accesso 9 agosto 2013). Sul sito youtube.com è disponibile un video pubblicato nel 2009, tradotto in italiano, dal titolo "La Verità sulla ketamina". Il video illustra l'effetto anestetico della sostanza su un cavallo e riporta le esperienze di alcuni consumatori. In risposta al video, il blog degli spettatori riporta pensieri contrastanti tra chi rimane impressionato per l'effetto sull'animale (http://www.youtube.com/watch?v=l_jGQgTHVkJQ ultimo accesso 9 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la ketamina risulta inclusa in Tabella I e in Tabella II Sezione A (Sostanze e composizioni medicinali) del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo nei seguenti paesi europei: Austria; Belgio; Bulgaria; Danimarca; Repubblica Ceca; Estonia; Francia; Germania; Grecia; Ungheria; Irlanda Lussemburgo; Olanda; Polonia; Portogallo; Romania; Spagna; Svezia; Turchia; Regno Unito. Non risulta essere posta sotto controllo in Slovacchia.

EMCDDA, EDND database, Ketamine. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



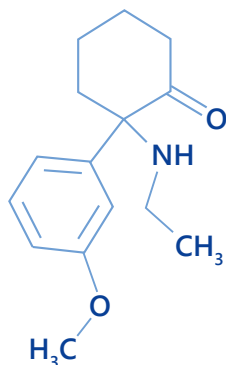
Figura 1: Immagine di una polvere contenuta all'interno di un involucri di carta analizzata dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Bologna, nella quale è stato riscontrato, come principio attivo, Ketamina e come sostanza secondaria Metossietamina (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Bologna) (Prot. EWS 272/13 del 19/07/2013)

Metossietamina

Nome

Metossietamina; (Methoxethamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{15}H_{21}NO_2$

Numero CAS

1239943-76-0

Nome IUPAC

2-(ethylamino)-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanone

Altri nomi

2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone; 2-(3-methoxyphenyl)-2-(N-ethylamino) cyclohexanone; methoxyphenylethyl-amino-ketocyclohexane; methoxetamine; MXE; 3-MeO-2-Oxo-PCE; MKET

Peso molecolare

247.333 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

La metossietamina è un analogo della ketamina dalla quale differisce per la presenza di un sostituito 3-metossi al posto del 2-cloro sull'anello aromatico e la 2-etilammina al posto della metilammina.

EMCDDA, EDND database, Methoxethamine, 2013.

Farmacologia e Tossicologia

Analogamente alla ketamina, la metossietamina si ritiene possa agire come antagonista non competitivo dei recettori NMDA e come inibitore della ricaptazione della dopamina. Agirebbe inoltre come agonista dei recettori dopaminergici D2, serotoninergici 5HT2, muscarinici colinergici, sigma-1, mu e kappa oppioidi.

a) Coppola M, Mondola R. Methoxetamine: From drug of abuse to rapid-acting antidepressant. *Med Hypotheses* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2012.07.002>;

b) Zarantonello P, Bettini E, Paio A, et al. Novel analogues of ketamine and phencyclidine as NMDA receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21:2059-2063.

La metossietamina è una molecola strutturalmente analoga alla ketamina. Rispetto agli effetti della ketamina, la presenza del gruppo N-etile determinerebbe un maggiore e prolungato effetto tossicologico, mentre la presenza del gruppo 3-metossi al posto di 2-cloro determinerebbe un minor effetto analgesico e anestetico, nonché una più lunga emivita.

Corazza O, Schifano F, Simonato P et al. Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol*. 2012 Mar;27(2):145-9. doi: 10.1002/hup.1242

Un recente studio ha valutato il profilo farmacologico della metossietamina ed analoghi strutturali su un pannello di 57 target biologici del Sistema Nervoso Centrale. Tutte le sei molecole testate (metossietamina, fenciclidina, ketamina, 4-MeO-PCP, 3-MeOPCP e 3-MeO-PCE) hanno mostrato affinità per il recettore del glutammato NMDA, il che potrebbe spiegare gli effetti psicomimetici sull'uomo correlati all'assunzione di queste sostanze. Nello specifico la metossietamina ha presentato un valore di pKi, su NMDA pari a 6.59 ± 0.06 (Ki = 259 nM) e di pKi, su SERT pari a 6.32 ± 0.05 (Ki = 481 nM). Per la ketamina sono stati invece misurati valori di pKi, su NMDA pari a 6.18 ± 0.07 (Ki = 659 nM).

Roth B. L., Gibbons S., Arunotayanun W., Huang X.-P., Setola V., Treble R., Iversen L. *The Ketamine Analogue Methoxetamine and 3- and 4-Methoxy Analogues of Phencyclidine Are High Affinity and Selective Ligands for the Glutamate NMDA Receptor*. 2013. *Plus One*. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0059334>.

In una lettera all'editore della rivista *Clinical Toxicology*, viene riportato il caso di un uomo di 32 anni, con una storia di uso di allucinogeni, che si è presentato in pronto soccorso in seguito all'assunzione per via intramuscolare di metossietamina, negando co-assunzione di altre droghe. All'arrivo in P.S. i parametri indicavano una temperatura corporea di 37,2°C, frequenza cardiaca di 105 battiti per minuto, pressione arteriosa di 140/95, frequenza respiratoria di 16 atti/minuto, sat.O₂ 98%, glicemia 122 mg/dL. Il soggetto era orientato solo in merito a nome e luogo, rispondeva ad alcune domande ma appariva in stato dissociativo. Le pupille avevano diametro di 6 mm ed erano reattive con nistagmo bilaterale. L'esame neurologico e gli esami di biochimica clinica di routine erano nella norma. I livelli serici di etanolo erano inferiori a 10 mg/dL. Dopo 8 ore di osservazione il paziente è tornato al suo status mentale. Il paziente ha dichiarato di aver acquistato la metossietamina su Internet. Gli autori della lettera riportano che il meccanismo di azione della metossietamina molto probabilmente interessa il blocco dei recettori NMDA e l'inibizione della ricaptazione della dopamina, anche se la farmacologia specifica della molecola non è ancora stata studiata.

Ward J. *Methoxetamine: a novel ketamine analog and growing health-care concern*, *Clinical Toxicology* (2011), *Early Online*, 1–2, DOI: 10.3109/15563650.2011.617310.

Un altro articolo riporta la conferma analitica della presenza di metossietamina in tre casi di tossicità acuta. Nello specifico si trattava di 3 pazienti di 28, 29 e 42 anni, maschi, giunti in pronto soccorso in seguito a consumo della molecola. Le evidenze cliniche suggerivano uno stato di tipo dissociativo/catatonico analogo a quello osservato in seguito ad assunzione di ketamina. Inoltre, essi presentavano sintomi tipici di tossicità simpatomimetica acuta (agitazione psicomotoria, midriasi, ipertermia, tachicardia e ipertensione) unitamente a tremori, confusione mentale, allucinazioni visive, stato dissociativo e catatonico. Tutti e tre i pazienti sono stati trattati con basse dosi di benzodiazepine e dimessi asintomatici dopo circa 24 ore di osservazione. Il dosaggio quantitativo serico di metossietamina mediante gascromatografia accoppiata a spettrometria di massa ha rilevato concentrazioni variabili tra 0.09 - 0.2 mg/L; in uno dei soggetti è stata riscontrata anche presenza di 6-APB/5-APB.

Wood D. M., Davies S., Puchnarewicz M., Johnston A. and Dargan P. I., *Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine*, *Eur J Clin Pharmacol* (2011) DOI 10.1007/s00228-011-1199-9.

Un articolo descrive il caso di un soggetto (maschio, 19 anni) poliassuntore di sostanze d'abuso, con anamnesi positiva per psicosi, depressione disturbo iperattivo con disturbi dell'attenzione, in trattamento con bupropione (150 mg/die), aripiprazolo (15 mg/die) e clorprotixene (80 mg/die). Trenta minuti dopo l'assunzione per via parenterale di un quantitativo non noto di metossietamina, il paziente ha presentato midriasi, nistagmo, grave agitazione psicomotoria, atassia, disorientamento e sensorio a tratti stuporoso. I parametri vitali all'ingresso erano: 37,6°C temperatura corporea, frequenza cardiaca 134 bpm, PA 168/77 mmHg. Gli esami ematochimici hanno rilevato un aumento degli enzimi di raddomolisi (CPK 231 U/L). Il paziente è stato trattato con benzodiazepine (midazolam 10 mg ev e diazepam 10 mg ev) con miglioramento clinico nelle ore successive e trasferimento in reparto psichiatrico dopo 24 ore di osservazione intensiva.

Hofner K. E. et al., (2011) *Ketamine-like Effects After Recreational Use of Methoxetamine*, *Annals of Emergency Medicine*, doi:10.1016/j.annemergmed.2011.11.018.

Un altro articolo riporta il caso di un soggetto (maschio, 19 anni) giunto in ospedale per tossicità neurologica acuta correlata all'assunzione di metossietamina, confermata analiticamente. Il soggetto presentava atassia grave, nistagmo, scoordinamento e ridotto livello di coscienza per numerose ore dopo assunzione di una sostanza che si pensava essere ketamina. Sintomi di tossicità cerebellare sono stati osservati per 3-4 giorni prima di un graduale recupero. Due altri pazienti (17 e 18 anni), hanno manifestato atassia, ridotto stato di coscienza 40 minuti dopo assunzione per via nasale di metossietamina. Entrambi presentavano difficoltà nell'articolazione della parola del coordinamento e atassia risoltisi nelle 24 ore successive. Le concentrazioni di metossietamina rilevate nel siero dei tre pazienti sono risultate rispettivamente pari a 0.24 mg/L, 0.45 mg/L e 0.16 mg/L. Uno screening tossicologico più esteso non ha rilevato la presenza di altre droghe.

Il recupero delle funzioni neurologiche è stato spontaneo ma ha richiesto tempi diversi a seconda del paziente.

Shields J. E. et al., *Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity: Three cases with analytical confirmation*, *Clinical Toxicology* (2012), 50, 438–440, DOI: 10.3109/15563650.2012.683437

Un caso di intossicazione acuta a seguito di assunzione di metossietamina, con conferma analitica della presenza della sostanza nei campioni biologici del paziente e in residui del prodotto assunto è stato recentemente descritto sulla rivista *Drug Testing and Analyses*. Westwell A. D., Hutchings A. and Caldicott D. G. E., *The identification and chemical characterization of a new arylcyclohexylamine, methoxetamine, using a novel Emergency Department toxicosurveillance tool*, *Drug Test. Analysis* (2012), DOI 10.1002/dta.1375

La letteratura scientifica riporta un caso di decesso associabile all'assunzione di metossietamina. Si tratta di un soggetto (maschio, 26 anni), con storia progressiva di abuso di sostanze, ritrovato disteso sul pavimento del proprio appartamento. Fra le bustine di plastica rinvenute, una era etichettata come "2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)-cyclohexanone" e una seconda come "Haze." In sede autoptica è stata riscontrata elevata concentrazione di metossietamina (8,6 µg/g) nel sangue femorale, oltre a presenza di tetraidrocannabinolo e JWH-018, AM-694, AM-2201.

Wikstrom, M., Thelander, G., Dahlgren, M., & Kronstrand, R. (2012). *An accidental fatal intoxication with methoxetamine*. *Journal of Analytical Toxicology*. doi:10.1093/jat/bks086

La letteratura scientifica riporta un ulteriore caso di intossicazione da metossietamina relativo ad un soggetto (maschio, 25 anni) che aveva iniziato ad assumere la sostanza per contrastare gli effetti eccitatori correlati all'uso ricreazionale di codeina. Dopo aver ricercato informazioni da Internet, il soggetto per 8-10 mesi ha assunto per via intramuscolare, circa 100 mg di metossietamina. Al momento

del ricovero, il paziente aveva assunto una dose molto più elevata (750 mg), con effetti quali profonda agitazione per le prime 3-4 ore. Il trattamento con alte dosi di benzodiazepine ha determinato, dopo 6-7 ore, il ritorno ad uno stato mentale normale.

Sein Anand J., Wiergowski M., Barwina M., Kaletha K. *Accidental intoxication with high dose of methoxetamine (MXE)--a case report. Przegł Lek. 2012. 69: 609-10.*

Contrariamente alla ketamina, la metossietamina viene considerata dagli utilizzatori priva di effetti nocivi a carico delle vie urinarie (viene infatti pubblicizzata come "bladder safe"). Tuttavia, uno studio recente di esposizione giornaliera per tre mesi a metossietamina su modello animale (topo) ha dimostrato modifiche istologiche significative sia ai reni che alla vescica. Questo suggerirebbe, secondo gli autori, che il consumo cronico della metossietamina nell'uomo potrebbe essere associato a effetti analoghi a quelli della ketamina sull'apparato urinario.

a) Wood, D.M. et al., 2012. *Chronic methoxetamine exposure in a mouse model demonstrates that methoxetamine is not a "bladder friendly" alternative to ketamine. 2012 Annual Meeting of the North American Congress of Clinical Toxicology;*

b) Chu P.S. et al., 2007. *"Street ketamine"-associated bladder dysfunction: a report of ten cases. Hong Kong Med J 13:311-313.*

c) Chu P.S. et al., 2008. *The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? BJU Int 102:1616-1622;*

d) Colebunders B., Van Erps P. 2008. *Cystitis due to the use of ketamine as a recreational drug: a case report. J Med Case Rep 2:219;*

e) Shahani R., et al., 2007. *Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. Urology 69:810-812;* f) Tsai T.H., et al., 2009. *Ketamine-associated bladder dysfunction. Int J Urol 16:826-829.* g) Mak S.K., et al., 2011. *Lower urinary tract changes in young adults using ketamine. J Urol 186:610-614.*

f) Kalsi S.S., et al., 2011. *The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. Emerg Heal Threat J 4:7107.*

Il sito dell'Osservatorio Europeo (OEDT) riporta la segnalazione giunta dal Punto Focale Svedese nel giugno 2012, circa un decesso droga-correlato relativo ad un soggetto (maschio, 27 anni), con problemi di abuso di droghe. Nel sangue femorale post-mortem è stata rilevata metossietamina (8,6 µg/g); THC (0,001 µg/g); AM694, AM2201 e JWH-018. Inoltre è stata rilevata Venlafaxina (0,3 µg/g) e O-desmetilvenlafaxina (0,4 µg/g). Si tratterebbe dello stesso caso pubblicato da Wikstrom et al, nel 2012 e più sopra riportato.

EMCDDA, EDND database, *Methoxetamine, 2012.*

Una valutazione delle caratteristiche chimico-fisiche e dei potenziali danni alla salute correlati all'assunzione della metossietamina, è stata pubblicata dall'ACMD del Regno Unito.

Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) *Methoxetamine Report (2012).* <http://www.homeoffice.gov.uk/publications/agencies-public-bodies/acmd1/methoxetamine2012>

In Italia sono stati registrati complessivamente 15 casi di intossicazione acuta correlati/correlabili ad assunzione di metossietamina con ingresso in emergenza-urgenza, segnalati al Sistema Nazionale di Allerta Precoce (1 nel 2011, 4 nel 2012 e 10 nel 2013). I principali sintomi registrati all'ingresso in pronto soccorso sono stati: grave agitazione psicomotoria associata ad allucinazioni, midriasi, tachicardia, stato confusionale, obnubilamento del sensorio.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce – N.E.W.S. Agosto 2013.

Effetti

La metossietamina può essere assunta per via orale, endovenosa, intramuscolare, rettale e nasale. La dose mediamente assunta e riportata nei forum dagli users varia da 20 a 100 mg per assunzione orale e da 5 a 90 mg per via intramuscolare. Viene inoltre consigliato di aumentare gradualmente la dose; quando assunta per os viene sconsigliato il superamento (alla prima assunzione) della dose di 50 mg. Alcune delle informazioni relative alle dosi e agli effetti clinici sono riportati e descritti in siti internet (tra cui bluelight.ru). Gli effetti possono comparire tardivamente (dopo 30-90 minuti) quando assunta per sniffing, con rischio di assunzione di dosi ripetute a breve distanza; se l'assunzione avviene invece per iniezione intramuscolare gli effetti possono comparire anche dopo pochi minuti. La durata dell'effetto è molto variabile (mediamente 5-7 ore). Per prolungare gli effetti ricercati, spesso viene co-assunta con allucinogeni (es. LSD) o amfetamine/amfetamino-simili.

Gli effetti ricercati e descritti dopo uso di metossietamina sono euforia, aumento dell'empatia, intensificazione delle esperienze sensoriali, distorsione del senso della realtà, allucinazioni visive vivide e persistenti. Alcuni users hanno manifestato nausea, vomito, diarrea, paranoia, ansia, confusione mentale, vertigini, distorsione del tempo, afasia, sinestesia e grave agitazione psicomotoria.

a) Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. *Here Today, Gone Tomorrow...and Back Again? A Review of Herbal Marijuana Alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, Salvia divinorum, Methoxetamine, and Piperazines. J Med Toxicol. 2012 Mar;8(1):15-32;*

b) Corazza O, Schifano F, Simonato P et al. *Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. Hum Psychopharmacol. 2012 Mar;27(2):145-9. doi: 10.1002/hup.1242*

A seguito di assunzione di metossietamina vengono riportati anche, quali effetti "non ricercati", deprivazione sensoriale, derealizzazione e dissociazione (genericamente descritti come esperienze "near-death"); tali manifestazioni vengono riportate anche dopo assunzione di ketamina o fenciclidina [Coull et al, 2011; Moore et al, 2011; Morgan et al, 2011; Wood et al, 2011]. Isolate segnalazioni descrivono poi sintomi simil-astinenziali quali insonnia, deflessione del tono dell'umore e stati depressivi.

a) Coull J, Morgan H, Cambridge V, et al. 2011. *Ketamine perturbs perception of the flow of time in healthy volunteers. Psychopharmacology: 1-14;*

b) Moore J, Turner DC, Corlett PR, et al. 2011. *Ketamine administration in healthy volunteers reproduces aberrant agency experiences associated with schizophrenia. Cogn Neuropsych 16(4): 364-381;*

c) Morgan HL, Turner D, Corlett PR, et al. 2011. *Exploring the impact of ketamine on the experience of illusory body ownership. Biol Psychiatry 69(1): 35-41;*

d) Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. *Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Dec 29.*

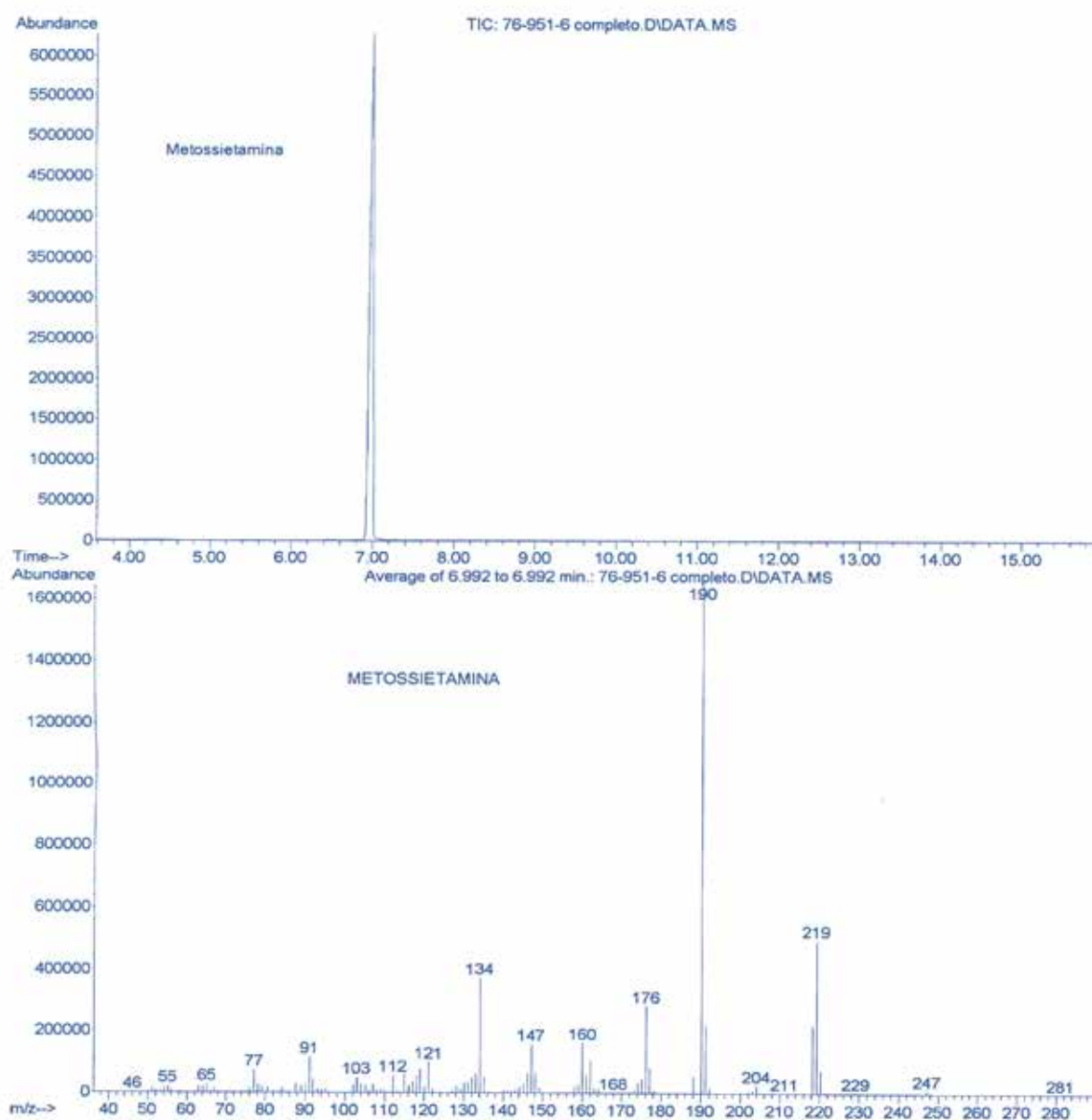
Metabolismo

In 3 casi di rilevazione della metossietamina nelle urine di soggetti assuntori, sono state fatte ulteriori indagini per determinare i possibili metaboliti di questa droga. I risultati indicano i seguenti potenziali metaboliti: N-desetil (nor), deidro, deidro-nor, idrossi, idrossi-nor, idrossi-deidro e idrossi-nor-deidro.

Dargan, P.I., Hudson, S. & Wood, D.M., 2012. *Metabolites and potential metabolic pathways for the novel psychoactive substance methoxetamine. 2012 Annual Meeting of the North American Congress of Clinical Toxicology.*

Caratterizzazione analitica

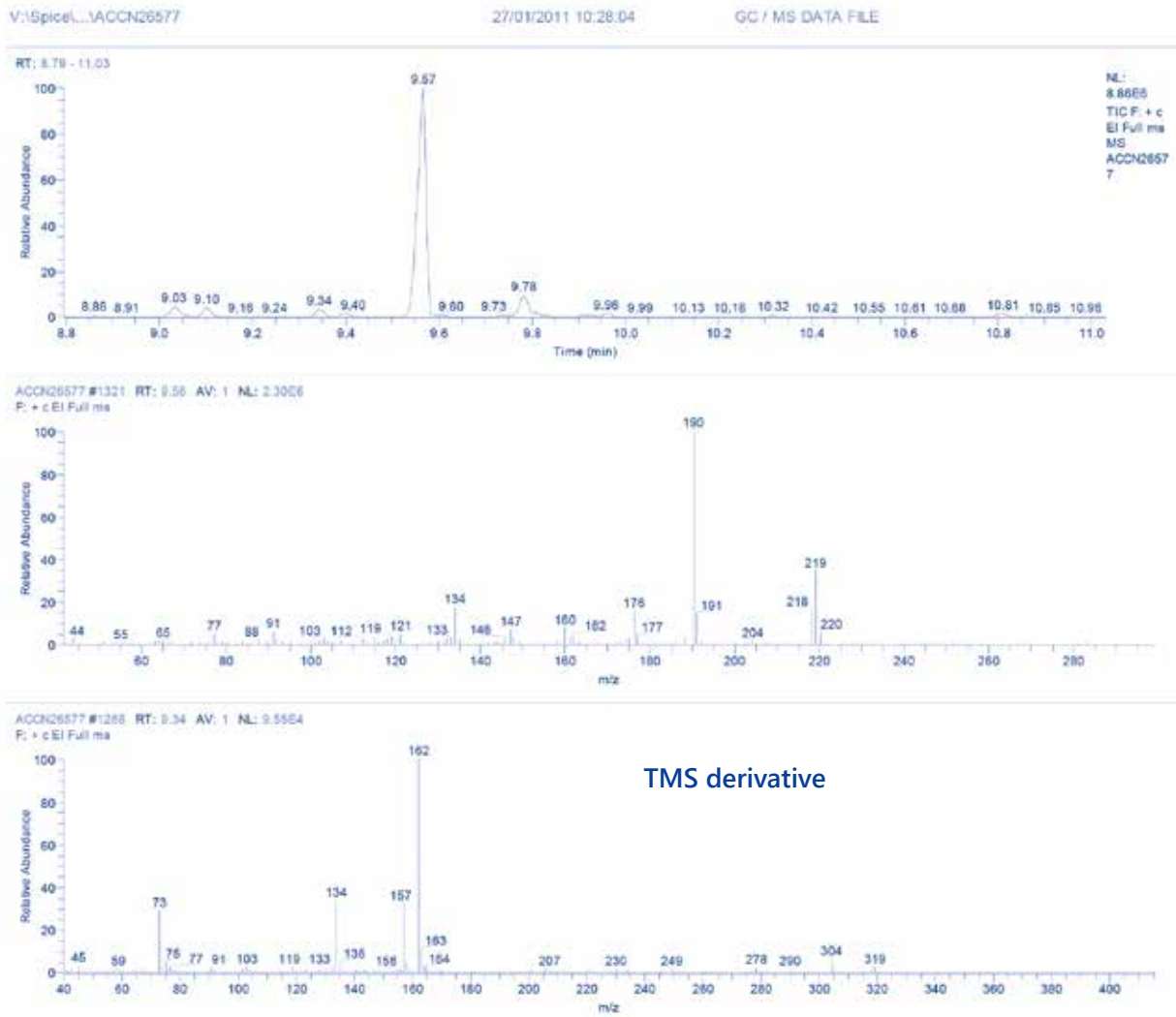
Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa per la molecola metossietamina, riscontrata in un reperto sequestrato dalle autorità italiane nell'agosto 2013:



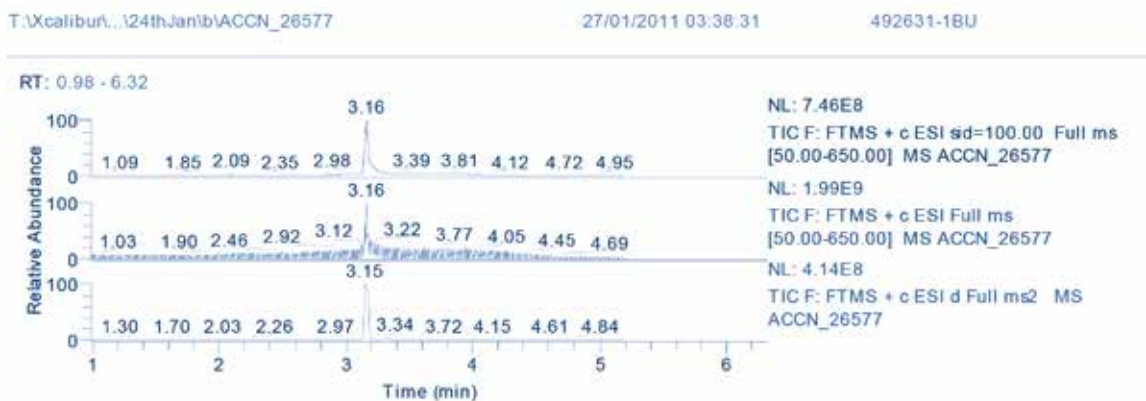
Fonte: LASS c/o Reparto Operativo Nucleo Investigativo Carabinieri, Bologna.

Di seguito vengono riportati i dati GCMS e LCMS ad alta risoluzione e i dati di LCMS₂:

EI-GCMS

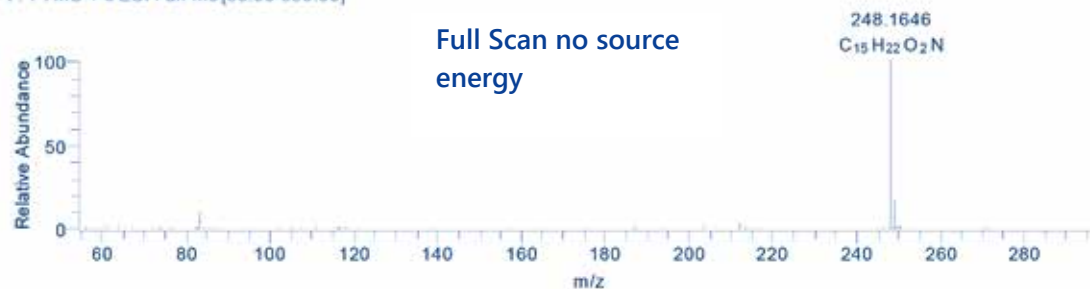


Full Scan accurate mass LCMS (low and high source energies) and accurate mass MS² production scan

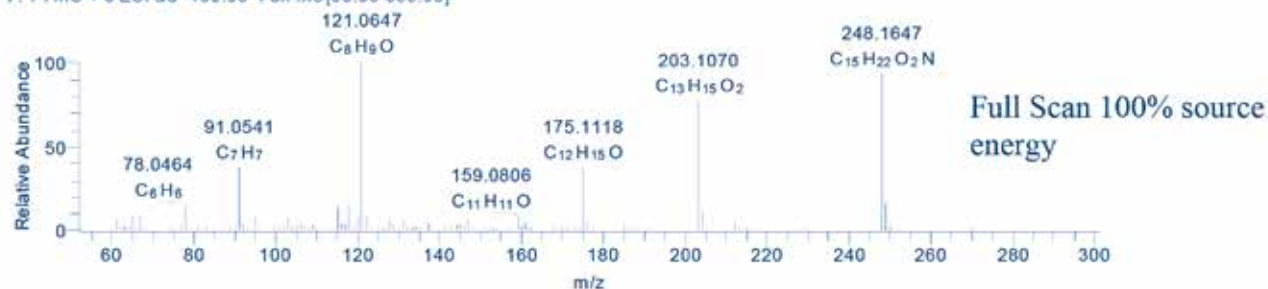


Fonte: Da EMCDDA database. Simon Hudson, HFL Sport Science Ltd, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

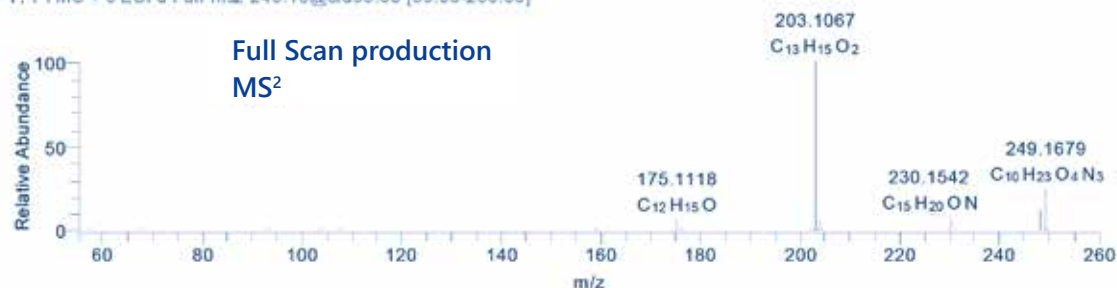
ACCN_26577 #531 RT: 3.16 AV: 1 NL: 1.32E9
F: FTMS + c ESI Full ms [50.00-650.00]



ACCN_26577 #529 RT: 3.14 AV: 1 NL: 8.47E7
F: FTMS + c ESI sId=100.00 Full ms [50.00-650.00]



ACCN_26577 #530 RT: 3.15 AV: 1 NL: 2.54E8
T: FTMS + c ESI d Full ms2 248.16@cid35.00 [55.00-260.00]



C₁₅H₂₁NO₂ Theoretical mass of [M+H]⁺ = 248.1645

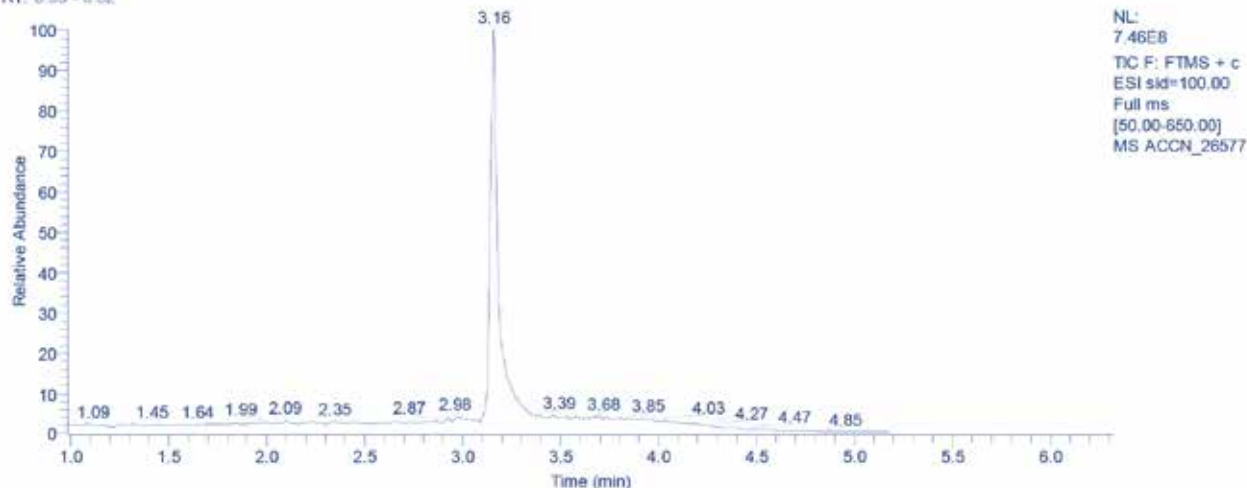
Full Scan Accurate Mass LCMS. Elemental confirmation

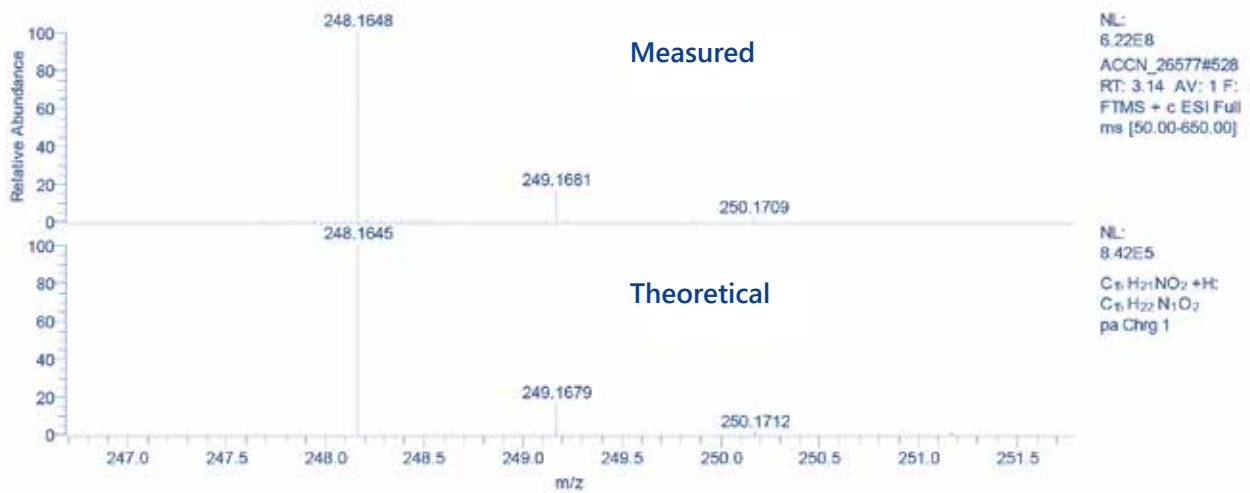
T:\calibur...124thJamb\ACCN_26577

27/01/2011 03:38:31

492631-1BU

RT: 0.98 - 6.32

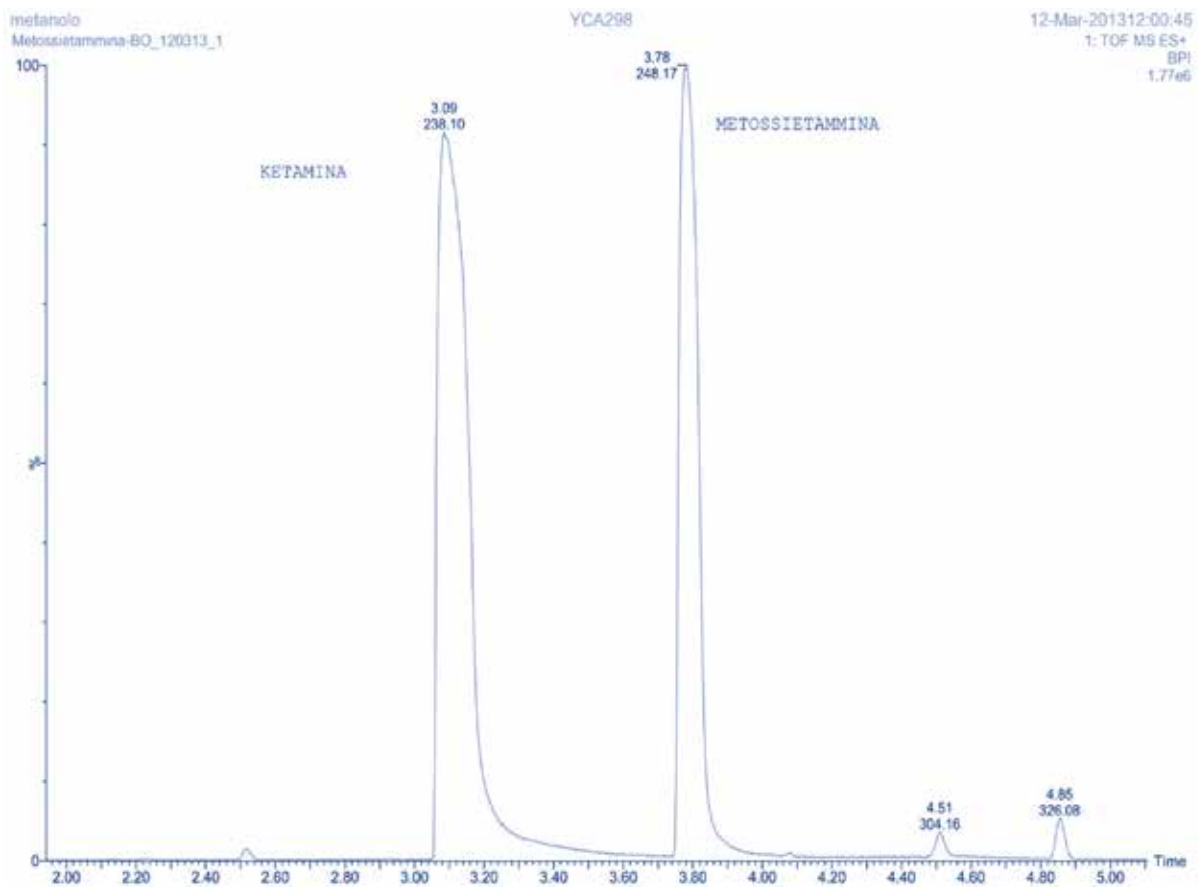




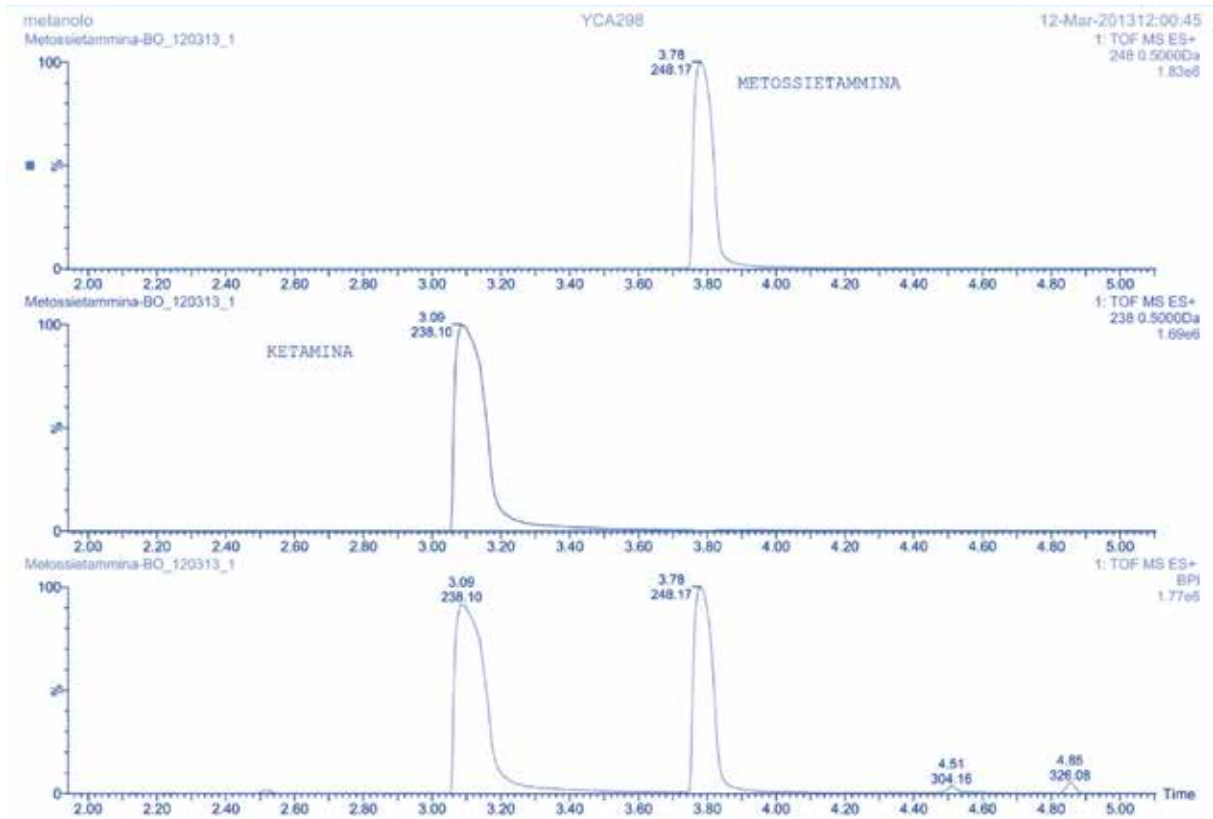
Fonte: Da EMCDDA database. Simon Hudson, HFL Sport Science Ltd, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa prodotti in UPLC-TOF e MS-MS-TOF per la molecola metossietamina:

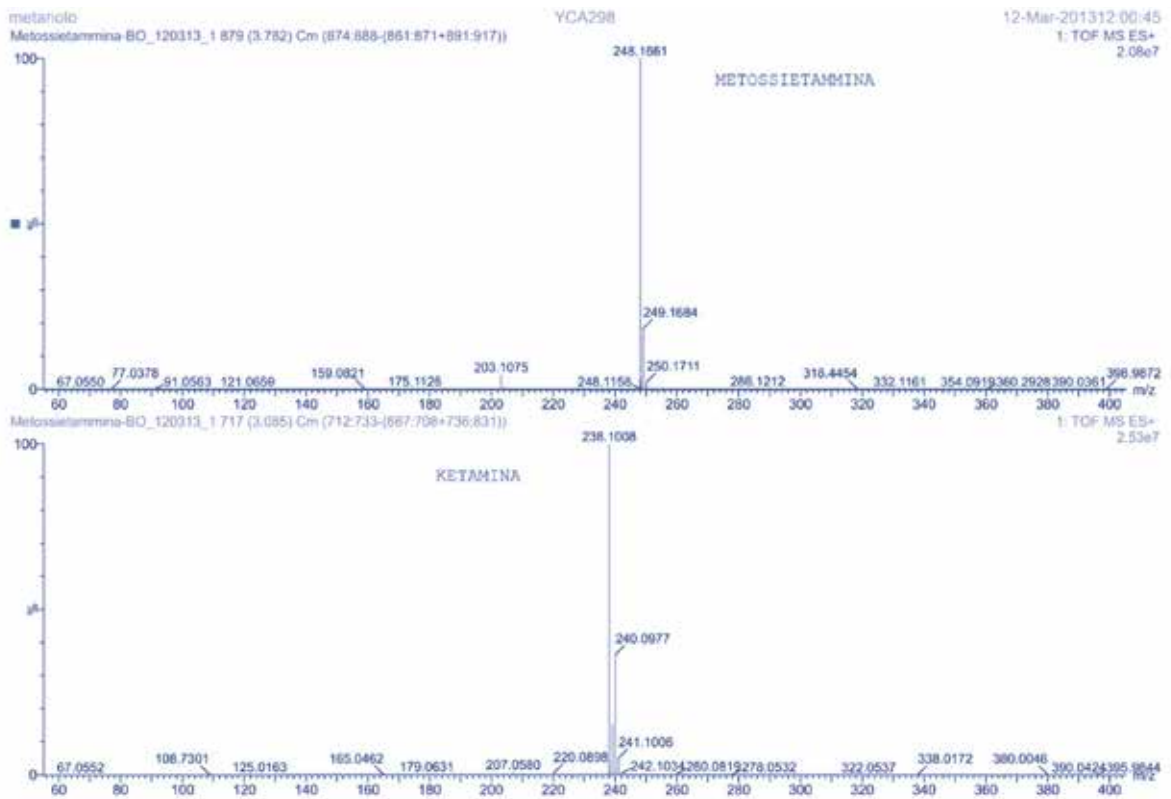
Cromatogramma UPLC-TOF



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Bologna.

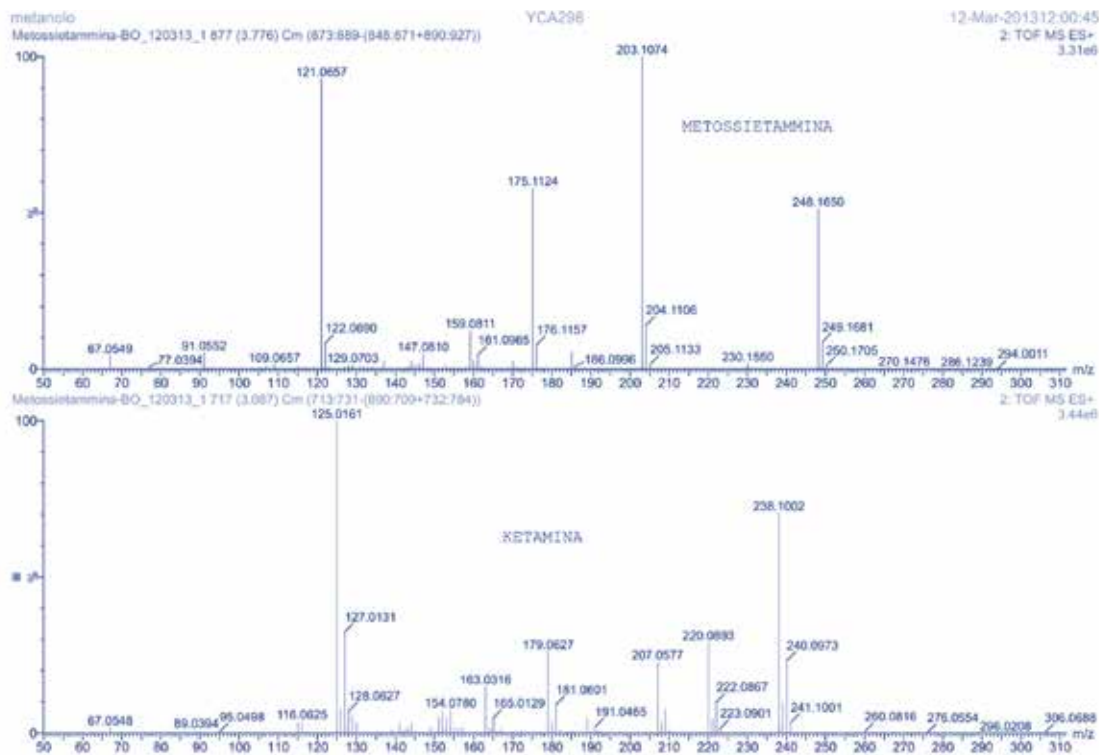


Spettro di massa - (TOF)



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Bologna.

Spettro MS-MS - (TOF)



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Bologna.

La sintesi, analisi e caratterizzazione analitica (NMR, spettrometria di massa e infrarosso) viene riportata dettagliatamente in un articolo della DEA americana disponibile liberamente on line.

Hays P.A., Casale J.F. and Berrier A.L., *The Characterization of 2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone (Methoxetamine)*, *Microgram Journal*, Volume 9, Number 1 (2012); http://www.justice.gov/dea/pr/microgram-journals/2012/mj9-1_3-17.pdf

In un recente studio, metossietamina acquistata online, è stata caratterizzata mediante GC-MS, LC-MS e NMR. I dati dell'analisi NMR della metossietamina (sale cloridato), sono di seguito riportati:

^1H NMR (300.1 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (1H, t, J 8.1 Hz, Ar-H), 7.12 (1H, ddd, J 8.4, 2.4, 0.8 Hz, Ar-H), 7.03 (1H, ddd, J 7.7, 1.9, 0.8 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, t, J 2.2 Hz, Ar-H), 3.85 (3H, s, OCH_3), 3.28–3.21 (1H, m, CH_2), 2.85 (1H, ddd, J 14.6, 12.2, 7.2 Hz, CH_2), 2.56–2.40 (3H, m, sovrapposizione NCH_2 e CH_2), 2.12–1.95 (3H, m, overlapping $0.5 \times \text{CH}_2$ e CH_2), 1.88–1.68 (2H, m, sovrapposizione $0.5 \times \text{CH}_2$ e $0.5 \times \text{CH}_2$), 1.22 (3H, t, J 7.3 Hz, CH_3).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD) δ 207.0 (CO), 162.4 (Ar-Cq), 132.8 (Ar-Cq), 132.4 (Ar-CH), 121.4 (Ar-CH), 116.8 (Ar-CH), 115.4 (Ar-CH), 73.2 (Cq), 56.1 (OCH_3), 40.3 (CH_2), 38.6 (CH_2), 33.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 22.9 (CH_2), 11.6 (CH_3).

Lo studio riporta anche lo sviluppo di un metodo HPLC-UV robusto, accurato e preciso per l'identificazione qualitativa e quantitativa della molecola in tre matrici biologiche.

De Paoli G., Brandt S. D., Wallach J., Archer R. P., Pounder D. J. *From the Street to the Laboratory: Analytical Profiles of Methoxetamine, 3-Methoxyeticyclidine and 3-Methoxyphenicyclidine and their Determination in Three Biological Matrices*. *Journal of Analytical Toxicology*. 2013. 37: pp. 277–283.

In letteratura viene riportato un metodo automatizzato per la determinazione della metossietamina nel plasma umano.

Abe, E. et al., 2012. *An automated method for measurement of methoxetamine in human plasma by use of turbulent flow on-line extraction coupled with liquid chromatography and mass spectrometric detection*. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*.

In un articolo viene riportata l'identificazione di metossietamina in un prodotto denominato 'Special K'.

Novel drugs—novel branding, *QJM Advance Access published October 13, 2011*.

Un articolo dei ricercatori nell'ambito dei progetti europei ReDNet e Psychonaut Web Mapping Project che si occupano di monitorare il web per studiare il fenomeno delle droghe vendute online, ha cercato le informazioni disponibili sulla metossietamina, confermando la scarsità di letteratura scientifica ufficiale sugli effetti e soprattutto sulla tossicologia della metossietamina. Le ricerche sono state integrate con ricerche su una serie di fonti online: forum dei consumatori di droghe, chatroom, newsletter e altro, usando il motore Google search in otto lingue diverse. Il monitoraggio è stato effettuato per sei mesi (gennaio-giugno 2011) su 203 siti web. Dai risultati è emerso che la metossietamina era disponibile all'acquisto su Internet, spesso senza restrizioni per i minori di 18 anni, etichettata come "non per uso umano" ma commercializzata come alternativa legale alla ketamina. E' risultata essere una droga dissociativa con effetti analoghi a quelli prodotti dalla ketamina ma con una durata degli effetti più lunga e di maggiore intensità. La ricerca ha inoltre confermato la rapidità con cui, attraverso i forum dei consumatori, vengono diffuse le informazioni sull'uso e sulla reperibilità della

sostanza, nonostante studi sulla tossicologia e la farmacologia di questa tipologia di droghe non siano stati ancora effettuati o non siano scientificamente noti, ponendo a serio rischio la salute dei consumatori.

Corazza O, Schifano F, Simonato P et al. Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol.* 2012 Mar;27(2):145-9. doi: 10.1002/hup.1242

Disponibile in dvd

Cromatogramma e spettro di massa prodotti in GC-MS per la molecola metossietamina (Fonte: Da EMCDDA database. Simon Hudson, HFL Sport Science Ltd, attraverso il Punto Focale del Regno Unito).

Informazioni da Internet

Nel sito Bluelight, una sezione dedicata a Methoxetamine esordisce sottolineando che questa molecola è diversa dalla ketamina sia nel range delle dosi che nel profilo degli effetti.

Vengono suggerite le seguenti dosi: 1) sublinguale, prima dose 10-20 mg, sufficiente quasi sempre a produrre gli effetti meno estremi; dose tipica, 20-100 mg; 2) nasale, prima dose 15-25 mg; dose tipica 30-150 mg; effetti che si manifestano dopo 30-90 minuti e durano 5-7 ore 3) iniezione intramuscolare, prima dose 5-10 mg; dose tipica 10-50 mg; effetti che si manifestano dopo 5 minuti e durano 2 ore. Per la somministrazione endovenosa, nel sito viene segnalato che è stato riportato un caso di decesso per assunzione endovenosa di 80-100 mg della molecola in combinazione con 400 mg di MDAI.

Per quanto riguarda gli effetti, viene riportato: 1) con basse dosi, divertimento, compromissione della coordinazione fisica ed empatia; 2) a dosi medie, confusione mentale, possibili allucinazioni. Possibili effetti psichedelici secondari non prevedibili; 3) ad alte dosi, allucinazioni.

Inoltre si suggerisce di assumere la sostanza in luogo sicuro e familiare in quanto gli effetti sono imprevedibili. Viene infine consigliato di non combinare l'assunzione di methoxetamine con altre sostanze psicoattive, alcol incluso (<http://www.bluelight.ru/vb/showpost.php?p=9110438&postcount=18>, ultimo accesso 9 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola metossietamina risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 24 ottobre 2012 (12A11823) (G.U. Serie Generale n. 264 del 12 novembre 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Danimarca, Ungheria, Portogallo, Svezia, Regno Unito, Bielorussia e Giappone.

EMCDDA, EDND database, Methoxetamine. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



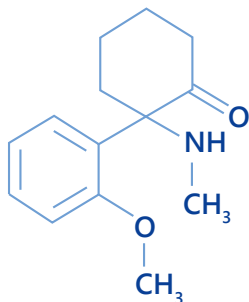
Figura 1: Immagine della polvere bianca analizzata dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri di Firenze, nella quale è stata riscontrata Metossietamina (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Firenze) (Prot. EWS 272/13 del 19/07/2013).

2-MeO-Ketamina

Nome

2-MeO-Ketamina; (2-MeO-Ketamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{14}H_{19}NO_2$

Numero CAS

7063-51-6

Nome IUPAC

2-(2-methoxyphenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one

Altri nomi

2-(2-methoxyphenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone; methoxyketamine; 2-MeO-2-deschloroketamine; 2-MeO

Peso molecolare

233.306 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

La molecola 2-MeO-Ketamina è una arilcicloesilammina strutturalmente analoga alla ketamina, dalla quale differisce per la presenza di un gruppo metossilico (MeO) al posto del cloro.

EMCDDA, EDND database, 2-MeO-Ketamina. 2013.

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola 2-MeO-Ketamina.

Effetti

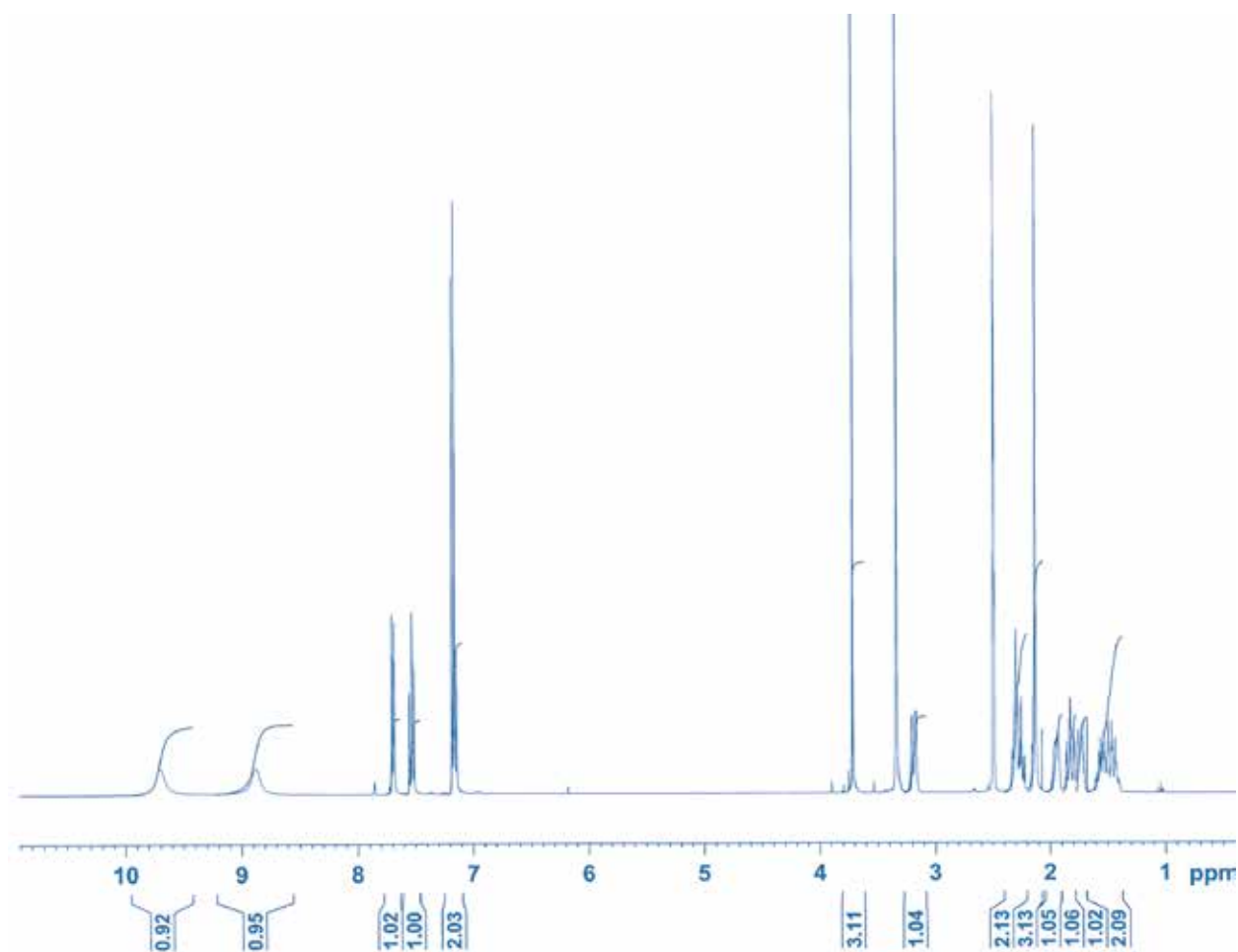
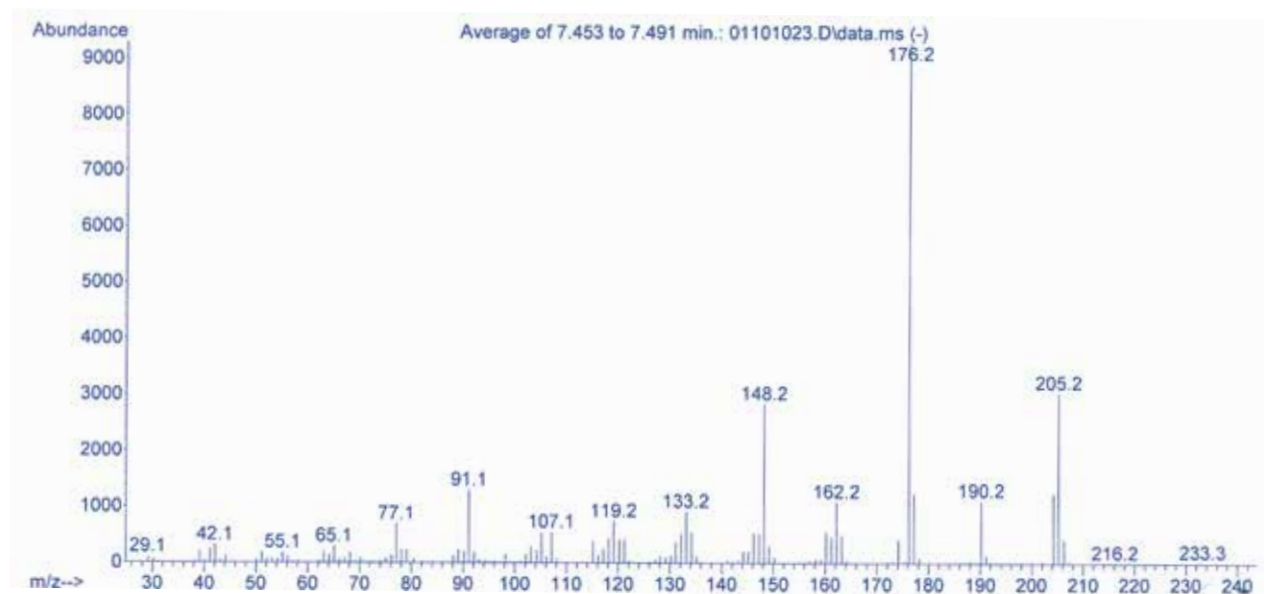
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 2-MeO-Ketamina.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 2-MeO-Ketamina.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro EI-MS e lo spettro NMR della molecola 2-MeO-Ketamina:



Fonte: The National Laboratory of Forensic Science. SKL, attraverso il Punto Focale Svedese.

Un articolo del 1966 descrive la sintesi di derivati del fenil-cicloesani, 2-metilamino-2-sostituiti, inclusa la molecola 2-MeO-ketamina, attraverso un processo di riarrangiamento termico di intermedi quali alfa-aminochetoni, alfa-idrossi immine e sali corrispondenti. Calvin L Stevens et al. (1966). *Amino Ketone Rearrangements. VII.1 Synthesis of 2-Methylamino-2-Substituted Phenylcyclohexanones*. *The Journal of Organic Chemistry* 31 (8): 2601. doi:10.1021/jo01346a034

Informazioni da Internet

Il prodotto viene pubblicizzato in rete attraverso un video nel quale si descrivono gli effetti riferiti dai consumatori, tra cui disorientamento, euforia, allucinazioni, aumento del battito cardiaco, dolore toracico (http://www.dailymotion.com/video/xs940p_2-meo-ketamine_news; ultimo accesso 9 agosto 2013).

La molecola viene presentata inoltre, in alcuni forum di consumatori al fine di raccogliere informazioni su dose ed effetti derivanti dal suo uso (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=186631>; <http://www.partyvibe.com/forums/research-chemicals/49342-2-meo-ketamine.html>; ultimo accesso 9 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.chemicalservices.net/buy-research-chemicals/buy-2-meo-ketamine.html> (ultimo accesso 9 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 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 europei.

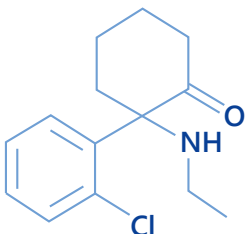
EMCDDA, *EDND database. 2-MeO-Ketamine. 2013.*

N-Etilketamina

Nome

N-etilketamina; (N-ethylketamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{14}H_{18}ClNO$

Numero CAS

1354634-10-8

Nome IUPAC

2-(2-chlorophenyl)-2-(ethylamino)cyclohexan-1-one

Altri nomi

N-ethyl-norketamine; Ethylketamine, N-Ethylnorketamine, 2-(2-Chlorophenyl)-2-(ethylamino)cyclohexan-1-one; NEK; N-EK; N-KET

Peso molecolare

251.752 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

La molecola N-etilketamina è una arilcicloesilamina strutturalmente correlata alla Ketamina.
EMCDDA, EDND database, N-ethylnorketamine. 2013.

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola N-etilketamina.

Effetti

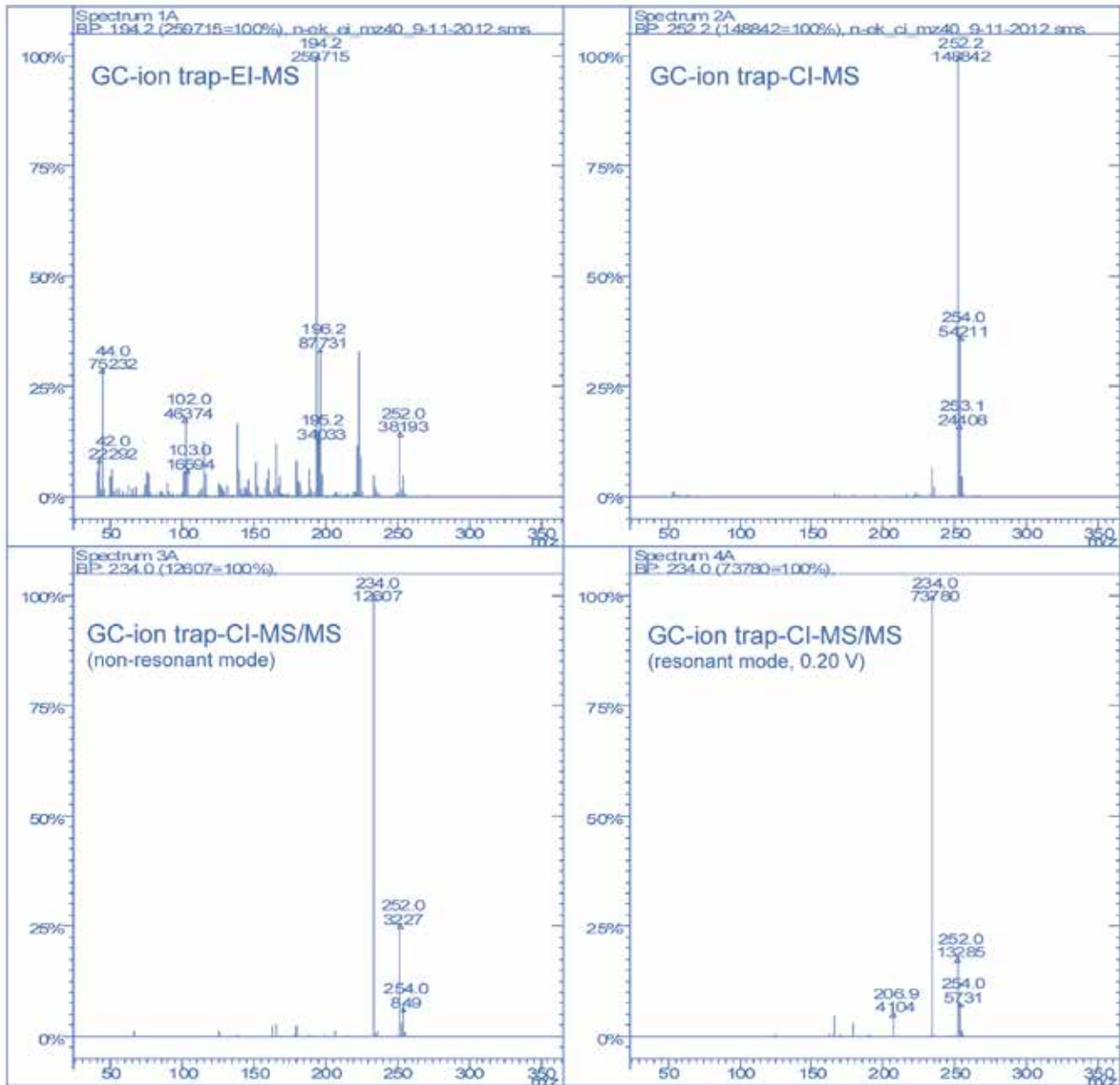
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola N-etilketamina.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola N-etilketamina.

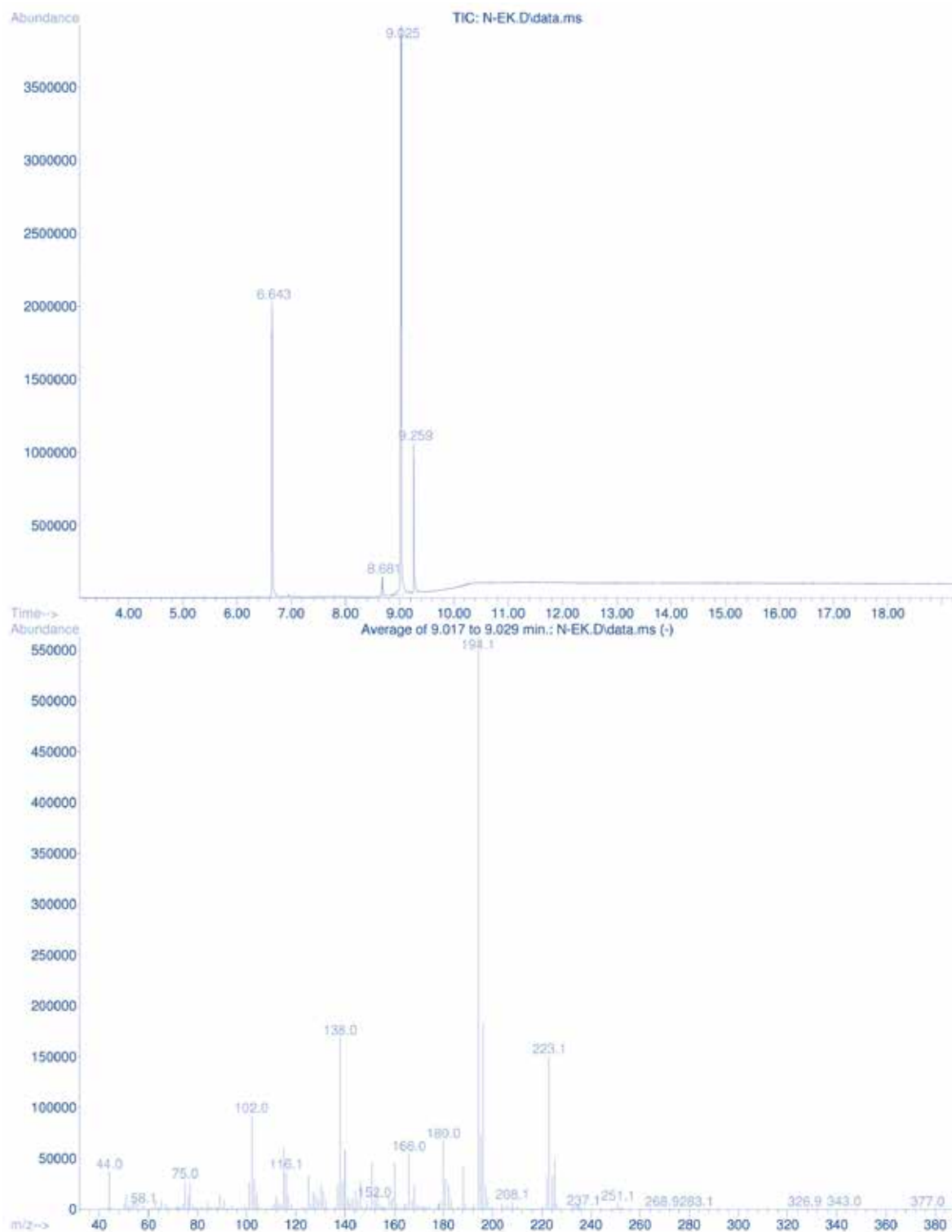
Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola N-etilketamina:



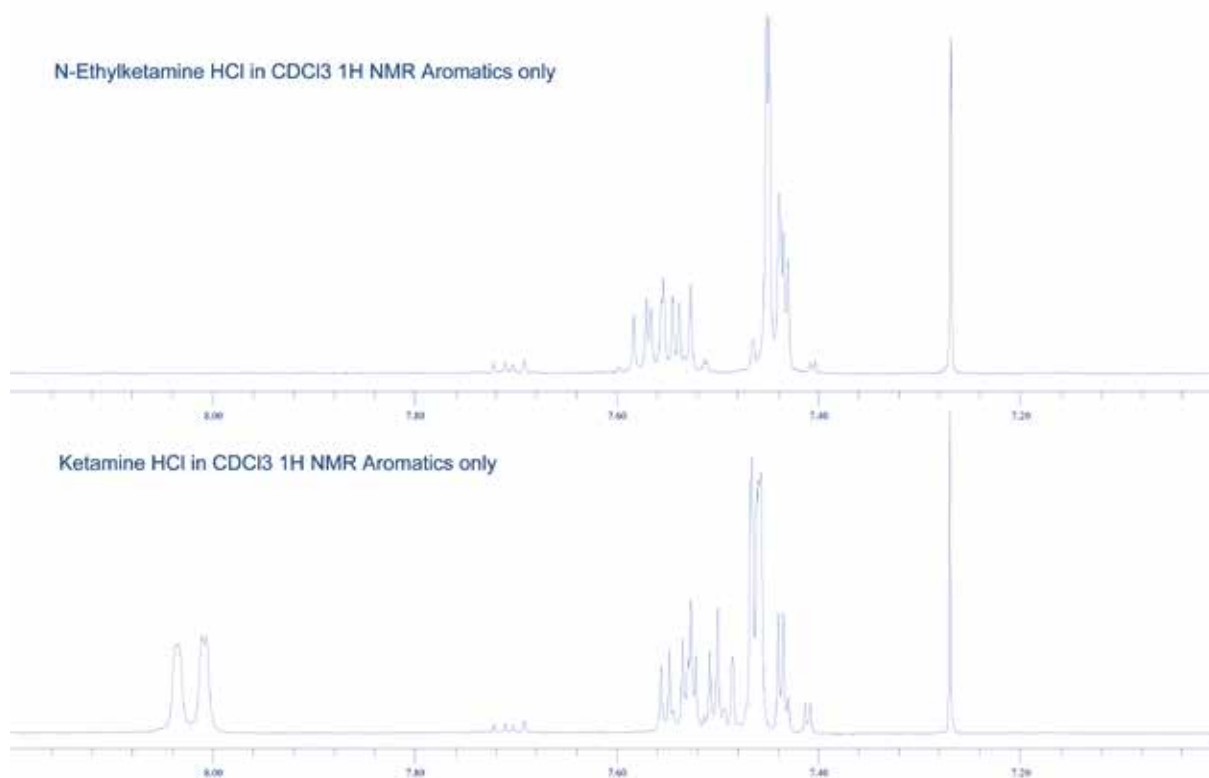
Fonte: Simon D Brandt, Liverpool John Moores University Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola N-etilketamina:



Fonte: Punto Focale Inglese.

Di seguito si riporta lo spettro 1H-NMR dell'N-etilketamina (sale HCL) e della ketamina in CDCl₃ a confronto:



Fonte: Punto Focale Inglese.

Informazioni da Internet

Secondo quanto riportato online da consumatori, l'N-etil-ketamina risulta essere una sostanza molto conosciuta e viene spesso identificata anche con il termine "NEK" (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=194657>, ultimo accesso 9 agosto 2013). Alcuni consumatori riferiscono inoltre che la N-etil-ketamina viene principalmente assunta per via respiratoria (inalazione e vaporizzazione) e per via rettale. Per inalazione vengono riportati dosaggi medi di assunzione di circa 100 mg. Secondo quanto riportato online dai consumatori, l'N-etil-ketamina produrrebbe euforia, sensazione di rilassamento, allucinazioni. Al link <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=194657> alcuni consumatori riportano che la durata degli effetti della N-etil-ketamina varia dai 30 ai 50 minuti circa. Viene indicato inoltre che gli effetti sono diversi da quelli prodotti dall'assunzione di ketamina, di MXE, di 4-MeO-ketamina o di PCP, soprattutto per la breve durata e intensità. Tra gli effetti collaterali riportati vi sono cefalea e intenso bruciore alle vie aeree, al momento dell'assunzione e successiva congestione nasale per alcuni giorni dopo l'insufflazione (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=194657>, ultimo accesso 9 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.chemicalservices.net/it/acquista-research-chemicals-ordina-on-line/compra-n-ethylketamine.html> (ultimo accesso 9 agosto 2013).

Stato legale

In Italia l'N-etilketamina 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 europei.

EMCDDA, EDND database, N-ethylnorketamine. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



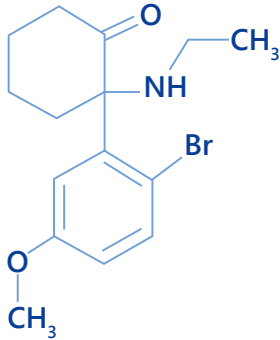
Figura 1: Immagine fronte retro del prodotto analizzato dall'Università John Moores di Liverpool e States Analyst's Laboratory di Guernsey, nel qual è stata riscontrata N-etilketamina (Fonte: Punto Focale Inglese) (Comunicazione OEDT 26, Prot. EWS 256/13 del 09/01/2013).

Metossietamina bromo derivato

Nome

Metossietamina bromo derivato; (Methoxetamine bromo derivative)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{15}H_{20}BrNO_2$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone

Altri nomi

Non disponibili

Peso molecolare

326.230 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Informazioni generali

La molecola, una arilcicloesilammina, rappresenta il bromo derivato della metossietamina in posizione 2 dell'anello fenilico. *EMCDDA, EDND database, Methoxetamine bromo derivative. 2013.*

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola metossietamina bromo derivato.

Effetti

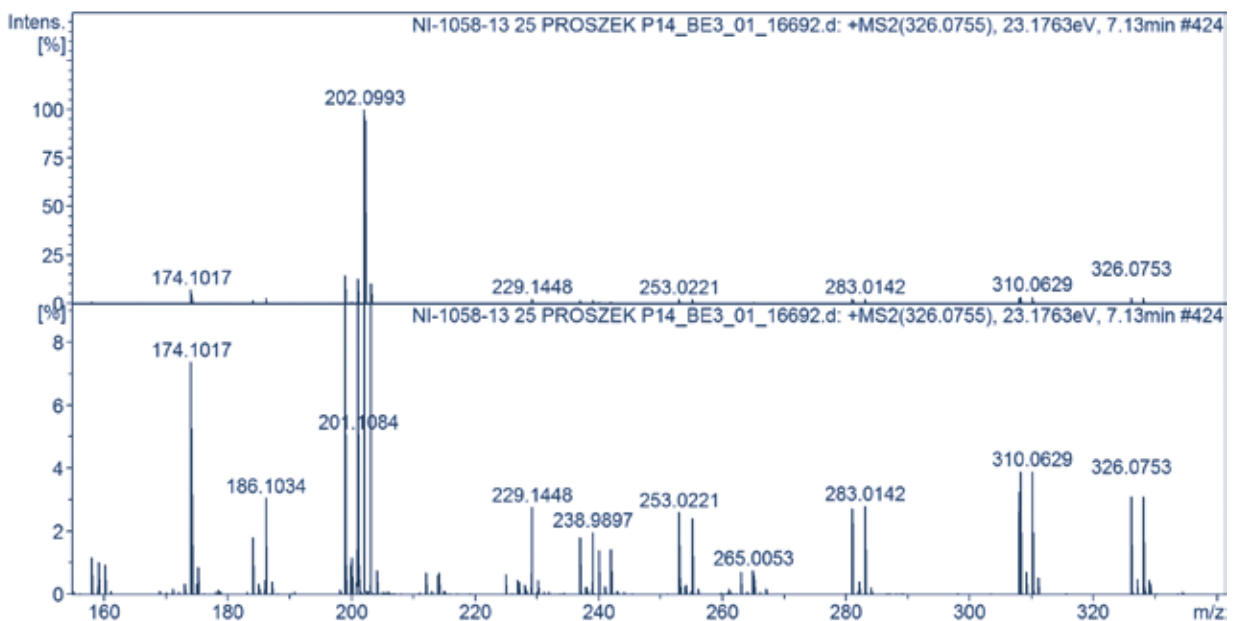
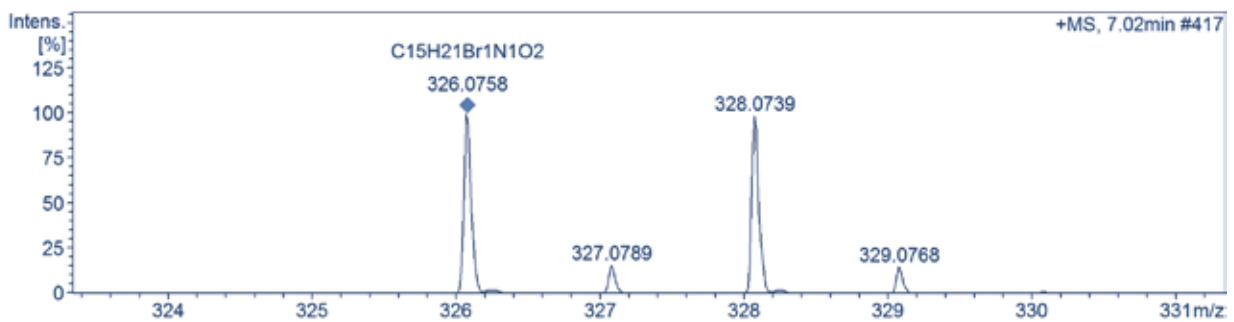
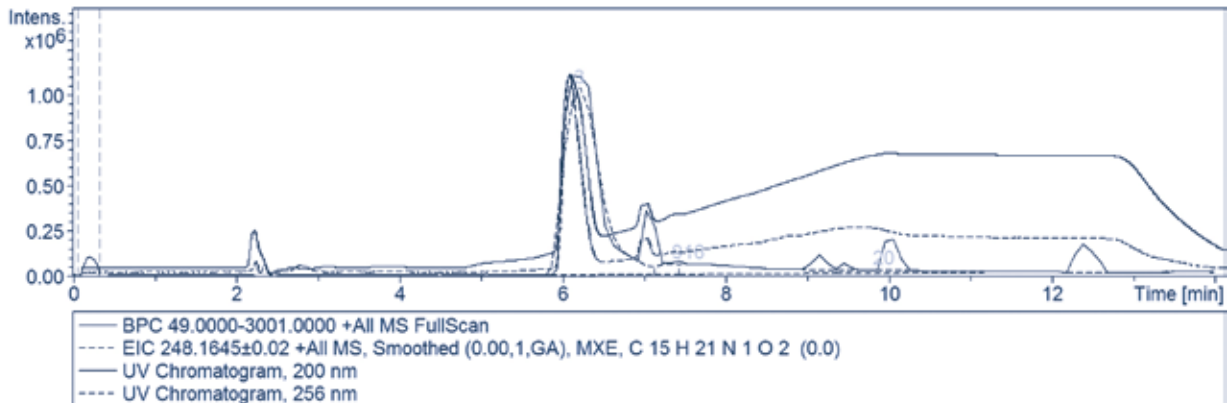
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola metossietamina bromo derivato.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola metossietamina bromo derivato.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro della molecola metossietamina bromo derivato, ottenuti mediante LC-MS/MS-TOF:



Fonte: Punto Focale Polacco.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola metossietamina bromo derivato.

Stato legale

In Italia la molecola metossietamina bromo derivato 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 europei.

EMCDDA, EDND database, Methoxetamine bromo derivative. 2013.