

3.11 Farmaci

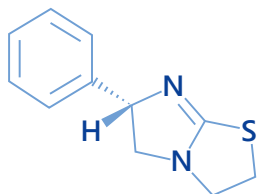


Levamisolo

Nome

Levamisolo; (Levamisole)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{11}H_{12}N_2S$

Numero CAS

14769-73-4 (base libera) / 16595-80-5 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

(6S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole

Altri nomi

(-)-Tetramisole; (S)-(-)-Levamisole; L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo(2,1-b)thiazole; L-Tetramisole; l-Tetramisole; Levamisol; Levamisolo; Levamisolum; Levomysol; Lepuron; Vermisol 150; Wormicid; Ergamisol; Ketrax

Peso molecolare

204.291 g/mol

Aspetto

Polvere bianca cristallina, solubile in acido acetico diluito e in cloroformio

Informazioni generali

Il levamisolo è una molecola chirale ed è l'isomero levogiro del tetramisolo, miscela racemica costituita dai due isomeri, esso stesso usato come farmaco veterinario ad azione antelmintica.

L'ingestione di cocaina adulterata con levamisolo può ridurre notevolmente i globuli bianchi (agranulocitosi) contrastando la capacità di contrastare le infezioni. Soggetti che sniffano, si iniettano o fumano cocaina adulterata con levamisolo possono sviluppare infezioni anche letali a causa dell'agranulocitosi.

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili in letteratura circa il levamisolo ed i suoi effetti nell'uomo.

Dati della DEA, la Drug Enforcement Administration degli Stati Uniti, indicano che la percentuale di sequestri di cocaina risultati contenere levamisolo è in aumento a partire dal 2002. Il levamisolo è stato riscontrato nel 30% dei campioni analizzati dalla DEA ad ottobre 2008, ben nel 70% a luglio 2009. Il monitoraggio delle urine, come riportato dal D.C. Pretrial Services Agency, ha evidenziato che il 45% di 75 campioni selezionati casualmente provenienti da soggetti positivi alla cocaina, risultavano anche positivi al levamisolo, confermando la presenza di quest'ultimo come adulterante nella cocaina.

Il documento inoltre riporta circa 20 casi probabili o confermati di agranulocitosi, inclusi due decessi, associati all'uso di cocaina adulterata con questa sostanza.

Center for Substance Abuse Research, CESAR FAX Annual Volume 18, Issues 1-50, page 49. 2009. [http://www.cesar.umd.edu/cesar/pubs/20100101.BoundVolume18\(2009\).pdf](http://www.cesar.umd.edu/cesar/pubs/20100101.BoundVolume18(2009).pdf)

Farmacologia e Tossicologia

Il levamisolo è un antelmintico usato oggi prevalentemente in campo veterinario. Nell'uomo il levamisolo ha alcune indicazioni come adiuvante in campo oncologico.

Il levamisolo è facilmente assorbito dopo somministrazione orale; viene quasi completamente escreto entro 48 ore attraverso urine e feci. L'emivita nel plasma è di circa 4 ore. L'ingestione di cocaina adulterata con levamisolo può ridurre notevolmente i globuli bianchi

(agranulocitosi) contrastando la capacità di contrastare le infezioni. Soggetti che sniffano, si iniettano o fumano cocaina adulterata con levamisolo possono sviluppare infezioni anche letali a causa dell'agranulocitosi.

Effetti

Aspetti clinici

Considerando che due ore dopo l'assunzione di una dose terapeutica (2,5-5 mg/kg) di levamisolo si ottengono livelli del farmaco pari a 0,7 – 1,5 mg/litro (700-1500 ng/ml); che 1,52 ore dopo l'ingestione di una singola dose di 150 milligrammi di levamisolo sono state misurate concentrazioni plasmatiche di 716,7 ng/ml (Kouassi, 1986), dai dati clinici rilevati in Italia sui pazienti in overdose e segnalati attraverso il Sistema di Allerta con l'Aggiornamento - Allerta grado 1 "Cocaina tagliata con levamisolo" del 30/11/2009 (Prot. EWS 59/09) è possibile sostenere che i livelli di levamisolo rilevati sembrano coerenti con i livelli considerati terapeutici, e non sembrerebbero in grado di determinare intossicazione acuta da levamisolo. La presenza di livelli simil-terapeutici non significa, però, che non vi sia rischio di tossicità importante: assuntori abituali di cocaina (anche senza considerare le possibili overdose) potrebbero assumere dosi costanti e protratte nel tempo di levamisolo, potenzialmente pericolose sia per la tossicità acuta che per quella cronica (nei trattamenti medici il levamisolo viene somministrato solo per brevi periodi).

Kouassi E, Caillé G, Léry L, Larivière L, Vézina M. Novel assay and pharmacokinetics of levamisolo and p-hydroxylevamisolo in human plasma and urine. Biopharm Drug Dispos. 1986 Jan-Feb;7(1):71-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3754161>

Come riportato da Nancy Y. Zhu et al. (2009), a partire dal 2004, sia nell'America del Nord che in Europa si è verificato un aumento di cocaina tagliata con diversi composti di origine farmaceutica. Tra luglio e settembre 2008, il levamisolo è stato trovato come contaminante nel 30% della cocaina e riportato dalla U.S. Drug Enforcement Agency. Tra luglio e novembre 2008 nell'Alberta del Nord (Canada), 5 pazienti utilizzatori abituali di cocaina, sono stati ricoverati per agranulocitosi, febbre ed altre complicanze infettive. I pazienti non avevano una storia di trattamenti farmacologici, deficienze nutrizionali, condizioni maligne o disturbi reumatologici che potessero dare origine alla agranulocitosi. L'esame del midollo osseo di due pazienti aveva mostrato una ridotta proliferazione e maturazione dei granulociti, in linea con precedenti casi di agranulocitosi da levamisolo. Il test tossicologico sulle urine su tutti i pazienti aveva rilevato la presenza di cocaina, di suoi metaboliti e di levamisolo. La guarigione dei pazienti era stata ottenuta per trattamento con filgrastim endovena.

Nel caso di pazienti con febbre e agranulocitosi non spiegabili, è dunque lecito sospettare l'uso di cocaina adulterata con levamisolo. E' opportuno eseguire l'esame tossicologico delle urine il prima possibile in quanto il levamisolo viene eliminato velocemente dall'organismo, con un tempo di dimezzamento molto breve (5-6 ore) e solo il 2-5% della sostanza viene ritrovata tal quale nelle urine. La tecnica analitica consigliata è la GC/MS con utilizzo di standard di riferimento. Gli autori ipotizzano che il levamisolo, quando presente nella cocaina, stimoli il sistema nervoso centrale e potenzi i recettori cerebrali, aumentando gli effetti dello stupefacente.

Nancy Y. Zhu, et al.; Agranulocytosis After Consumption of Cocaine Adulterated With Levamisole; Annals of Internal Medicine; 17 February 2009; Volume 150 Issue 4; p. 287-289.

Caso di una donna, 41 anni, giunta in pronto soccorso in Belgio, con febbre alta, dispnea e sintomi di presunta meningite. Analisi del sangue indicavano alta PCR (16,4 mg/dL), alto valore della velocità di eritrosedimentazione (60 mm/h) e agranulocitosi (conta dei leucociti $0,4 \times 10^6/L$, conta dei neutrofili $0,0 \times 10^6/L$). La radiografia del torace ha permesso di diagnosticare polmonite e la paziente è stata trattata immediatamente con antibiotici ad ampio spettro d'azione. La conta dei globuli bianchi è rimasta al di sotto di $1,0 \times 10^9/L$ per 5 giorni; i valori si sono normalizzati dopo 10 giorni.

La donna aveva assunto cocaina. Le analisi di laboratorio sui residui della sostanza utilizzata avevano rilevato il 28% di cocaina e l'11% di levamisolo, la cui presenza è stata correlata alla comparsa di agranulocitosi, primo caso descritto in Europa, secondo quanto riportato dagli autori.

S. Perkisas, I. Vrelust, M. Martin, A. Gadisseur. Agranulocytosis caused by the use of cocaine adulterated with levamisole: a case report. Belgian Journal of Hematology Volume 2, Issue 1, March 2011.

Effetti avversi

Il levamisolo ha effetti negativi sui globuli bianchi e ne determina una diminuzione causando una seria malattia, la agranulocitosi. La agranulocitosi è una malattia in cui una grave neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$ dei granulociti circolanti) è associata all'insorgenza improvvisa di sintomi di infezione batterica, quali febbre, malessere, prostrazione e lesioni orofaringee e/o anorettali. Fortunatamente questa patologia è piuttosto rara con un'incidenza inferiore a 1:100.000/anno nella popolazione generale.

Definizione del CIOMS (Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche).

Dai diversi riferimenti e descrizioni cliniche riportate in letteratura, si possono riassumere gli effetti avversi correlati all'assunzione di levamisolo nei seguenti punti:

a. L'agranulocitosi è l'effetto avverso più grave associato a terapia con levamisolo, e benché solitamente si verifichi per assunzione prolungata del farmaco, non è escludibile che possa comparire anche a seguito di un'unica assunzione. Questa patologia si è verificata nello 0,4-20% dei pazienti trattati con levamisolo in diversi studi (Amery e Butterworth, 1983; Colizza et al, 1981; Gunderson e Fossa, 1980; Hodinka et al, 1981; Heyns et al, 1979; Reynolds, 1990); la sua insorgenza è accompagnata da una sindrome simil-influenzale (febbre, brividi). Si considera vi sia una base immunologica; autoagglutinine sono presenti nei pazienti con neutropenia da levamisolo (Heyns et al, 1979; Drew et al, 1980). Fattore favorente la comparsa di agranulocitosi sembrano essere la presenza di artrite reumatoide e la positività HLA B27 (Halberg et al, 1984; Hodinka et al, 1981; Heyns et al, 1979; Gunderson e Fossa, 1980; Mielants e Veys, 1978).

b. La leucopenia (2000-4000/microlitro) è stata osservata nel 3-8% dei pazienti trattati per periodi prolungati, specie in quelli affetti da neoplasie e da artrite reumatoide: la leucopenia è lieve e reversibile nella maggior parte dei pazienti (Reynolds, 1990; Feldmann et al, 1981; Loutfi et al, 1987; Moertel et al, 1990; Laurie et al, 1989).

c. Una neutropenia può comparire dopo alcuni giorni o mesi di trattamento ed è generalmente reversibile dopo sospensione del farmaco (sono tuttavia stati descritti casi letali) (Ruuskanen et al, 1976).

d. La trombocitopenia compare meno frequentemente (2-3%) della leucopenia nei pazienti trattati (Moertel et al, 1990; Halberg et al,

1984; Veys et al, 1987): in rari casi le piastrine sono scese sotto il valore di 50.000/microlitro (Laurie et al, 1989; Moertel et al, 1990).

Fonte: *Centro Antiveleli di Pavia, 2009.*

Inoltre, l'ente americano Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) riporta che tra i sintomi rilevati all'assunzione di cocaina tagliata con levamisolo ci sono i seguenti:

- febbre alta, sensazione di freddo o debolezza;
- linfonodi ingrossati;
- dolori alla bocca, dolori anali;
- infezioni che non regrediscono rapidamente, come mal di gola o alla bocca, infezioni della pelle, ascessi, mugghetto (rivestimento bianco alla gola, bocca o lingua), polmonite (febbre, tosse, respiro corto).

SAMSHA News release; *Nationwide Public Health Alert Issued Concerning Life-Threatening Risk Posed by Cocaine Laced with Veterinary Anti-Parasite Drug. 9/21/2009.*

La agranulocitosi indotta dal levamisolo si verifica a dosi relativamente basse, anche quando il farmaco non è somministrato in giorni consecutivi.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for veterinary medicinal products. Levamisole, www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/levamisole1.pdf

Il levamisolo è una molecola sperimentata nel trattamento delle malattie reumatiche. Sembra ristabilire la risposta immunitaria aumentando la chemiotassi dei macrofagi e le funzioni dei linfociti T. Questo miglioramento sembra essere benefico per l'artrite reumatoide; dermatiti, leucopenia, trombocitopenia, nausea e vomito sono stati riportati come effetti collaterali.

Smith and Reynard, Textbook of Pharmacology, 1991, p. 435-6.

L'articolo riporta i risultati di uno studio in vivo sull'uomo (Bertol E. et al. 2011) con il quale si dimostra la produzione di aminorex come metabolita del levamisolo. L'aminorex è una molecola di tipo amfetaminico, con proprietà stimolanti e allucinogene, caratteristiche che potrebbero motivare il "taglio" della cocaina con levamisolo al fine di potenziarne gli effetti. L'aminorex è correlato a casi di ipertensione polmonare; questa eventualità si aggiunge a quella di sviluppare agranulocitosi negli assuntori di levamisolo moltiplicando i rischi sanitari per gli assuntori di cocaina tagliata con tale farmaco. Nell'esperimento, le analisi delle urine di 8 volontari sani - 4 maschi e 4 femmine - effettuate immediatamente prima e poi a 3 e a 6 ore dopo la somministrazione di levamisolo per via orale (47 mg e 58 mg rispettivamente), hanno rivelato in tutti i campioni la presenza di levamisolo e del suo metabolita aminorex, confermando la sua formazione in vivo nell'uomo.

Bertol E, Mari F, Di Milia MG, Politi L, Furlanetto S, Karch SB. Determination of aminorex in human urine samples by GC-MS after use of levamisole. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]. (doi:10.1016/j.jpba.2011.03.039).

Altri effetti avversi

Di seguito vengono riportati altri possibili effetti avversi correlabili all'assunzione di levamisolo:

- a. epatite: aumento delle transaminasi e della bilirubina. Compagno raramente durante il trattamento (Papageorgiou et al, 1982; Moertel et al, 1990c; Bulugahapitiya, 1997)
- b. dolori addominali e diarrea (più raramente nausea e vomito, anoressia e stomatite)
- c. dermatite bollosa emorragica, prevalentemente ai padiglioni auricolari e in individui con alterazioni immunologiche (presenza di anticorpi autoimmuni)
- d. eritema nodoso e lichenoidale
- e. depressione del Sistema Nervoso Centrale (infrequente), atassia (rara), iperestesia, vertigini, cefalea (rara)
- f. convulsioni
 - i. maggiore tossicità in caso di artrite reumatoide giovanile, sindrome di Sjogren e di epilessia (il levamisolo è convulsivante, specie a dosi elevate)
 - ii. stimolazione del SNC e convulsioni sono stati riportati dopo infusione parenterale del farmaco
- g. blocco neuromuscolare
- h. ansia e irritabilità
- i. leucoencefalopatia multifocale infiammatoria (stato confusionale, diminuzione della memoria, debolezza muscolare), talvolta accompagnata da demielinizzazione, risulta associata alla terapia antineoplastica specie quando il levamisolo viene impiegato insieme a fluorouracile
- j. alopecia (2-3% dei casi in trattamento con levamisolo)
- k. ipertermia (intorno a 40° C, notata in pazienti in trattamento per patologia neoplastica del colon)
- l. tremori delle labbra e della testa (rari)
- m. aumento della salivazione
- n. sapore metallico o amaro e alterazioni della percezione degli odori
- o. dispnea e tachipnea
- p. aritmie: la comparsa di contrazioni premature ventricolari è stata segnalata nei cani durante trattamento della filariosi
- q. glomerulonefrite mesangiale proliferativa (in pazienti con artrite reumatoide).

Fonte: *Centro Antiveleli di Pavia, 2009.*

Effetti tossici direttamente correlabili all'assunzione di levamisolo

1. colinergici
 - a. prevalentemente di tipo nicotinico nei casi di intossicazione nell'uomo, con comparsa 15 minuti dopo l'ingestione e picco entro 30 minuti. Gli effetti si hanno sia a livello dei recettori periferici che di quelli gangliari: inizialmente si ha stimolazione dei recettori a livello gangliare e della placca neuromuscolare, seguita da blocco neuromuscolare con paralisi flaccida. Dati negli animali indicano una durata degli effetti tossici fino a circa 5 ore dall'ingestione
 - b. in misura minore, anche di tipo muscarinico

2. tremori muscolari
3. convulsioni, specie a dosi elevate
4. depressione centrale

Fonte: Centro Antiveneni di Pavia, 2009.

L'articolo riporta un caso relativo ad una paziente di 50 anni, con storia di retiform purpura ricorrente negli ultimi sei mesi dal ricovero e con eziologia incerta. Le analisi di laboratorio avevano riscontrato neutropenia, positività agli anticorpi IgM anticardiolipina e una leggera positività al p-ANCA. L'esame istopatologico rilevava vasculite leucocitoclastica con trombi intravascolari. L'esame tossicologico delle urine aveva rilevato positività alla cocaina. Gli autori evidenziano la possibilità di una correlazione tra assunzione di cocaina adulterata con levamisolo e retiform purpura, che colpisce prevalentemente i lobi delle orecchie.

Lauren Geller, Talley B Whang, Stephen E Mercer, Robert Phelps. *Retiform purpura: A new stigmata of illicit drug use? Dermatology Online Journal* 17 (2): 7, February 2011.

Descritti alcuni casi di "purpura" in pazienti consumatori di cocaina negli Stati Uniti. La purpura si manifesta con lesioni cutanee, su orecchie, naso e guance, sotto forma di croste rosse costituite da pelle morta, estremamente dolorose e che possono essere il preludio di infezioni più gravi. Questo disturbo è associato a una serie di cause diverse ma anche all'uso di cocaina contaminata dal levamisolo, la cui assunzione può provocare anche una malattia del sistema immunitario chiamata agranulocitosi. Quello che è noto è che la purpura si verifica quando sussiste un'ostruzione dei vasi sanguigni e il sangue non raggiunge più gli strati superiori della pelle causandone la morte, con le conseguenti croste rosse. La cocaina, a sua volta, provoca la vaso costrizione che è probabilmente il primo passo verso la purpura. Non è ancora chiaro come il levamisolo contribuisca a questo meccanismo.

Catherine Chung, Paul C. Tume, Ron Birnbaum, Belinda H. Tan, Linda Sharp, Erin McCoy, Mary Gail Mercurio, Noah Craft. *Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia—a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011; DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.024.

Dai dati raccolti tra ottobre 2009 e maggio 2010, disponibili presso diverse strutture sanitarie americane, in uno studio del Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta (USA), sono risultati 23 casi di soggetti che si sono presentati presso strutture sanitarie negli Stati Uniti, con neutropenia inspiegabile o necrosi cutanea e che riferivano l'uso di cocaina o eroina nell'ultimo mese. Più della metà presentava malattie infettive (n = 12), e quasi la metà riportava lesioni cutanee attive (n = 10). La maggior parte degli intervistati riferiva uso di cocaina più volte a settimana (n = 9), uso di cocaina per più di 2 anni (n = 6) e la preferenza per il crack rispetto alla cocaina (n = 6). Infine, nessuno degli intervistati era a conoscenza della possibilità di essere esposti al levamisolo attraverso il consumo di cocaina e della tossicità ad esso correlata.

Vagi SJ, Sheikh S, Brackney M et al. *Passive Multistate Surveillance for Neutropenia After Use of Cocaine or Heroin Possibly Contaminated With Levamisole. Ann Emerg Med.* 2013 Jan 25. pii: S0196-0644(12)01709-X. doi:0.1016/j.annemergmed.2012.10.036.

Da un'analisi delle pubblicazioni scientifiche nel periodo 1974-2011, sono emersi 203 casi di complicanze cliniche in seguito ad assunzione di cocaina adulterata con levamisolo. In 140 casi si erano registrate complicanze a carico del sangue (neutropenia) in 84 casi, di tipo dermatologiche. Gli autori dell'articolo inoltre riportano che studi su modelli animali indicano che il levamisolo sarebbe in grado di potenziare alcuni degli effetti simpatomimetici della cocaina attraverso un'azione sul sistema dopaminergico, sulle monamminossidasi (MAO) e attraverso la formazione del metabolita amfetamino-simile, aminorex. Tuttavia la traslazione di questi dati sull'uomo non è semplice, soprattutto in considerazione del fatto che le concentrazioni di levamisolo nella cocaina non sono elevate. Resta il problema dell'assunzione frequente della droga da parte dei consumatori che può portare ad una esposizione ripetuta al levamisolo.

Larocque A, Hoffman RS. *Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. -Clinical Toxicology* (2012), 50, 231–241.

Metabolismo

Viene descritto un metodo analitico basato sull'analisi LC-MS per determinare il levamisolo e il suo metabolita aminorex nell'urina umana. I risultati hanno mostrato come solo lo 0,5% del farmaco ingerito è stato quantificato come levamisolo immodificato nelle urine, inoltre, oltre all'aminorex, sono stati trovati cinque isomeri dell'aminorex e 4 idrossi-metaboliti dell'aminorex o dei suoi isomeri. Inoltre, nelle urine il levamisolo è risultato essere idrossilato, eliminato libero o coniugato.

Hess C, Ritke N, Broecker S, Madea B, Musshoff F. *Metabolism of levamisole and kinetics of levamisole and aminorex in urine by means of LC-QTOF-HRMS and LC-QqQ-MS. Anal Bioanal Chem.* 2013 May;405(12):4077-88. doi: 10.1007/s00216-013-6829-x. Epub 2013 Feb 24.

Alcune pubblicazioni riportano che i risultati dei test tossicologici effettuati su campioni di urina di cavalli da corsa hanno rilevato pemolina, rexamino e aminorex, quali metaboliti del levamisolo.

a) J. Guiterrez et al. *Pemoline and tetramasole positives in English racehorses following levamisole administration. Irish Veterinary Journal.* 2010. 63:8 498-500;

b) E. N. Ho et al. *Aminorex and rexamino as metabolites of levamisole in the horse. Anal Chem Acta.* 2009. 638(1); 58-68;

c) J. Scarth et al. *The use of in vitro drug metabolism studies to complement, reduce and refine in vivo administrations in medication and doping control. Proceedings of the 18th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians.* 2010. pp 213-222.

Caratterizzazione analitica

In alcuni reperti di cocaina sequestrata a Roma alcuni anni fa, sono state rilevate idrossizina e levamisolo, mediante tecnica analitica GC/MS. L'identificazione dei composti, effettuata presso la Tossicologia Forense dell'Università Cattolica, è stata fatta per confronto con dati disponibili in una collezione computerizzata di spettri di massa. L'analisi quantitativa aveva rilevato la presenza di cocaina cloridrata ad una concentrazione dell'80-90% e tracce di idrossizina e levamisolo.

Fucci N. *Unusual adulterants in cocaine seized on Italian clandestine market. Forensic Sci Int.* 2007 Oct 25;172(2-3):e1. Epub 2007 Jul 27.

L'analisi del levamisolo in matrice urinaria tramite GC/MS è riportata nel lavoro (E. Bertol et al, 2011) in cui si dimostra in vivo e nell'uomo la produzione di aminorex (Figura 1) quale metabolita del levamisolo.

L'analisi delle urine di 8 volontari sani - 4 maschi e 4 femmine - effettuate immediatamente prima e poi a 3 e a 6 ore dopo la

somministrazione di levamisolo per via orale (47 mg e 58 mg rispettivamente), ha rilevato in tutti i campioni la presenza di levamisolo e del metabolita aminorex. Il dosaggio delle due molecole nelle urine è stato effettuato attraverso il monitoraggio di cinque ioni per ogni analita, dopo estrazione, utilizzando la tecnica in GC-MS. Più specificatamente, l'identificazione è stata effettuata attraverso il monitoraggio dei seguenti ioni: m/z 73, 101, 148, 203, 204 per il levamisolo, m/z 56, 91, 118, 145, 162 per l'aminorex, m/z 73, 91, 162, 291, 306 per il bis-trimetilsililaminorex (rilevabile dopo derivatizzazione), m/z 72, 148, 91 per la mefentermina usata come standard interno. Il metodo è stato applicato anche a 12 campioni anonimi di urine provenienti da consumatori di cocaina, 4 dei quali sono risultati positivi al levamisolo e all'aminorex.

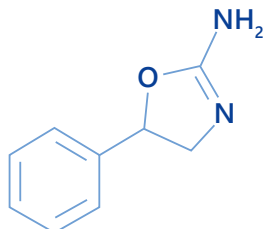
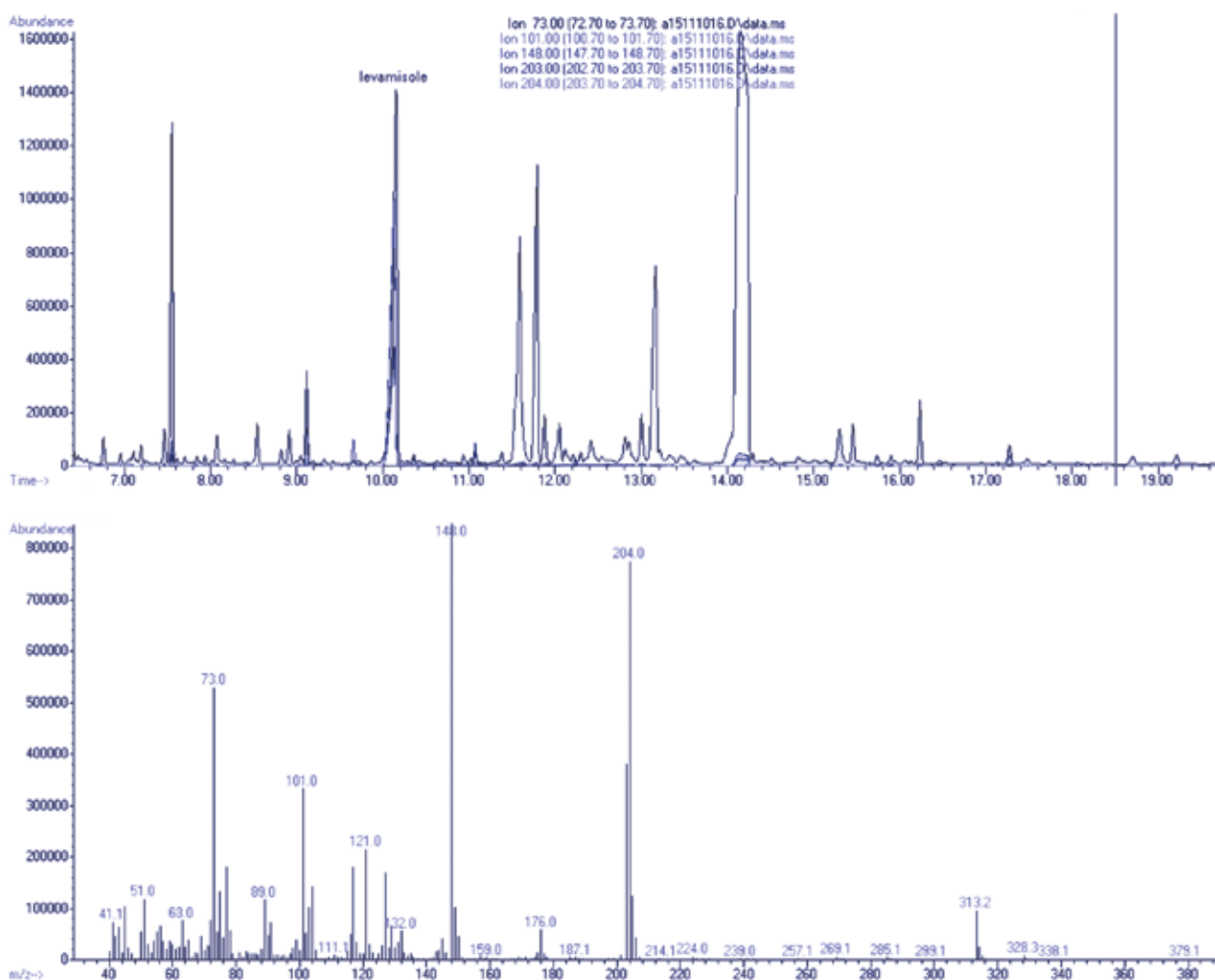


Figura 1: Aminorex (nome IUPAC 5-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amine; C₉H₁₀N₂O, Peso molecolare 162,188 g/mol).

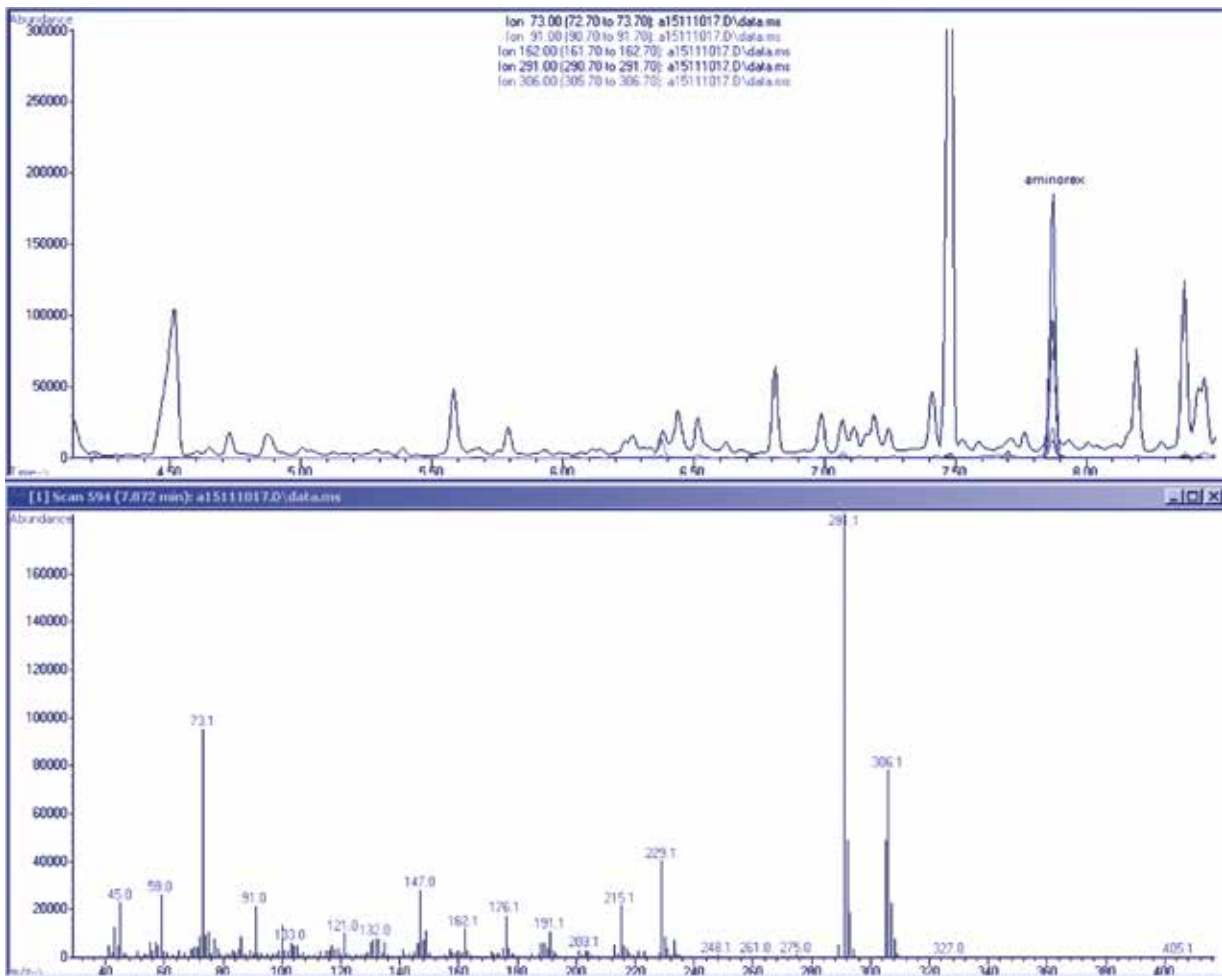
Le dosi assunte e la durata dei trattamenti con aminorex che hanno causato nel passato ipertensione polmonare non sono comparabili alle esposizioni derivanti dal metabolismo del levamisolo utilizzato come sostanza da taglio: si tratta in questi ultimi casi di livelli inferiori di aminorex e di tempi/periodi di esposizione diversi. Non è quindi oggi possibile stabilire quale possa essere il reale rischio di sviluppare ipertensione polmonare per esposizione a cocaina adulterata con levamisolo, per quanto questa possibilità debba essere tenuta in considerazione.

Di seguito viene riportato il cromatogramma di un campione di urina positiva al levamisolo(A) e lo spettro di massa del levamisolo(B):



Fonte: Bertol E, Mari F, Di Milia MG, Politi L, Furlanetto S, Karch SB. Determination of aminorex in human urine samples by GC-MS after use of levamisole. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]. (doi:10.1016/j.jpba.2011.03.039).

Di seguito viene riportato il cromatogramma di un campione di urina positiva all'aminorex (A) e lo spettro di massa dell'aminorex (B):



Fonte: Bertol E, Mari F, Di Milia MG, Politi L, Furlanetto S, Karch SB. Determination of aminorex in human urine samples by GC-MS after use of levamisole. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]. (doi:10.1016/j.jpba.2011.03.039).

Uno studio ha valutato la stabilità del levamisolo in campioni di plasma umano in diverse condizioni di temperatura, dosandolo con tecnica LC-MS/MS. Gli studi di stabilità sono stati condotti alle concentrazioni di 0.2 e 25 ng/mL: a temperatura ambiente per 5 ore e durante tre cicli di congelamento-scongelo, non si è osservata significativa degradazione del levamisolo. Il levamisolo nel plasma è risultato stabile per 6 settimane alla temperatura di -20 °C.

L. Tong, L. Ding, Y. Li, Z. Wang, J. Wang, Y. Liu, L. Yang, A. Wen, A sensitive LC-MS/MS method for determination of levamisole in human plasma: Application to pharmacokinetic study, *Journal of Chromatography B* (2010), doi:10.1016/j.jchromb.2010.11.015.

Un altro metodo di identificazione del levamisolo nelle urine con tecnica LC-MS-MS e limite di rivelazione di 0.5 ng/mL, viene riportato nel sottocitato articolo. Il metodo è stato applicato su 949 campioni di urine: il 20% sono risultati positivi alla benzoilecgonina, e di questi, l'88% era positivo anche al levamisolo.

Lynch KL, Dominy SS, Graf J, Kral AH. Detection of levamisole exposure in cocaine users by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2011 Apr;35(3):176-8.

La Drug Enforcement Administration (DEA) americana, ha pubblicato uno studio sulla caratterizzazione di alcuni reperti di eroina nei quali è stata riscontrata la contemporanea presenza di lidocaina e levamisolo.

Casale EM, Casale JF. Identification of Levamisole and Lidocaine Acetylation Reaction Impurities Found in Heroin Exhibits. *Microgram Journal* 2011,8(1):12-15.

Disponibile in dvd

Spettro di massa ad impatto elettronico del levamisolo (Fonte: Ann Marie M. Valentino et al.; U.S. Department of Justice Drug Enforcement Administration; *Microgram Journal*, Volume 3, Numbers 3-4 - July - December, 2005).

Informazioni da Internet

In diversi forum di consumatori viene riportata e discussa la presenza di levamisolo in cocaina e/o eroina (https://www.erowid.org/chemicals/cocaine/cocaine_article2.shtml; <http://animepersenelweb.forumfree.it/?t=59300006>; <http://www.drugs-forum.com/forum/tags.php?tag=levamisole>; ultimo accesso 30 agosto 2013).

Stato legale

In Italia il Levamisolo non risulta incluso nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



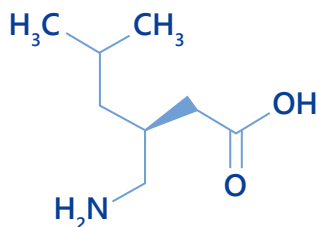
Figura 2: Immagine della polvere contenuta all'interno dell'involucro di carta analizzata dai Laboratori chimici dell'Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Genova, nella quale è stato riscontrato Levamisolo (Fonte: Agenzia delle Dogane - Analsil – Metodologie e Tecnologie Chimiche).

Pregabalin

Nome

Pregabalin

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_8H_{17}NO_2$

Numero CAS

148553-50-8

Nome IUPAC

(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

Altri nomi

(R)-3-Isobutyl GABA; (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid; 3-Isobutyl GABA; Hexanoic acid, 3-(aminomethyl)-5-methyl-, (S)-; Lyrica.

Peso molecolare

159.226 g/mol

Aspetto

Solido cristallino bianco

Informazioni generali

Il Pregabalin è un farmaco di prescrizione commercializzato da Pfizer con il nome commerciale Lyrica, ed usato per il trattamento di diverse condizioni, tra le quali il dolore neuropatico, l'epilessia, e l'ansia. È strutturalmente correlato al GABA.

EMCDDA, EDND database, Pregabalin, 2013.

Farmacologia e Tossicologia

Il Pregabalin viene usato per il trattamento di diverse condizioni, tra cui il dolore neuropatico, epilessia, e ansia. Le dosi giornaliere variano da 150 a 600 mg. Sebbene il suo esatto meccanismo d'azione non è ancora chiaro, viene segnalato che gli effetti ad esso correlati sono la diminuzione dell'eccitabilità neuronale centrale e il rilascio di diversi neurotrasmettitori, tra cui il glutammato e noradrenalina.

EMCDDA, EDND database, Pregabalin, 2013.

Pregabalin presenta un "basso potenziale di abuso", soprattutto in confronto con altri farmaci, come le benzodiazepine.

EMCDDA, EDND database, Pregabalin, 2013.

Sul sito dell'Osservatorio Europeo vengono riportate delle informazioni in merito al riscontro, su campioni di sangue post-mortem, di Pregabalin, in Finlandia (da 9 casi nel 2005 a più di 80 casi fino a settembre 2009). L'avvelenamento accidentale è stato la più comune causa di morte tra le persone hanno fatto abuso di Pregabalin (con un consumo in media di 9 mg/L di Pregabalin), spesso in combinazione con altri oppioidi.

Vuori E. New developments in drug related deaths. Drug-related deaths and mortality among drug users annual expert meeting, organised by the EMCDDA, in Lisbon, 12-13 November 2009.

Effetti

Il Pregabalin è classificato come sostanza con effetti sul sistema nervoso centrale e periferico; analgesico; anticonvulsivante.

Toxnet Classification Codes.

Una valutazione clinica condotta dall'EMA ha concluso che gli effetti indesiderati più comuni, correlati all'assunzione di Pregabalin, sono: vertigini e sonnolenza, perdita di coordinazione, compromissione delle capacità motorie, visione offuscata, disorientamento, sonnolenza incontrollabile.

EMA (2006) *Scientific Discussion on Pregabalin*.

Viene riportato il caso di un paziente che dopo una titolazione rapida e non voluta di Pregabalin, ha manifestato sintomi psicotici associati a variazioni ritmiche dell'EEG che si sono risolte spontaneamente dopo aver smesso di assumere Pregabalin e benzodiazepine. *Olaizola I et al; Seizure 15 (3): 208-10 (2006)*.

Vengono riportati i casi di 5 pazienti maschi che hanno manifestato, per la prima volta, una disfunzione erettile (da leggera a moderata, fino all'impotenza) in seguito all'assunzione dell'antiepilettico Pregabalin, utilizzato come terapia aggiuntiva.

Hitiris N et al; Epilepsy Behav 8 (2): 418-21(2006).

Come per ogni farmaco attivo sul Sistema Nervoso Centrale (CNS), i medici dovrebbero valutare attentamente la storia clinica del paziente in merito al possibile abuso di droghe ed osservare l'eventuale presenza di segnali di uso non corretto o abuso di Pregabalin (per esempio, sviluppo di tolleranza, aumento della dose, comportamenti di ricerca spasmodica della sostanza).

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007., p. 2248.*

A causa della possibilità di aumentare la frequenza degli episodi di convulsione, l'assunzione di farmaci anticonvulsivanti, incluso il Pregabalin, dovrebbe essere interrotta gradualmente e il dosaggio ridotto lentamente nell'arco di almeno una settimana. L'interruzione improvvisa dell'assunzione di Pregabalin è stata associata ad insonnia, nausea, mal di testa e diarrea.

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007. p. 2247.*

Pazienti che richiedono un trattamento concomitante con sostanze che deprimono il CNS, come gli oppiacei o le benzodiazepine, dovrebbero venir informati sulla possibilità che si manifestino degli effetti avversi aggiuntivi sul CNS come ad esempio, la sonnolenza.

Physicians Desk Reference 61st ed, Thomson PDR, Montvale, NJ 2007. p. 2542.

Lyrca è una sostanza inclusa in Tabella V del Controlled Substances Act degli Stati Uniti (Schedule V). È noto che il farmaco Lyrca è attivo su recettori associati all'abuso di sostanze e il potenziale nello sviluppare dipendenza è stato trattato dall'azienda che ha sviluppato il farmaco. In uno studio con soggetti (N=15) che facevano uso ricreazionale di sostanze sedative/ipnotiche, incluso l'alcol, l'assunzione di Lyrca (450mg, dose singola) è stata descritta con sensazioni soggettive di "buon effetto", "high" e "piacevole" a livelli simili a quelli provati con il diazepam (30mg, singola dose).

In uno studio clinico controllato, su oltre 5500 pazienti, il 4% dei soggetti trattati con Lyrca e l'1% dei trattati con placebo, hanno riportato una sensazione di euforia come reazione avversa. In studi clinici, in seguito all'interruzione repentina dell'assunzione di Lyrca, alcuni pazienti hanno riportato sintomi quali insonnia, nausea, mal di testa e diarrea, che potrebbero essere assimilabili ad uno stato di dipendenza fisica.

https://www.pfizerpro.com/Sites/PFP/pages/product_info/lyrica_pi_dependence.aspx

Il farmaco è considerato avere un basso potenziale d'abuso e una limitata possibilità di sviluppare dipendenza se usato non correttamente. La DEA (Drug Enforcement Administration americana) ha classificato il farmaco Pregabalin come sostanza in Tabella V del Controlled Substances Act degli Stati Uniti (Schedule V).

Kerri Wachter Clinical Neurology News Volume 1, Issue 10, Page 3 (October 2005); [http://www.clinicalneurologynews.com/article/S1553-3212\(05\)71296-6/preview](http://www.clinicalneurologynews.com/article/S1553-3212(05)71296-6/preview)

Per se il Pregabalin è noto per il basso potenziale di abuso; la letteratura scientifica descrive alcuni casi di abuso del farmaco.

a) *Filipetto FA, Zipp CP, Coren JS. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. J Am Osteopath Assoc. 2010 Oct;110(10):605-7;*

b) *Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, Mann K. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. Am J Psychiatry. 2010 Jul;167(7):869. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091269;*

c) *Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin-results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Sep;66(9):947-53. doi: 10.1007/s00228-010-0853-y. Epub 2010 Jun 19;*

d) *Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C. Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors. J Addict Med. 2013 Mar-Apr;7(2):147-9. doi: 10.1097/ADM.0b013e3182827218.*

Una pubblicazione discute il potenziale uso ricreazionale del Pregabalin.

Schifano et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. Psychother Psychosom. 2011;80(2):118-22. doi: 10.1159/000321079. Epub 2011 Jan 4.

Trattamenti medici d'emergenza

Non è noto un antidoto per il Pregabalin. Nel caso di emergenza, monitorare i segni vitali e osservare lo stato clinico del paziente. Contattare un Centro Antiveneni certificato per ottenere informazioni aggiornate di intervento nel caso di overdose da Pregabalin.

Thomson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1, Greenwood Village, CO. 2007., p. 2414.

Metabolismo

Il Pregabalin subisce un processo metabolico trascurabile nell'uomo (< 2%) e viene escreto invariato a livello renale. Il Pregabalin non si lega alle proteine plasmatiche. Inoltre la molecola non è soggetta a metabolismo epatico e non induce o inibisce gli enzimi del fegato come il sistema del citocromo P450. In lavoro basato sull'utilizzo di tecniche di medicina nucleare, è stato rivelato che circa il 98% della radioattività riscontrata nelle urine era costituita dalla molecola imm modificata. Il principale metabolita del Pregabalin è l'N-metilpregabalin.

a) *Ben-Menachem E. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. Epilepsia. 2004. 45: 13-18;*

b) *Summary of product characteristics". European Medicines Agency. 6 March 2013. Retrieved 6 May 2013; c) McElroy S. L.; Keck P. E., Post Robert M., eds. (2008). Antiepileptic Drugs to Treat Psychiatric Disorders. INFRMA-HC. p. 370. ISBN 978-0-8493-8259-8.*

Caratterizzazione analitica

Non sono disponibili informazioni sulla caratterizzazione analitica della molecola.

Informazioni da Internet

Sul sito My-personaltrainer viene riportata una sintesi dei rischi che possono essere correlati all'uso del Pregabalin (<http://www.my-personaltrainer.it/farmaci/lyrica.html>, ultimo accesso 30 agosto 2013). La molecola Pregabalin viene discussa in alcuni forum di consumatori di sostanze psicoattive (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Pregabalin>; <http://www.erowid.org/pharms/pregabalin/>; ultimo accesso 30 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola Pregabalin 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.

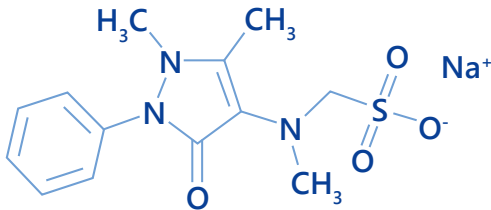
EMCDDA, EDND database, Pregabalin. 2013.

Metamizolo

Nome

Metamizolo; (metamizole)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ (sale sodico) / $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ (sale sodico monoidrato)

Numero CAS

68-89-3 (sale sodico) / 5907-38-0 (sale sodico monoidrato)

Nome IUPAC

sodium [(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)(methyl)amino]methanesulfonate

Altri nomi

Sodium (antipyrinylmethylamino)methanesulfonate monohydrate; Dipyrone, Metamizolum, Methampyrone, Analginum, Metamizol, Metamizole, Analgine, Metamizolnatrium, sulpyrine, Novaminsulfonum, Methylmelubrin, Melubrin, Neomelurbrin, Novamidazophen, Novaminsulfon, Novaminsulfone, Algocalmin, Algopyrine, Farmolisina, Novalgina, Nevralgina, Novalgetol

Peso molecolare

333.339 g/mol (sale sodico)

Aspetto

Non disponibile

Informazioni generali

Il metamizolo (precisamente metamizolo sodico o dipirone monoidrato) è un farmaco analgesico non steroideo. Il più noto nome commerciale è Novalgina (prodotto da Sanofi-Aventis). Viene utilizzato come antipiretico ed antidolorifico (contro cefalee, febbre, dolori dentari, dolori mestruali ed altri).

Farmacologia e Tossicologia

Il metamizolo è un antiinfiammatorio non steroideo, un farmaco ad azione analgesica, antinfiammatoria e antipiretica contenuto in preparazioni farmacologiche quali la novalgina. La dose terapeutica è di 500-1000 mg, ripetibile fino a 3 volte al giorno. A causa del rischio di effetti avversi, l'uso del metamizolo è giustificato solo in casi gravi per i quali non sono disponibili o non sono idonei trattamenti alternativi. Il farmaco presenta, infatti, una serie di controindicazioni quali ipotensione grave e, se somministrato per via endovenosa, shock anafilattico.

Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th ed, p13.

Il metamizolo è una molecola sintetizzata e prodotta negli anni '20 dalla Hoechst AG. Diversi studi hanno evidenziato la presenza di effetti avversi a seguito della somministrazione del metamizolo, in particolare riguardo la possibilità di sviluppare una patologia del sangue, l'agranulocitosi.

Esistono diversi studi sull'argomento tra cui una revisione critica della letteratura, pubblicata sulla newsletter farmaceutica dell'OMS nel 2002, dove un'analisi dei dati stabilisce come il rischio di andare incontro ad effetti avversi in seguito ad assunzione di metamizolo sia basso e simile a quello riscontrato per il paracetamolo, un altro analgesico, considerato più sicuro.

Dr Anthony Wong in WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2002, p.15; http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/news2002_1.pdf

Una rassegna della letteratura scientifica evidenzia molteplici casi di agranulocitosi attribuiti al Dipyrone (preparazione con cui il metamizolo è conosciuto negli USA). In uno studio di popolazione condotto in Spagna presso le Unità di ematologia, nel follow-up di

oltre 78 milioni di persone/anno sono stati documentati 177 casi di agranulocitosi indotte da farmaco. I farmaci più frequentemente associati a questa tossicità sono risultati lo spironolattone, la ticlopidina, il calcio dobesilato e il dipirone.

Ibanez L., Vidal X., Ballarin E. et al. *Population-based drug-induced agranulocytosis. Arch Intern Med* 2005; 165:869-874.

L'incidenza dei casi di agranulocitosi associata al metamizolo (Dipyrone) risulta essere di circa 1:1.400 in uno studio svedese, ma di circa 1:20.000 in uno studio australiano.

a) Hedenmalm K, Spigset O. *Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-274;
b) Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA* 1986;256:1749-1757.

Si ritiene che il metamizolo causi agranulocitosi creando un nuovo antigene quando uno dei suoi metaboliti si lega alla membrana dei neutrofili. Il nuovo antigene stimolerebbe la produzione di autoanticorpi che causerebbero la distruzione dei neutrofili, e loro precursori, anche a livello del midollo osseo.

Hargis J.B., La Russa V.F., Redmond J., Kessler S.W., Wright D.G. *Agranulocytosis associated with "mexican aspirin" (dipyrone): evidence for an autoimmune mechanism affecting multipotential hematopoietic progenitors. Am. J. Hematol.* 2006; 31 (3): 213-215.

Uno studio retrospettivo presso il centro antiveneni di Haifa (Israele) ha analizzato le caratteristiche demografiche e cliniche dei sovradosaggi da metamizolo per un periodo di tre anni. Sono stati registrati 243 casi (età media di 17 anni, range 4 mesi - 83 anni) con assunzione di dosi medie di metamizolo pari a 5 g (range 250 mg - 45 g). Gli effetti tossici si sono registrati nel 16% dei casi (il 57% dei quali ha manifestato disturbi gastrointestinali) con un intervallo di comparsa compreso fra 5 minuti e 48 ore. Gli autori non hanno osservato casi di agranulocitosi.

L'overdose da metamizolo è associata ad una tossicità lieve e principalmente gastrointestinale, osservata a dosi medie pari a 7.5 grammi. Una rapida decontaminazione gastrointestinale ha prevenuto gli effetti tossici. I trattamenti suggeriti includono la decontaminazione gastrointestinale (entro un'ora dall'ingestione) e altre misure di supporto.

Bentur Y, Cohen O. *Dipyrone overdose. J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(3):261-5.

Effetti

Antinfiammatorio per il trattamento di stati dolorosi o febbrili, può causare vomito, dolori addominali, vertigini, discrasie ematiche (agranulocitosi, trombocitopenia e anemia aplastica, prevalentemente per uso prolungato/cronico), disfunzione renale (aumento di azotemia e creatinina, oliguria per dosi superiori a 10-15 grammi) ipotensione grave oppure, se somministrato per via endovenosa, shock anafilattico. Nei casi gravi sono stati descritti anche coma, convulsioni, tachicardia, e apnea. Il metamizolo è stato utilizzato nell'adulterazione della cocaina da strada.

Methods for Impurity Profiling of Heroin and Cocaine. 2005 81 p. United Nations. (ST/NAR/35) (Sales No.: E.05.XI.14 ISBN: 92-1-148206-2); P. Tirelli et. al. Boll. Farmacodip. e Alcoolis., 2002, XXV (1-2).

Sono stati valutati gli effetti antipiretici del metamizolo rispetto all'ibuprofene su un campione random di bambini. I risultati hanno mostrato una efficacia maggiore del metamizolo rispetto all'ibuprofene nell'abbassare la temperatura e nel mantenerla per una durata più lunga.

Wong A, Sibbald A, Ferrero F et al. *Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double blind study. Clin Pediatr* 2001; 40: 313-324.

Metabolismo

La farmacocinetica del dipirone è caratterizzata da una rapida idrolisi a 4-metilaminoantipirina (MAA), componente attivo del farmaco, il quale presenta una biodisponibilità dell'85% dopo somministrazione orale (comprese) che in breve tempo raggiunge la concentrazione sistemica massima (t_{max} da 1.2 a 2.0 ore). La biodisponibilità dopo somministrazione intramuscolare o rettale è rispettivamente 87 e 54%. L'MAA è poi ulteriormente metabolizzato con un tempo di dimezzamento (t_{1/2}) pari a 2.6-3.5 ore a 4-formil-amino-antipirina (FAA), corrispondente al metabolita finale, e al 4-amino-antipirina (AA), il quale viene poi acilato a 4-acetil-amino-antipirina (AAA) da una N-acetil-transferasi. L'escrezione di questi 4 metaboliti nelle urine risulta essere circa il 60% della dose di dipirone assunta. I 4 metaboliti sono escreti nel latte materno. Il volume di distribuzione dell'MAA è circa 1.15 L/kg di massa corporea (lean body mass).

M Levy, E Zylber-Katz, B Rosenkranz. *Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. Clin Pharmacokinet.* 1995 Mar ;28 (3):216-34.

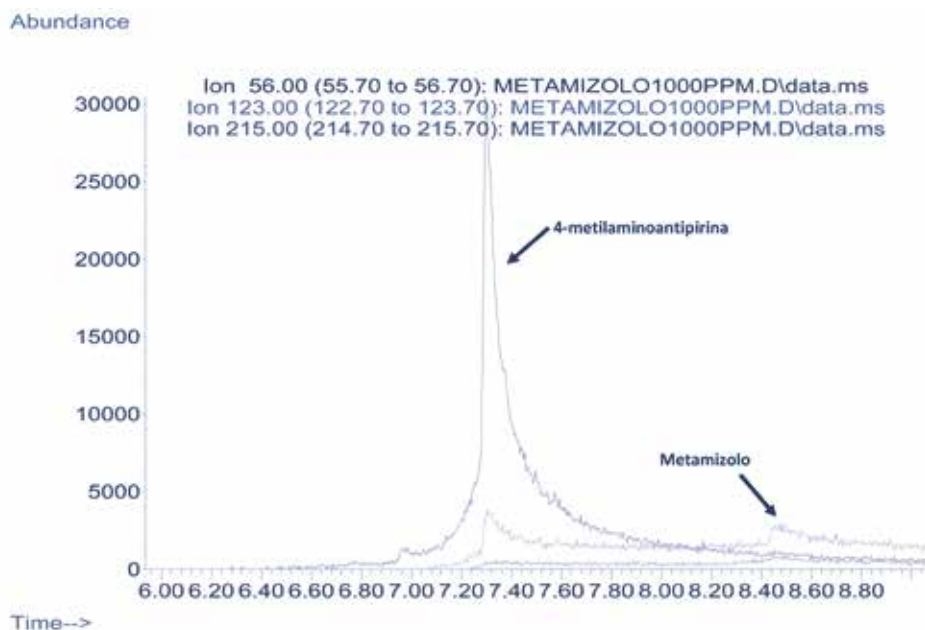
L'articolo riporta lo studio della farmacocinetica nell'uomo (6 soggetti) del dipirone, dopo somministrazione orale e intravenosa di una singola dose (1g) del farmaco.

Le concentrazioni del dipirone e del suo metabolita attivo, il 4-monometilaminoantipirina (MAA) nel plasma e nelle urine dei soggetti in studio, sono state seguite attraverso la metodologia HPLC (cromatografia liquida ad alte prestazioni). Dopo somministrazione orale non è stata rilevata la presenza di dipirone tal quale nel plasma e nelle urine. MAA è invece rilevabile nel plasma entro 0.5 ore dopo somministrazione orale del dipirone e raggiunge la concentrazione massima (7.52-22.69 microgrammi/ml) in 1-2 ore. Dai dati di concentrazione di MAA rilevati nelle urine a seconda della via di somministrazione, si ipotizza che il dipirone, dopo somministrazione orale è rapidamente convertito a MAA durante il metabolismo di fase 1, attraverso l'intestino e/o il fegato, prima di raggiungere il circolo sistemico. Dopo somministrazione intravenosa, invece, il processo di conversione del dipirone a MAA è relativamente più lento e potrebbe permettere una escrezione renale del dipirone, comportando una concentrazione più elevata di MAA nelle urine (34.41-158.38 mg rispetto 9.56-43.92 mg osservati dopo somministrazione orale).

G Asmardi, F Jamali. *Pharmacokinetics of dipyrone in man; role of the administration route. Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* ;10 (2):121-5.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il cromatogramma (GC) dello standard di Novalgina (metamizolo) alla concentrazione di 1000 µg/mL: la presenza di 4-metilaminoantipirina è frutto della rapida idrolisi che subisce il metamizolo in ambiente acquoso (J Environ Monit 2007, 9, 718-29).



Fonte: Laboratorio Regionale di Tossicologia. Centro Regionale Antidoping. Torino.

L'articolo riporta lo sviluppo e la validazione di un metodo in cromatografia liquida (LC) per la rapida determinazione del dipirone (metamizolo sale sodico) nelle formulazioni sia solida che liquida. I campioni sono stati estratti con acqua e filtrati prima dell'analisi in LC con colonna C18.

Nell'articolo vengono riportate le specifiche analitiche, le analisi di conferma in cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS) e in risonanza magnetica nucleare del protone (¹H NMR).

Hamide Z. Senyuva; Inci Aksahin; Sureyya Ozcan; Burak Veli Kabasakal. *Rapid, simple and accurate liquid chromatography–diode array detection validated method for the determination of dipyrone in solid and liquid dosage forms. Analytica Chimica Acta Volume 547, Issue 1, 15 August 2005, Pages 73-77. doi:10.1016/j.aca.2004.12.053*

Informazioni da Internet

Sul sito Wiki.answer viene riportata la risposta ad una domanda sulle proprietà narcotiche del metamizolo. Viene riportato che il metamizolo è illegale in Canada e negli Stati Uniti, che potrebbe dare una sensazione di euforia, che è un potente antidolorifico molto simile al Ketorolac e che è un farmaco che potrebbe essere un ottimo sostituto degli oppiacei. Viene infine riportato che il farmaco sarebbe illegale in quanto può produrre agranulocitosi negli assuntori (http://wiki.answers.com/Q/Is_metamizol_a_narcotic, ultimo accesso 30 agosto 2013).

Stato legale

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

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



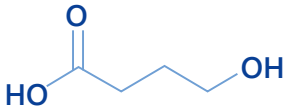
Figura 1: Immagine del materiale solido in polvere, biancastro, sequestrato nel 2010, in località Vercelli (Fonte: Centro Regionale Antidoping "A. Bertinaria" di Orbassano, Torino) (Prot. EWS 92/10 del 18/03/2010).

Acido gamma-idrossibutirrico (GHB) Gammabutirrolattone (GBL)

Nome

Acido gamma-idrossibutirrico; (gamma-hydroxybutyric acid)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_4H_8O_3$

Numero CAS

591-81-1 (GHB) / 502-85-2 (sale sodico)

Nome IUPAC

4-hydroxybutanoic acid

Altri nomi

4-Hydroxybutyric acid; gamma-Hydroxybutyrate; 4-Hydroxybutanoic acid; Anetamin; Xyrem; Butyric acid 4-hydroxy-; gamma-Hydroxybutanoic acid; Sodium oxybate

Nomi gergali: 'liquid ecstasy', 'liquid E', 'GBH', 'easy lay', 'scoop', 'liquid X', 'fantasy', 'cherry meth', 'liquid loving', 'gamma-OH', 'somatomax', 'happiness drops', 'Gina'.

Peso molecolare

104.104 g/mol (GHB) / 126.09 g/mol (sale sodico)

Aspetto

Il GHB è un liquido incolore ed inodore. Il suo sale sodico è un solido/polvere bianca.

Informazioni generali

Con l'acronimo GHB viene indicato l'acido gamma-idrossibutirrico ma comunemente il termine include anche i suoi corrispondenti sali di sodio o di potassio. Viene chiamato in gergo "scoop", "ciliegia" ed "ecstasy liquida", anche se la sua struttura chimica è molto diversa da quella dell'ecstasy.

Il GHB è una molecola con effetto deprimente del sistema nervoso centrale (CNS), inizialmente sviluppata come farmaco anestetico e successivamente impiegata negli studi per il trattamento della narcolessia (disturbo del sonno). Ma l'effetto varia con la dose.

Il GHB è un metabolita di un neurotrasmettitore, l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e per questo si trova fisiologicamente nel cervello, ma in concentrazioni molto più basse rispetto alle dosi assunte come droga. Assunto fuori dal controllo medico, il GHB può essere pericoloso e per questo è una sostanza posta sotto controllo normativo in numerosi Paesi.

Il GHB può essere incolore, inodore e insapore o con un leggero sapore di salato. Può venir aggiunto nelle bevande senza che la sua presenza sia avvertibile da chi le consuma.

Il GHB ha anche un effetto anabolizzante (stimola la sintesi proteica) e viene utilizzato dai body builder come supporto nella riduzione del grasso e la costruzione di massa muscolare.

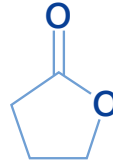
Nel giugno 2002 l'Osservatorio Europeo ha pubblicato il report sulla valutazione del rischio (Risk assessment) del GHB nel contesto delle normative europee in merito alle nuove droghe. Il report vede i contributi dell'Europol e della European Agency for the Evaluation of Medicinal Products e contiene la revisione dei dati farmaco-tossicologici, le evidenze epidemiologiche dei rischi per la salute, sociologici e per il crimine correlati alla diffusione ed uso del GHB a scopo non medico.

EMCDDA. Report on the risk assessment of GHB in the framework of the joint action on new synthetic drugs. 2002 (e riferimenti bibliografici in esso riportati). <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index33345EN.html>

Nome

Gammabutirrolattone; (gamma-butyrolactone)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_4H_6O_2$

Numero CAS

96-48-0

Nome IUPAC

oxolan-2-one

Altri nomi

dihydrofuran-2(3H)-one; 4-Butyrolactone; Butyrolactone; Butyrylactone; dihydro-2(3H)-Furanone; Butyryl lactone; 4-Butanolide; 1,2-Butanolide; 1,4-Butanolide; dihydrofuran-2(3H)-one; 2-Oxolanone; 3-Hydroxybutyric acid lactone

Peso molecolare

86.089 g/mol

Aspetto

Il GBL è un liquido incolore.

Forma farmaceutica

Il sale sodico del GHB chiamato anche ossibato di sodio, è stato approvato dall'EMA con il nome di XYREM® per il trattamento di adulti affetti dalla narcolessia con cataplessia. Il farmaco ha concluso il suo iter registrativo anche in Italia nella riunione della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) del 7-8 novembre 2006 ed è disponibile al commercio.

In Italia il GHB viene commercializzato con il nome Alcover® ed è impiegato come coadiuvante nel controllo della sindrome di astinenza da alcol etilico, nella fase iniziale del trattamento multimodale della dipendenza alcolica e nel trattamento prolungato della dipendenza alcolica resistente ad altri presidi terapeutici, in coesistenza di altre patologie aggravate dall'assunzione di alcol etilico.

1) <http://www.xyrem.com>; 2) AIFA Agenzia Italiana del Farmaco, 2007.

Xyrem (sodium oxybate, 500 mg/ml per il trattamento della narcolessia e cataplessia), viene somministrato a dosi terapeutiche comprese tra 4,5 e 9 g al giorno in due dosi ugualmente suddivise, Con dose massima giornaliera che non supera i 9 g. I pazienti dovrebbero generalmente iniziare il trattamento con dosi pari a 2,25 g al giorno con un aumento a scalare nell'arco di 1-2 settimane, a seconda della risposta individuale del paziente.

European Medicine Agency. *European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public. Xyrem.* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000593/WC500057100.pdf (Ultimo accesso, 30 agosto 2013).

GBL: precursore del GHB

Il GBL, o gamma-butyrolattone, è il precursore del GHB (è il lattone ciclico del GHB). E' un prodotto endogeno derivante dal gamma-aminobutyrate. Le sue proprietà farmacologiche sono da attribuire al GHB in cui il GBL si converte immediatamente una volta introdotto nell'organismo, ad opera di specifici enzimi. E' utilizzato come agente farmacologico, come solvente e come reagente in numerose sintesi chimiche. Si presenta sotto forma di liquido incolore con un leggero odore.

Farmacologia e Tossicologia

Il GHB agisce sul cervello in almeno due siti: sui recettori GABAB e su un sito d'azione specifico proprio per il GHB stesso. Ad alte dosi l'effetto sedativo del GHB può portare a coma o decesso.

Il GHB è un metabolita dell'acido gamma-aminobutyrate (GABA) il quale viene sintetizzato ed accumulato dai neuroni nel cervello. E' presente in concentrazioni micromolari in tutte le regioni cerebrali investigate così come in diverse aree periferiche, in particolare nel sistema gastrointestinale.

Generalmente, la stimolazione con basse quantità (fisiologiche) di GHB induce una iperpolarizzazione nelle strutture dopaminergiche con una riduzione del rilascio di dopamina.

European Medicines Agency (EMA), *Committee for Medicinal Products for Human Use; European Public Assessment Report (EPAR) (Scientific Discussion); Xyrem, p.2 (2007). Available from, as of March 19, 2008: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000593/human_med_001163.jsp&mid=WC0b01ac058001d124*

Alcuni studi su GHB e dopamina (DA) nel cervello confermano che i livelli di DA vengono alterati in risposta al GHB. Sembra infatti esserci una iniziale inibizione del rilascio di DA a livello delle sinapsi e un aumento nella produzione di DA intracellulare neuronale. Tale aumento intracellulare di DA, è seguito da perdita di DA dal neurone. Tale fenomeno determina un aumento pronunciato nella concentrazione di DA nel cervello. Tuttavia è stato riportato in altri studi che il GHB inibisce, invece che stimolare, il rilascio di DA.

In conclusione, nonostante gli studi abbiano prodotto risultati variabili, i dati suggeriscono che il GHB abbia un effetto significativo sul sistema dopaminergico.

EMCDDA. *Report on the risk assessment of GHB in the framework of the joint action on new synthetic drugs. 2002 (e riferimenti bibliografici in esso riportati).* <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index33345EN.html>

Una recente ricerca ha individuato per la prima volta, il sito d'azione dell'acido gamma-aminobutyrate nel cervello. Lo studio ha permesso, attraverso l'uso di analoghi sintetici del GHB, di individuare dei siti di azione specifici per questa sostanza. In particolare sono state individuate delle sotto unità del recettore GABA di tipo A responsabili degli effetti fisiologici e farmaco-tossicologici del GHB. Il GHB è una sostanza registrata in vari Paesi come farmaco per il trattamento dell'alcolismo e alcuni disturbi del sonno, ma il rischio di uso improprio presenta delle difficoltà. Il GHB infatti è anche usato fuori dal controllo medico in ambito ricreazionale per gli effetti euforizzanti e, a seconda delle dosi, effetti sedativi, tanto che risulta noto non solo come "droga dello sbalzo", ma anche come "droga dello stupro", in quanto la sua somministrazione riduce le capacità di difesa della vittima. Minime differenze nel dosaggio di assunzione possono condurre a gravi intossicazioni anche fatali.

Absalom N, Eghorn LF, Villumsen IS et al. *alpha4betagammaGABAA receptors are high-affinity targets for gamma-hydroxybutyric acid (GHB).* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jul 2.

Gli utilizzatori di acido gamma-idrossibutyrate (GHB) individuati negli ultimi anni negli Stati Uniti appartengono a tre classi principali: 1) utilizzatori del GHB per i suoi effetti euforizzanti; 2) sportivi che praticano bodybuilding che abusano di GHB come anabolizzante o come coadiuvante del sonno; 3) individui che somministrano il GHB ad altri soggetti per soggiogarne la volontà od abusarne sessualmente o a scopo di rapina. Gli effetti depressori sul SNC risultano dose-dipendenti e possono comparire molto rapidamente, rendendo la vittima disinibita (a volte incosciente) e successivamente con scarso ricordo di quanto accaduto.

Il GHB viene frequentemente assunto con alcol e altre droghe, che ne provocano un aumento degli effetti. Viene eliminato dall'organismo nello spazio di poche ore rendendo difficile la sua rilevazione in campioni biologici se non analizzati in tempi brevi dopo l'esposizione. Il GHB produce una serie di effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) che variano in funzione della dose: sonnolenza, vertigini, nausea, amnesia, allucinazioni visive, ipotensione, bradicardia, grave depressione della respirazione, coma. Gli effetti neurodepressori possono essere potenziati in caso di co-assunzione con alcol o altre sostanze. L'overdose da GHB può richiedere il trattamento sintomatico d'urgenza. Al momento non è disponibile un trattamento antidotico specifico.

Il gamma-butyrolattone, o GBL e l'1,4-butanediolo sono analoghi del GHB che possono essere usati in sostituzione del GHB stesso. Quando ingeriti, essi vengono convertiti dall'organismo in GHB producendo gli effetti tipici di questa sostanza. Il GBL è anche utilizzato nella produzione clandestina di GHB e risulta facilmente acquistabile on line.

Drug Enforcement Agency (DEA); *Drug Fact Sheet. GHB.* http://www.justice.gov/dea/pubs/abuse/drug_data_sheets/GHB.pdf (ultimo accesso 17 agosto 2012).

Uno studio retrospettivo ha analizzato 23 casi di decesso correlati al GHB, registrati nella Svezia dell'Ovest tra il 2000 e il 2007. L'età media dei pazienti inclusi nello studio (21 maschi) era di 25 anni (16-46 anni). Il 91% dei casi studiati aveva co-assunto altre sostanze (nel 30% dei casi era riportata associazione con alcol). Intossicazione acuta pura da GHB è stata riscontrata solo in 2 casi. Nel 43% dei casi la causa di morte è risultata dovuta a GHB senza o con un'influenza minima di altre droghe/sostanze.

Knudsen K, Jonsson U, Abrahamsson J. Twenty-three deaths with gamma-hydroxybutyrate overdose in western Sweden between 2000 and 2007. Acta Anaesthesiol Scand. 2010 Sep;54(8):987-92.

Dall'analisi di dati tra il 2000 e il 2007 di guidatori risultati positivi al GHB in Norvegia, è emerso che 25 soggetti avevano solo GHB nel sangue. La polizia aveva riportato che il 78% aveva mostrato guida non sicura, e 7 (28%) erano stati coinvolti in incidenti d'auto. Il 61% dei guidatori è stato valutato come rallentato e con ridotto stato di coscienza. Le concentrazioni ematiche medie di GHB rilevate nei pazienti studiati è stata di 1,262 (range 592-2,191) $\mu\text{mol/L}$ (il prelievo è stato effettuato circa 69 minuti dopo il fermo delle forze dell'ordine). La concentrazione ematiche di GHB erano direttamente proporzionali alla gravità delle manifestazioni cliniche (riduzione dello stato di coscienza) rilevate nei pazienti studiati. I segni clinici osservati erano midriasi (86%), deficit delle performance intellettive (84%), deficit dell'equilibrio e nistagmo (62 e 54%, rispettivamente), congestione congiuntivale (67%), apatia, comportamento aggressivo o alterato (65%), riduzione della memoria a breve termine (67%), riduzione o assenza del riflesso pupillare alla luce (65%), frequenza cardiaca ≤ 70 battiti/min (56%), ridotto stato di coscienza (56%). I dati sono stati confrontati con un gruppo di controllo (negativo al GHB).

Al-Samarraie MS, Karinen R, Mørland J, Stokke Opdal M. Blood GHB concentrations and results of medical examinations in 25 car drivers in Norway. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Oct;66(10):987-98. Epub 2010 Aug 18.

Uno studio ha analizzato i dati relativi a 226 decessi correlati all'assunzione di GHB e/o del suo precursore GBL. Di questi, 213 avevano avuto un arresto cardio circolatorio e 13 erano stati coinvolti in un incidente mortale. 78 soggetti non riferivano l'assunzione di altri co-ingestanti; in questo sottogruppo le concentrazioni ematiche postmortem di GHB variavano da 18 a 4400 mg/L (media 347 mg/L). La totalità dei 184 casi con documentazione medica completa aveva avuto un arresto cardio circolatorio prima dell'ospedalizzazione. Tra i 72 casi che avevano riportato sintomi da intossicazione prima del decesso, in 66 di questi l'assistenza medica era stata ritardata o assente. 30 soggetti sono stati trovati deceduti durante il sonno. I cutoff di inclusione dei dati analizzati sono stati: 5/10 mg/L di GHB (antemortem sangue/urine) e 50/20/7 mg/L di GHB (postmortem sangue/urine/vitreous).

Zvosec DL, Smith SW, Porrata T, Strobl AQ, Dyer JE. Case series of 226 γ -hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. Am J Emerg Med. 2010 Apr 26.

Una recente pubblicazione revisiona gli studi disponibili sugli effetti dell'uso clinico e ricreazionale del GHB. Il lavoro sottolinea l'esigenza di produrre studi specifici per valutare i potenziali effetti neurotossici dell'uso ricreazionale di GHB, misurando gli effetti cognitivi e sulla memoria, soprattutto nei casi di soggetti che hanno manifestato coma in seguito ad assunzione di GHB.

J.G.C. van Amsterdam et al. Possible long-term effects of hydroxybutyric acid (GHB) due to neurotoxicity and overdose, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 36 (2012) 1217-1227.

Una pubblicazione revisiona la letteratura scientifica sulla farmacologia e tossicologia del GHB, del GBL e dell'1,4-BD. Per quanto riguarda i casi di coma osservati dopo assunzione di GHB, viene riportato che spesso sono di breve durata per la maggior parte dei pazienti e che, anche nei casi di coma profondo, possono non richiedere intubazione.

Indipendentemente dai risultati dello studio, si ritiene utile sottolineare che il paziente in stato comatoso e con ridotte capacità di protezione delle vie aeree richiede un attento monitoraggio per le eventuali complicanze polmonari da inalazione (es. ad ingestis).

Wood DM, Brailsford AD, Dargan PI. Acute toxicity and withdrawal syndromes related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its analogues gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). Drug Test Anal. 2011 Jul-Aug;3(7-8):417-25. doi: 10.1002/dta.292. Epub 2011 May 6.

Uno studio ha monitorato i casi di incidenti correlati al consumo di droghe durante eventi musicali denominati "rave party" nell'arco di 12 anni (1997-2008) in Olanda. Sono stati monitorati 249 rave parties che hanno visto la partecipazione di 3.8 milioni di soggetti con quasi 28mila visite al pronto soccorso delle quali 10mila erano correlate all'assunzione di droghe. I problemi di tossicità si sono osservati dopo il consumo di alcol, amfetamine, cannabis, cocaina ecstasy e GHB. I pazienti che hanno utilizzato GHB hanno presentato manifestazioni cliniche di minore entità ma hanno richiesto maggiore assistenza medica.

Krul J, Blankers M, Girbes ARJ (2011) Substance-Related Health Problems during Rave Parties in the Netherlands (1997-2008). PLoS ONE 6(12): e29620. doi:10.1371/journal.pone.0029620.

Interazioni

Il GHB può potenziare l'effetto degli oppioidi endogeni e di alcune sostanze narcotiche esogene. Il suo effetto è potenziato dall'alcol, dalle benzodiazepine e da altri neurolettici. Le destro amfetamine, il naloxone, il trimetadone, e il valproato antagonizzano le variazioni encefalografiche prodotte dal GHB. Non sono comunque segnalati antagonisti del GHB utilizzabili a scopo antidotico in pratica clinica.

Chin MY et al; Acute poisoning from gamma-hydroxybutyrate in California. West J Med 156 (4): 380-4 (1992) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574880?dopt=Abstract>

In uno studio sul ratto, è stato osservato che l'etanolo comporta un prolungamento del tempo di sonno indotto dal GHB. Questo effetto sembra non essere dovuto ad una interazione farmacocinetica ma farmacodinamica.

Diederik K. Van Sassenbroeck, Peter De Paepe, Frans M. Belpaire, and Walter A. Buylaert. Characterization of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction between Gamma-Hydroxybutyrate and Ethanol in the Rat. Toxicological Sciences 73, 270-278 (2003).

Dosi

Il GHB viene assunto sia sotto forma di liquido che di polvere, pasticche, capsule. Viene assunto per via orale. Gli effetti si manifestano entro pochi minuti dall'assunzione raggiungendo un massimo di intensità in 30-60 minuti. Gli effetti durano mediamente al massimo fino a 6-8 ore.

Ad alte dosi il GHB ha un'azione sedativa mentre, a basse dosi, la sostanza produce un'azione stimolante.

Una dose tipica di GHB è di 10 ml di sciroppo, corrispondente a circa 1 g di GHB. Una dose di 0.5 g può produrre un effetto rilassante

e disinibitorio, una dose di 1 g un effetto euforico, una dose di 2-3 g può portare al sonno profondo. Gli effetti possono, inoltre, variare da persona a persona a causa di differenze nel metabolismo.

EMCDDA. *EDND Database, GHB, 2013.*

Dipendenza

Dopo un uso ripetuto di GHB si possono osservare sintomi tipici dell'astinenza, inclusi insonnia, ansia, tremori e sudorazione. Sindromi di astinenza gravi sono stati riportati in soggetti a seguito di una overdose da GHB o analoghi, in modo particolare nel caso di assunzione contemporanea con altre droghe o con alcol. L'uso continuativo di GHB può indurre dipendenza.

Maxwell JC, Spence RT. *Profiles of club drug users in treatment. Subst Use Misuse 40(9-10):1409-1426, 2005; van Amsterdam, J.G.C., et al. Risk assessment of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the Netherlands. Regul. Toxicol. Pharmacol. (2012) (e riferimenti bibliografici in esso contenuti).*

Un case report descrive il trattamento ambulatoriale di 19 soggetti dipendenti da GBL. Per la maggior parte dei pazienti vengono riportati sintomi persistenti per settimane dopo l'astinenza, quali insonnia, ansia, depressione. Viene riportato trattamento terapeutico con diazepam e baclofen.

Bell, J. and Collins, R., (2011), *Gamma-butyrolactone (GBL) dependence and withdrawal, Addiction, 106, 442-447.*

Trattamenti

In Europa, il numero dei casi da intossicazione da GHB è elevato. La sostanza è popolare come droga ad uso ricreazionale anche se gli utilizzatori spesso non conoscono i rischi associati al suo consumo. Se l'overdose da GHB viene trattata tempestivamente e in maniera opportuna, il paziente solitamente si ristabilisce completamente in 6 ore. E' di particolare importanza prevenire l'insufficienza respiratoria ed intervenire tempestivamente con la ventilazione artificiale.

van Rij CM, Wilhelm AJ, van Loenen AC. *Ned Tijdschr Geneesk. Recognition and treatment of gamma hydroxybutyric acid poisoning. 2004 Apr 24;148(17):844-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141653>*

La terapia è principalmente sintomatica e di supporto (anche respiratorio), con monitoraggio dei parametri vitali in reparti di terapia intensiva. È importante prelevare tempestivamente campioni di sangue e di urine per le analisi tossicologiche.

Hahne N, Weinmann W, Nebel BW. *gamma-Hydroxybutyrate intoxication. Anaesthesist. 2004 Oct;53(10):950-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15243711>*

Effetti

Il GHB viene usato come sostanza ricreazionale per i suoi effetti euforizzanti, sedativi e anabolizzanti. Il suo uso può portare anche a coma e convulsioni; se assunto in combinazione con altre droghe o alcol può provocare nausea e difficoltà respiratorie. Il GHB e i suoi precursori (GBL) e il butanediolo (BD), sono coinvolti in casi di avvelenamento, violenze sessuali, decessi.

NIDA DrugFacts: *Club Drugs (GHB, Ketamine, and Rohypnol) <http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/club-drugs-ghb-ketamine-rohypnol> (ultimo accesso 17 agosto 2012).*

Ad oggi il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato un caso di intossicazione correlato all'assunzione di GHB, con manifestazione di segni e sintomi quali confusione mentale.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (*Informativa "Assunzione inconsapevole di acido gammaidrossibutirrico (GHB) nell'area di Firenze" Prot. EWS 72/09 del 24/12/2009.*)

Metabolismo

Il sodio ossibato (GHB sale sodico) è un composto idrofilo che viene velocemente, ma non completamente, assorbito dopo somministrazione orale. Presenta una biodisponibilità del 25%.

La somministrazione di sodio ossibato immediatamente dopo un pasto ricco di grassi ne rallenta e diminuisce l'assorbimento.

L'eliminazione del GHB avviene in 0,5-1 ora.

Thomson/Micromedex. *Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1, Greenwood Village, CO. 2007., p. 2638.*

Ad otto volontari è stata somministrata una dose orale di GHB pari a 25 mg/kg e successivamente sono stati raccolti campioni di plasma, urine, e saliva che sono stati analizzati con gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS).

Picchi plasmatici di GHB pari a 39,4 +/- 25,2 microg/mL si sono riscontrati 20-45 minuti dopo la somministrazione della sostanza. L'eliminazione plasmatica (tempo di dimezzamento) era di 30,4 +/- 2,45 min, il volume di distribuzione di 52,7 +/- 15,0 L, e la clearance totale di 1228 +/- 233 microL/min.

Nella saliva il GHB è risultato rilevabile fino a 360 minuti, con picchi di concentrazione pari a 203 +/- 92,4 microg/mL nel campione prelevato dopo 10 minuti.

Nelle urine, i livelli massimi di GHB erano di 200 +/- 71,8 e 230 +/- 86,3 microg/mL, dopo 30 e 60 minuti, rispettivamente. Solo l'1,2 +/- 0,2% della dose veniva escretata immodificata per via renale.

Non si sono osservate variazioni delle funzioni vitali. Il GHB è estensivamente metabolizzato dall'organismo ed eliminato nelle urine e nella saliva. Di conseguenza, i campioni biologici dovrebbero essere raccolti nel più breve tempo possibile dopo l'ingestione di GHB o suoi precursori.

Brenneisen R, Elshohly MA, Murphy TP, Passarelli J, Russmann S, Salamone SJ, Watson DE. *Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. J Anal Toxicol. 2004;28(8):625-630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538955>*

In media, solo il 5% di GHB si ritrova integro nelle urine umane entro 6-8 ore dall'assunzione. L'escrezione attraverso le feci è trascurabile.

Thomson Health Care Inc.; *Physicians' Desk Reference 62 ed., Montvale, NJ 2008, p. 1722*

Caratterizzazione analitica

È disponibile da circa 2 anni, un test immunoenzimatico utilizzabile anche nei servizi clinici d'urgenza i cui risultati devono essere

attentamente interpretati e successivamente confermati. L'utilizzo di tale test rapido potrebbe aumentare l'individuazione di casi di intossicazione acuta da GHB che generalmente non vengono rilevati.

Centro Antiveneni di Pavia, 2012.

In letteratura sono comunque disponibili numerosi riferimenti relativi ad analisi tossicologiche su urine, sangue e capello se pur effettuate presso laboratori specialistici e con tecniche analitiche di secondo livello. Di seguito ne vengono riportati alcuni esempi:

Urine

L'interpretazione delle concentrazioni di GHB rilevate post mortem è problematica in quanto il GHB si può ritrovare nelle urine e nel sangue anche dei non utilizzatori, sia prima che dopo il decesso. Inoltre, le concentrazioni possono aumentare in entrambe le matrici biologiche quando i campioni post mortem vengono conservati per lungo tempo. L'articolo riporta i risultati di una ricerca condotta su circa 70 pazienti alcolisti. Sono state analizzate le urine di 39 alcolisti trattati con una dose orale di Alcover® (gruppo 1; trattamento con 20–40 mg/kg/giorno di Alcover®); i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti dall'analisi delle urine di 30 volontari che non avevano ingerito GHB (gruppo 2), e con quelle di 30 alcolisti prima dell'inizio del trattamento con Alcover® (gruppo 3). Più di un terzo (36.6%) dei soggetti trattati con GHB avevano livelli di GHB nelle urine compreso in un intervallo di concentrazione tra 2.75 e 10 µg/mL. I dati suggeriscono di porre quindi attenzione nell'applicare il cut-off di 10 µg/mL correntemente utilizzato come limite di rilevazione per il GHB.

Francesco Mari et al. What constitutes a normal ante-mortem urine GHB concentration? Forensic Toxicology Division, Department of Anatomy, Histology and Legal Medicine, University of Florence, Italy; Institute of Legal Medicine, University of Sassari, Italy. Journal of Forensic and Legal Medicine; Volume 16, Issue 3, April 2009, Pages 148-151. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1752928X08001789>

I livelli di GHB sono stati misurati per gas cromatografia–spettrometria di massa nelle urine delle 24 ore di 16 adulti ai quali era stata somministrata una singola dose pari a 50 mg/kg di GHB (Xyrem®) sia singolarmente che in combinazione con 0.6 g/kg di etanolo. I picchi di concentrazione di GHB nelle urine variavano tra 150–200 mg/L e si verificavano nell'arco di 0–3 ore dalla raccolta delle urine. E' stata osservata una certa variabilità interindividuale tra i livelli di GHB. Gli individui di razza caucasica mostravano concentrazioni di GHB più basse nelle urine rispetto ad altre etnie ($p = 0.03$). Gli uomini avevano livelli più bassi rispetto alle donne nelle prime 3 ore dopo il dosaggio. La co-somministrazione con etanolo non modificava significativamente la clearance renale ma le concentrazioni di GHB nelle urine erano più basse nelle prime 3 ore dalla co-ingestione di alcol e GHB.

Considerando il cut-off di 10 mg/L proposto per distinguere tra livelli di GHB endogeno ed esogeno, il 12.5% dei campioni raccolti dalle 3 alle 6 ore, 81.3% dei campioni raccolti dalle 6 alle 12 ore, e il 100% delle urine raccolte dalle 12 alle 24 ore erano al di sotto di questo livello.

Gli autori concludono sostenendo che l'intervallo di tempo entro il quale è possibile rilevare la presenza di GHB nelle urine è inferiore alle 12 ore, come riportato per pazienti in trattamento con GHB.

Christine Haller et al. GHB Urine Concentrations After Single-Dose Administration in Humans J Anal Toxicol. 2006; 30(6): 360–364. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2257868/>

Sangue

Le concentrazioni endogene di GHB nel sangue sono state determinate con un metodo in gas-cromatografia/ spettrometria di massa seguendo le procedure secondo le linee guida del GTFCh (Society of Toxicological and Forensic Chemistry).

Di seguito si riportano le concentrazioni di GHB nel sangue di 50 donatori: 0.11-1.56 mg/L (valore medio 0.54 mg/L/ deviazione standard 0.37 mg/L/coefficiente di variazione 68.4 %). Mentre le concentrazioni di GHB nel sangue postmortem di 50 soggetti sono risultate 2.2-116 mg/L (valore medio 32.4 mg/L/deviazione standard 25.6 mg/L/coefficiente di variazione 79 %).

Erdmann F, Zandt D, Auch J, Schütz H, Weiler G, Verhoff MA Investigations concerning the threshold value between endogenous and exogenous GHB (liquid ecstasy). Arch Kriminol. 2006 May-Jun;217(5-6):129-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16910296>

In un caso riguardante un soggetto di 23 anni trovato in stato di incoscienza e con livelli nel sangue di 100 mg/L di GHB e 0.14 g% di etanolo, sono state valutate le quantità di GHB potenzialmente assunte dal soggetto che aveva dichiarato di aver bevuto, 6 ore prima, una bevanda alcolica nella quale sospettava fosse stato aggiunto GHB.

Un calcolo a ritroso considerando un tempo di dimezzamento del GHB di 40 minuti e considerando una cinetica di primo ordine, avrebbe dato una concentrazione di GHB nel sangue al momento dell'assunzione pari a ~900 mg/L, dose che sarebbe stata molto probabilmente fatale.

Considerando invece una cinetica di ordine zero ed una velocità di eliminazione di 18 mg/L/ora, i calcoli porterebbero ad una concentrazione di GHB nel sangue pari a 208 mg/L, più realistica nel caso in esame.

I ricercatori dunque suggeriscono di non applicare arbitrariamente i principi della cinetica di primo ordine nei casi di abuso di droghe ma di considerare anche cinetiche di ordine zero o cinetica di saturazione quando più appropriate.

Jones AW, Eklund A, Kronstrand R. Concentration-time profiles of gamma-hydroxybutyrate in blood after recreational doses are best described by zero-order rather than first-order kinetics. J Anal Toxicol. 2009 Jul-Aug;33(6):332-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653937>

Uno studio riporta che campioni di sangue conservati a -20°C con conservanti (fluoruro), non hanno mostrato variazioni nelle determinazioni delle concentrazioni di GHB anche a distanza di diversi anni (fino a 7,2 anni).

Fjeld B, Burns ML, Karinen R, Larssen B, Smith-Kielland A, Vindenes V. Long-term stability of GHB in post-mortem samples and samples from living persons, stored at -20°C, using fluoride preservatives. Forensic Sci Int. 2012 May 28. [Epub ahead of print].

Capello

E' stato raccolto un campione di capelli a distanza di un mese dall'assunzione di GHB. Il campione è stato decontaminato con diclorometano (2 minuti). Il capello è stato tagliato in segmenti di 3 mm e questi sono stati incubati per una notte in una soluzione 0.01 N di NaOH in presenza di GHB-d6. Successivamente, la soluzione è stata neutralizzata ed estratta con acetato di etile in ambiente acido.

Il GHB è stato analizzato via GC/MS/MS (Finnigan TSQ 700) dopo derivatizzazione con BSTFA + 1% TMCS.

Concentrazioni fisiologiche (n = 24) erano pari a 0.5 - 12.0 ng/mg e non subivano l'influenza del colore del capello.

Nei gruppi di controllo non si sono osservate variazioni di concentrazione nei segmenti del capello. Questo dimostra che le concentrazioni di GHB endogeno sono costanti durante la crescita del capello.

Lo studio condotto segmentando opportune porzioni di capello di un volontario a cui era stata somministrata una singola dose di GHB (25 mg/kg) ha portato ad un incremento a circa 2.4 ng/mg dell'analita nella porzione di capello corrispondente al momento dell'assunzione, rispetto a concentrazioni pari a 0.6-0.8 ng/mg degli altri segmenti.

L'esposizione a GHB in casi di violenza può essere dunque documentata attraverso un'analisi del capello, anche se a circa un mese di distanza dall'evento.

Kintz P, Cirimele V, Jamey C, Ludes B Testing for GHB in hair by GC/MS/MS after a single exposure. Application to document sexual assault. J Forensic Sci. 2003 Jan;48(1):195-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570228>

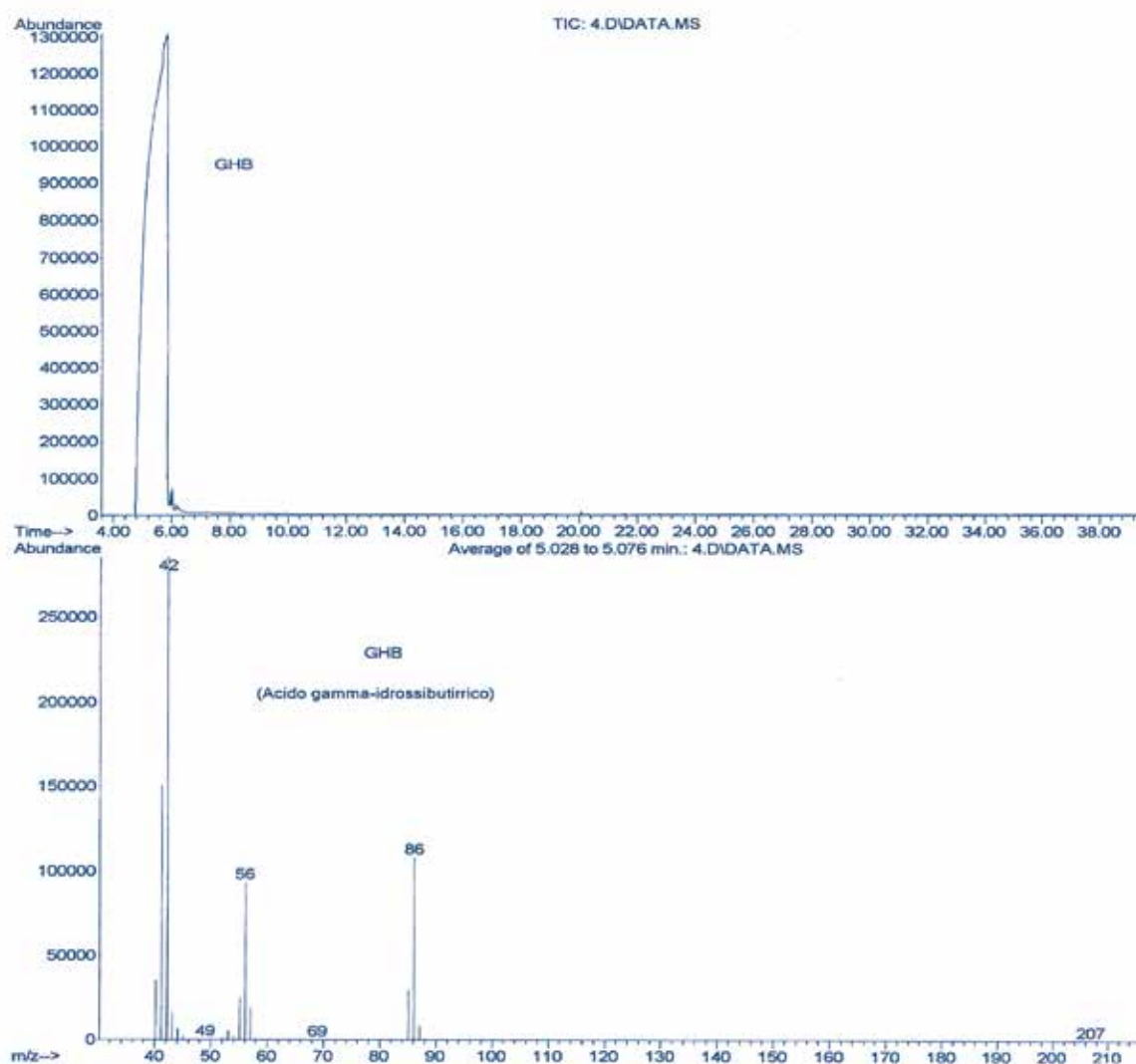
Un altro studio riporta lo sviluppo di un metodo per l'identificazione di GHB nel capello, con tecnica GC-MS-MS. Il metodo utilizza 5 mg di capello, idrolisi con NaOH 1 M o 0.01 M prima di una estrazione liquido-liquido con acetato di etile in condizioni acide. GHB-d(6) veniva utilizzato come standard interno e prima dell'iniezione in GC, veniva effettuata derivatizzazione con TMS, o TBDMS nel caso di forti interferenze cromatografiche o nella procedura di conferma.

Goullé JP, Chèze M, Pépin G Determination of endogenous levels of GHB in human hair. Are there possibilities for the identification of GHB administration through hair analysis in cases of drug-facilitated sexual assault? J Anal Toxicol. 2003 Nov-Dec;27(8):574-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670136>

Con il termine 'club drug' vengono genericamente definite quelle sostanze utilizzate per migliorare le relazioni sociali. Tali sostanze si trovano comunemente ai rave o feste simili e includono droghe quali le metamfetamine, la 3,4-metilendirossimetamfetamina, il gamma-idrossibutirrato (GHB), la ketamina (KET), e il flunitrazepam (FLU). Hanno effetti collaterali potenzialmente pericolosi, in particolare allucinazioni, paranoia, amnesia e ipertermia. Inoltre, GHB, KET e FLU sono coinvolte in casi di violenze sessuali. Le agenzie forensi hanno la necessità di monitorare e quantificare in maniera accurata queste sostanze nei fluidi biologici, soprattutto nei casi di decesso o in indagini penali. Nel presente studio vengono esposti i metodi cromatografici e spettroscopici pubblicati negli ultimi dieci anni per svolgere tali analisi, comprese le tecniche di preparazione del campione e di convalida dei dati.

Brown, S. D. Melton, T. C., Trends in bioanalytical methods for the determination and quantification of club drugs: 2000-2010, Biomedical Chromatography Vol 25; Number 1-2 Page(S): 300-321, 2011.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola GHB identificata in un liquido posto sotto sequestro:



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti, Carabinieri di Bologna.

Informazioni da Internet

Su un sito di informazione inglese, viene riportata una notizia datata 15 Ottobre 2012 in merito al decesso di un uomo, correlato ad un'assunzione di un cocktail di droghe, a Londra. Il rapporto stilato dal patologo riporta alti livelli di GHB e mefedrone; insufficienza cardiaca acuta, causata dalla tossicità del GHB viene riportata come causa del decesso (http://www.yourlocalguardian.co.uk/news/9986165.Soho_sauna_goer_died_from_cocktail_of_illegal_drugs_inquest_hears/, ultimo accesso 30 agosto 2013). Su un sito di informazione tedesco viene riportata una notizia, datata 25 Febbraio 2011, sull'uso di droga all'interno delle carceri tedesche (carcere di Remscheid) per via inalatoria (spray nasale). Nei campioni analizzati è stato riscontrato GBL (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=36988>, ultimo accesso 30 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola GHB e il suo precursore GBL risultano incluse nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola è posta sotto controllo, in Europa, secondo la UN Convention on Psychotropic Substances 1971, schedule IV. La molecola risulta posta sotto controllo nei seguenti Paesi: Austria, Belgio, Bulgaria, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Lussemburgo, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Spagna, Svezia, Turchia, Regno Unito, USA, Nuova Zelanda.

EMCDDA. EDND Database, GHB, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



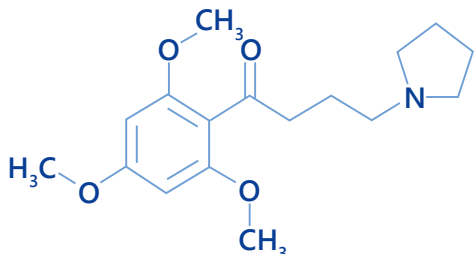
Figura 1: Immagini di quattro bottiglie e del flaconcino sequestrati dai Carabinieri di Bologna Borgo Panigale contenenti GHB (Fonte: Legione Carabinieri "Emilia Romagna" – Comando Provinciale di Bologna – Reparto Operativo Nucleo Investigativo) (Prot. EWS 240/12 del 26/09/2012).

Buflomedil

Nome

Buflomedil

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{17}H_{25}NO_4$

Numero CAS

55837-25-7

Nome IUPAC

4-(pyrrolidin-1-yl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)butan-1-one

Altri nomi

2',4',6'-Trimethoxy-4-(1-pyrrolidinyl)butyrophenone; 4-(1-Pyrrolidinyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1-butanone; Buflomedilum
Specialità medicinali contenenti buflomedil: Loftyl[®], Buflocit[®], Buflomedil EG[®], Irrodan[®].

Peso molecolare

307.385 g/mol

Aspetto

Riscontrato in compresse azzurre, in compresse bianche e in compresse rosa

Farmacologia e Tossicologia

È un agente ad azione cardiovascolare e vasodilatatore.

ToxNet, Buflomedil.

Buflomedil, sostanza ad elettiva azione vasodilatatrice, agisce in particolare sugli spasmi degli sfinteri precapillari migliorando il flusso ematico a livello della microcircolazione cerebrale e degli arti superiori ed inferiori. Buflomedil agisce direttamente a livello delle cellule muscolari lisce delle pareti vasali interferendo verosimilmente con i meccanismi di trasporto dello ione calcio. Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che buflomedil: (a) inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da collagene, ADP, adrenalina; (b) migliora il flusso ematico a livello del microcircolo; (c) migliora la deformabilità della membrana eritrocitaria. Buflomedil, somministrato nell'animale per via endoarteriosa, endovenosa, orale e intraduodenale, determina un notevole aumento del flusso femorale senza apprezzabili variazioni dei parametri emodinamici e senza interferire con il metabolismo glicidico, lipidico e protidico. Nell'uomo, alla capillaroscopia effettuata sia dopo iniezione endovenosa sia dopo somministrazione orale, si evidenzia un aumento della pervietà e del numero dei capillari ed una azione antispastica sugli sfinteri precapillari.

Dal Foglietto informativo del farmaco Irrodan, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

L'8 marzo 2010 è stata emanata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) una Nota Informativa Importante su Buflomedil, relativa alla sicurezza delle specialità medicinali contenenti tale principio attivo.

Una rivalutazione completa dei dati di sicurezza del principio attivo buflomedil, condotta dall'AIFA e dalle altre Agenzie Regolatorie Europee, pur confermando un profilo beneficio/rischio favorevole, ha portato ad alcune importanti modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, al Foglio Illustrativo ed alle condizioni d'uso dei medicinali contenenti tale principio attivo. Le nuove informazioni di sicurezza riguardano: restrizione delle indicazioni, nuova controindicazione, rischio di sovradosaggio, modifica delle confezioni, modifica del regime di fornitura.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-buflomedil-08032010>; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota_Informativa_Importante_su_buflomedil.pdf (ultimo accesso 30 agosto 2013).

Di seguito si riportano alcuni punti ripresi dalla Nota di cui sopra:

- È stato modificato il regime di fornitura di tutte le formulazioni che è passato da ricetta ripetibile a ricetta da rinnovare di volta in volta.

- Le modifiche descritte si sono rese necessarie in quanto la rivalutazione del profilo benefico/rischio ha evidenziato che il sovradosaggio intenzionale e non intenzionale, a causa del ristretto margine terapeutico, caratteristico del principio attivo, può provocare gravi disturbi neurologici e tossicità cardiaca che possono mettere a rischio la vita del paziente. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con insufficienza renale.

Effetti

Di seguito si riportano altri punti ripresi dalla Nota di cui sopra:

Indicazioni terapeutiche

"Buflomedil è indicato per il trattamento sintomatico della malattia vascolare periferica cronica (stadio 2), claudicatio intermittens, in aggiunta ad altro trattamento medico adeguato, compresa la terapia antiaggregante piastrinica".

Pertanto i medicinali contenenti buflomedil non sono più autorizzati per il trattamento di vertigini, tinnito, deterioramento mentale, alterazioni della personalità, labilità di memoria e della capacità di concentrazione, disorientamento, disturbi della pelle o trofici associati con malattia vascolare periferica ad esempio fenomeno di Raynaud, acrocianosi.

• Il buflomedil può potenziare l'effetto ipotensivo di vasodilatatori, calcio antagonisti (ad es. amlodipina, diltiazem e verapamil), agenti antipertensivi ed alcool.

Effetti indesiderati

Nella maggior parte dei casi gli eventi avversi sono stati relativamente minori. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati da pazienti trattati con il buflomedil negli studi clinici sono stati, in ordine decrescente di frequenza: vertigini, mal di testa, disturbi gastrointestinali, nausea, vasodilatazione e capogiri.

Dalla sorveglianza post-marketing sono stati descritti i seguenti effetti indesiderati:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, psoriasi

Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche (ad es. rash, tachicardia, ipotensione/shock)

Patologie cardiache: fibrillazione atriale

Patologie renali e urinarie: poliuria

Patologie vascolari: ipertensione

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: epistassi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: menorragia

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: aumento della creatinemia

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio intenzionale o accidentale possono comparire rapidamente (entro 15-90 minuti) effetti neurologici (convulsioni, status epilettico) seguiti da reazioni cardiovascolari (tachicardia sinusale, ipotensione, aritmie ventricolari gravi e disturbi della conduzione che colpiscono principalmente i ventricoli).

Nel paziente può rapidamente presentarsi coma e/o un arresto cardiaco.

Il quadro clinico è molto simile a quello derivante da un sovradosaggio con un antidepressivo di tipo imipraminico.

L'ingestione intenzionale o accidentale di una dose eccessiva di buflomedil può essere fatale.

Trattamento

Il paziente deve essere immediatamente portato in ospedale per un continuo monitoraggio neurologico ed elettrocardiografico e per assistenza respiratoria.

Se il paziente risulta in stato di agitazione o in presenza di convulsioni, può essere somministrata una benzodiazepina (ad es. diazepam).

Il trattamento deve essere iniziato non appena compaiono i primi segni o sintomi.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota_Informativa_Importante_su_buflomedil.pdf

Il 20 maggio 2011 l'AIFA ha pubblicato un comunicato stampa dell'EMA sui medicinali contenenti buflomedil il quale iniziava con il seguente messaggio: "l'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda la sospensione delle formulazioni orali dei medicinali contenenti buflomedil. Le formulazioni orali dell'agente vasoattivo buflomedil non devono essere più prescritte nell'Unione Europea; è ancora in corso la rivalutazione delle formulazioni iniettabili del buflomedil".

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-stampa-dell%E2%80%99ema-sui-medicinali-contenenti-buflomedil-20052011>; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/press_release_buflomedil.pdf; ultimo accesso, 30 agosto 2013).

Casi di tossicità dovuti a sovradosaggio

Viene riportato un caso di suicidio associate all'assunzione di Loftyl Plus (nome commerciale in Italia di buflomedil HCl). Le analisi in GC/MS di un campione di sangue dell'uomo, raccolto durante l'esame autoptico, ha rivelato la presenza di buflomedil HCl in concentrazioni circa 20 volte superiori a quelle attese per una assunzione terapeutica del farmaco.

Neri C, Barbareschi M, Turrina S, De Leo D. Suicide by buflomedil HCl: a case report. J Clin Forensic Med. 2004 Feb;11(1):15-6.

Lo studio riporta il caso di una ragazza di 15 anni giunta presso l'Unità di Terapia Intensiva, Ospedale Dolo, Venezia, in stato comatoso, con midriasi, areflessia, ipossia e convulsioni. È stata immediatamente intubata e ventilata.

Le convulsioni hanno risposto al trattamento con diazepam per via endovenosa. La scansione CT è risultata negativa. L'EEG mostrava attività veloce diffusa e picchi delle onde teta nelle regioni anteriore e temporale, bilateralmente. La lavanda gastrica ha portato ad ipotizzare un'ingestione di farmaci. La paziente si è ripresa completamente dopo 6 ore di ventilazione e terapia supportiva. La midriasi era ancora presente dopo risoluzione dei sintomi neurologici. La ragazza ha riferito di aver ingerito, a scopo di suicidio, 10 compresse

di Loftyl (bufloamedil). Le concentrazioni di bufloamedil a 2-3 ore dall'ingestione sono risultate pari a 24.8 mg/l nel sangue, 324.4 mg/l nelle urine e 6.9 mg/l nel contenuto gastrico. Nelle urine è stato identificato anche il metabolita p-desmetil. Gli autori dell'articolo riportano come da alcuni report in Europa emerge il rischio di intossicazione acuta con questo farmaco e che dosi relativamente basse (50-60 mg/kg) sono state associate a importante tossicità neurologica e alta mortalità. Gli autori concludono ipotizzando un'azione di tipo neurolettico del bufloamedil.

Alberti A, Valenti S, Gallo F, Petolillo M, Del Monte D. Acute bufloamedil intoxication: a life-threatening condition. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):219-21.

Un altro caso clinico di intossicazione da Bufloamedil viene segnalato dal Servizio di Anestesia e Rianimazione - Ospedale Buccheri La Ferla di Palermo - e i cui dettagli sono riportati nel sito di seguito indicato.

Amedeo Pignataro. Crisi convulsive da intossicazione acuta da Bufloamedil.

http://anestit.unipa.it/esiait/1199_02.htm

Viene riportato un caso di intossicazione fatale da bufloamedil (Fonzylane®). Le concentrazioni postmortem della sostanza nel sangue, urine e nel contenuto gastrico è stata effettuata per HPLC/DAD. La concentrazione nel sangue risultava pari a 275 µg/ml, circa 70 volte superiore rispetto alle normali concentrazioni da dosi terapeutiche.

Tracqui A et al. A fatal case of bufloamedil self-poisoning: toxicological data and literature review. *Forensic Science International.* Volume 71, Issue 1, 21 January 1995, Pages 43-49. doi:10.1016/0379-0738(94)01632-F.

Metabolismo

Il bufloamedil ha emivita pari a circa 2-3 ore, viene assorbito rapidamente nel tratto gastrointestinale. Il para-desmetilderivato è stato identificato quale metabolita urinario.

Dubourg A, Scamuffa RF. An experimental overview of a new vasoactive drug: bufloamedil HCl. *Angiology.* 1981 Oct;32(10):663-75.

Caratterizzazione analitica

Lo studio riporta l'analisi di campioni biologici, effettuata con tecnica in gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa, relativa a due casi di intossicazione acuta da bufloamedil (sale cloridrato)

De Giovanni N, Fucci N. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of bufloamedil hydrochloride in biological samples after acute intoxication. *Forensic Sci Int.* 1991 Oct;51(1):125-9.

Lo studio riporta l'analisi di campioni di sangue intero e plasma per l'identificazione qualitativa e quantitativa del bufloamedil.

Pok Phak Rop, M. Bresson, J. Antoine, J. Spinazzola, M. Fornaris, and A. Viala. Quantitation and Ultraviolet Spectrum Identification of Bufloamedil in Whole Blood and Plasma by HPLC. *The Journal of Analytical Toxicology.* 1990. Volume Number: 14. Issue Number: 1. Page Numbers: 18-21.

L'articolo riporta un metodo in HPLC per la determinazione quantitative del bufloamedil nel plasma umano usando metoclopramide come standard interno.

Forfar-Bares I, Pehourcq F, Jarry C. Rapid HPLC measurement of bufloamedil in plasma in poisoning cases. *Biomed Chromatogr.* 2002 Oct;16(7):482-5.

Lo studio riporta la determinazione del bufloamedil in formulazioni farmaceutiche e nel siero umano.

Hanaa S. El-Desoky, Mohamed M. Ghoneim and Mohamed M. Abdel-Galeil. Quantification of the Vasoactive Agent Bufloamedil HCl in Pharmaceutical Formulation and Human Serum by Stripping Voltammetry and Liquid Chromatography. *Acta Chim. Slov.* 2010, 57, 332-340.

Uno studio francese evidenzia la diffusione di pasticche circolanti sul mercato delle droghe vendute come ecstasy e riconosciute dai consumatori per la presenza di uno specifico logo (es. motorola, leone, mitsubishi) ma che in realtà contengono sostanze medicinali quali ad esempio antidepressivi, diuretici, analgesici. Tra i principi attivi citati, anche il bufloamedil.

A Daveluy, G Miremont-Salamé et al. Medicine or ecstasy? The importance of the logo. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 24 (2010) 233-237.

Informazioni da Internet

Su diversi siti di informazione online vengono discussi effetti e sicurezza del principio attivo bufloamedil (<http://www.farmacologiaoculare.com/2011/11/20/buflomedil-ritirato-da-commercio-una-brutta-storia/>; <http://www.prescrivere.org/fr/3/31/46708/0/NewsDetails.aspx>; <http://domanderisposte.tuttogratis.it/farmaci/16506/effetti-collaterali-buflomedil-cloridrato/1734899/>; ultimo accesso 29 luglio 2013).

Stato legale

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

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



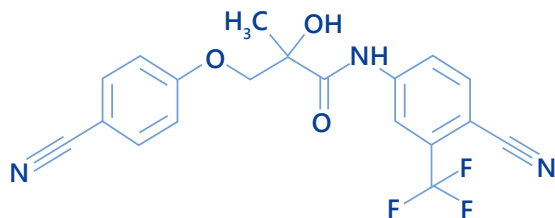
Figura 1 – Compresse sequestrate nell'area di Lucca risultate contenere bufloamedil (Fonte: L'Unità Operativa Biochimica Clinica e Tossicologia del Presidio Ospedaliero di Lucca) (Prot. EWS 178/11 del 19/08/2011).

Ostarina

Nome

Ostarina; (Ostarine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₉H₁₄F₃N₃O₃

Numero CAS

841205-47-8

Nome IUPAC

(2S) 3-(4-cyanophenoxy)-N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-propanamide

Altri nomi

MK-2866; GTx-024; Enobosarm

Peso molecolare

389.328 g/mol

Aspetto

Polvere beige

Informazioni generali

L'ostarina è un modulatore selettivo del recettore degli androgeni (SARM); la molecola è ancora in fase di sviluppo come farmaco ed è stata testata sperimentalmente in ambito clinico per la prevenzione e il trattamento della perdita muscolare in pazienti con alcune tipologie di tumori maligni. Gli effetti collaterali più comunemente riscontrati tra i soggetti durante gli studi clinici sono stati fatica, anemia, nausea e diarrea.

Ostarina appartiene ad una nuova classe di molecole non steroidee e che mostrano attività androgenica e anabolica in vivo. Il loro possibile uso è nella terapia per os sostitutiva del testosterone, contraccettivo maschile, trattamento del cancro alla prostata.

a) EMCDDA, EDND database, Ostarine. 2013.

b) <http://www.gtxinc.com/Pipeline/OstarineMK2866.aspx?Sid=4>

c) <http://www.osta-gain.com/osta-gain>

Farmacologia e Tossicologia

La molecola è descritta in un brevetto sui modulatori selettivi del recettore degli androgeni e sul loro uso.

Dalton JT et al (2003). *Selective androgen receptor modulators and methods of use thereof*. US Patent 6569896

Effetti

Ostarina è un nuovo modulatore selettivo dei recettori degli androgeni che ha mostrato risultati promettenti in studi clinici di Fase I e II in pazienti con cachessia, con un aumento della massa corporea magra totale, aumentando la performance funzionale e diminuendo la percentuale di grasso nei tessuti. Inoltre potrebbe funzionare come potente agente anabolico con effetti collaterali minimi per altri organi, costituendo una nuova potenziale strategia per il trattamento della cachessia nei pazienti oncologici. Tuttavia gli autori riportano che sono necessari ulteriori studi per confermare tali risultati.

Zilbermint MF, Dobs AS. *Nonsteroidal selective androgen receptor modulator Ostarine in cancer cachexia*. *Future Oncol*. 2009 Oct;5(8):1211-20.

In uno studio sulle proprietà in silico dell'ostarina, è emerso che la molecola non dovrebbe produrre effetti psicoattivi e che non dovrebbe essere in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, sulla base delle sue proprietà chimico fisiche.

Fazlin Mohd Fauzi, Alexios Koutsoukas, Andrew Cunningham, Ana Gallegos, Roumen Sedefov and Andreas Bender, *Computer-aided (in silico) approaches in the mode-of-action analysis and safety assessment of Ostarine and 4-methylamphetamine*, *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2013; 28: 365–378, DOI: 10.1002/hup.2322.

Metabolismo

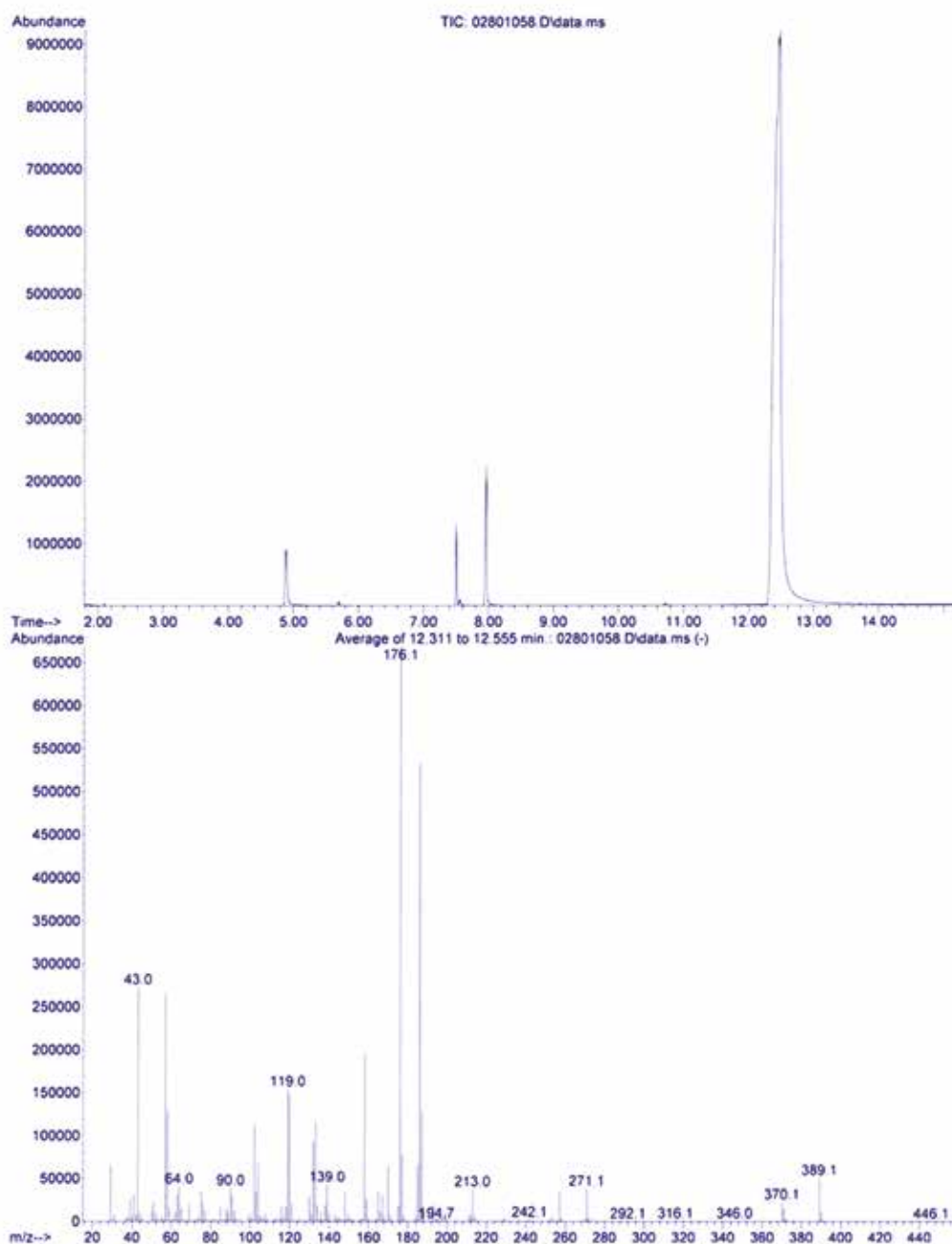
In letteratura viene riportata la formazione del metabolita O-defenilato dell'ostarina.

a) Schragl KM. *Novel pathway for the synthesis of arylpropionamide-derived selective androgen receptor modulator (SARM) metabolites of andarine and ostarine*. *Tetrahedron Letters*. Volume 54, Issue 18, 1 May 2013, Pages 2239–2242;

b) de Rijke E, Essers ML, Rijk JC, Thevis M, Bovee TF, van Ginkel LA, Sterk SS. *Selective androgen receptor modulators: in vitro and in vivo metabolism and analysis*. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2013 Sep;30(9):1517-26. doi: 10.1080/19440049.2013.810346. Epub 2013 Jul 24.

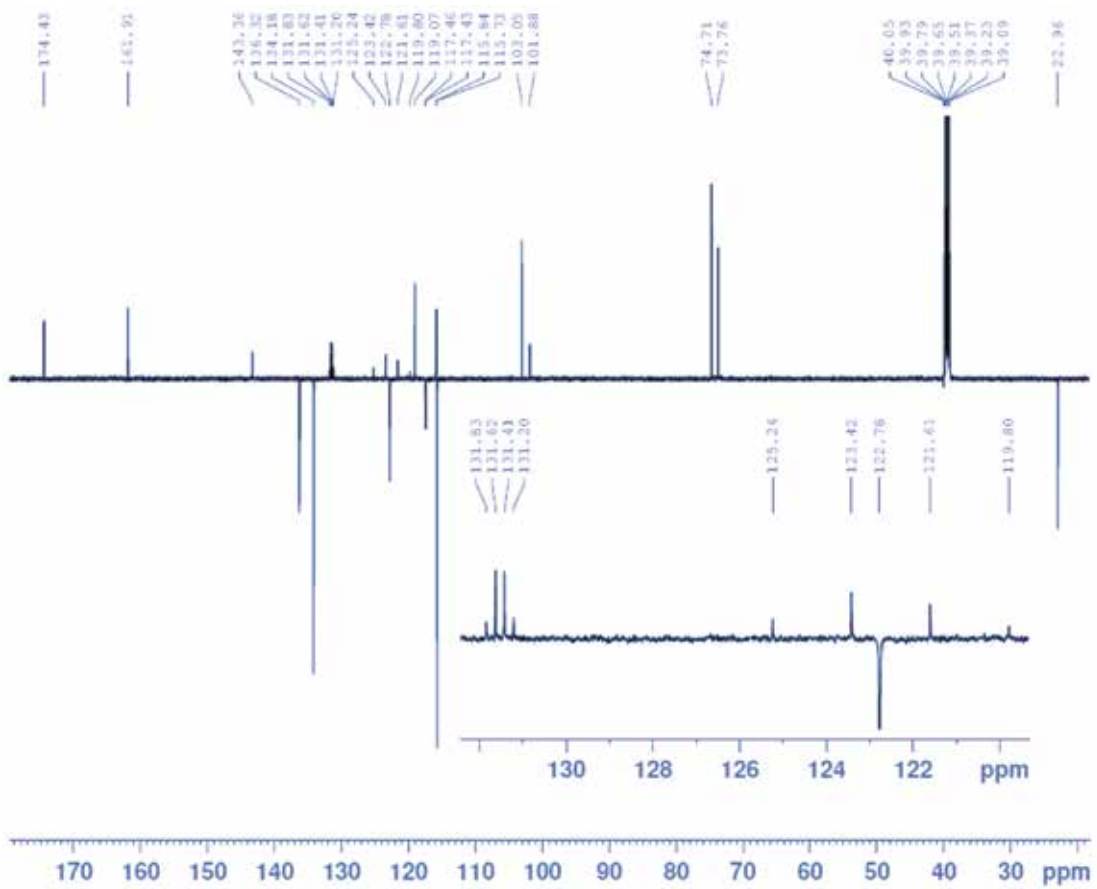
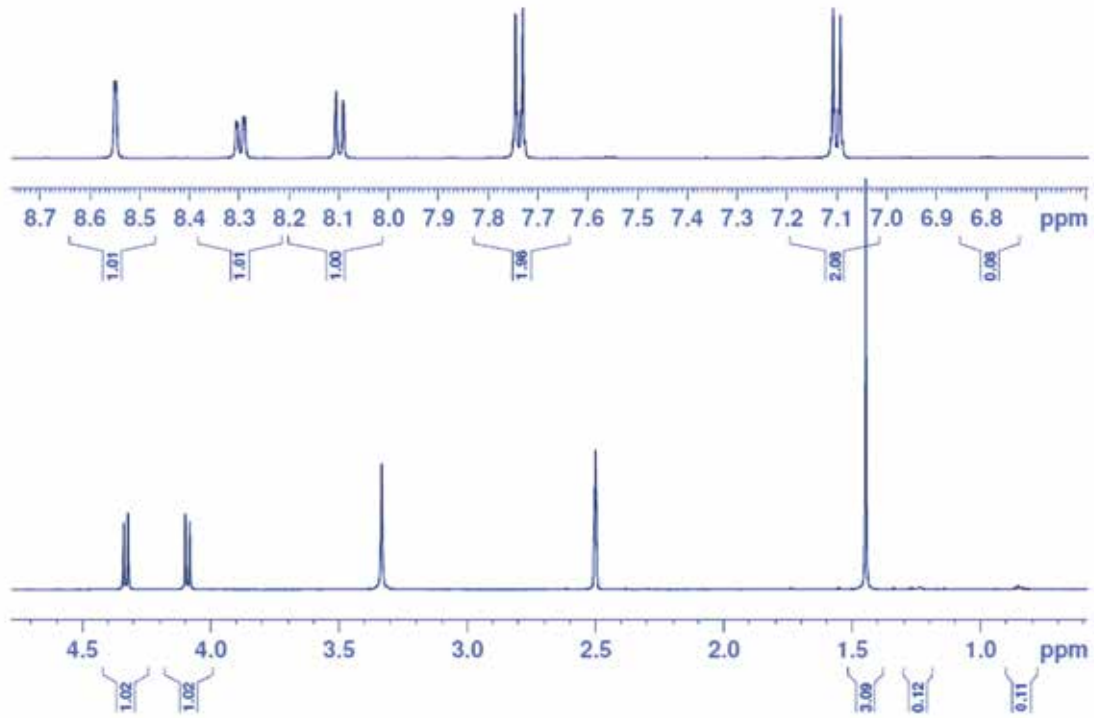
Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola ostarina, ottenuti mediante analisi GC-MS:





Di seguito si riporta lo spettro $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ della molecola ostarina:



Informazioni da Internet

Sul forum del sito "Vivere in forma" vengono riportate informazioni specialistiche sulla farmacologia dell'ostarina. Viene inoltre riportato che l'ostarina esercita i suoi effetti anabolici quasi esclusivamente sul tessuto muscolare, presentando un potenziale per la costruzione di massa muscolare per i bodybuilder ed atleti. Le dosi consigliate sul sito, per acquisire quasi ed esclusivamente la massa magra, sono 25 mg per 4-6 settimane. Viene inoltre riportato che la molecola presenta una emivita di circa 24 ore, quindi ciascuna di queste dosi va presa per via orale una volta al giorno, definita una integrazione estremamente facile (<http://www.vivereinforma.it/forum/showthread.php?389-Ostarina-il-tormentone-del-momento>, ultimo accesso 30 agosto 2013).

Stato legale

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

Non è noto lo stato legale di questa molecola nei paesi europei.

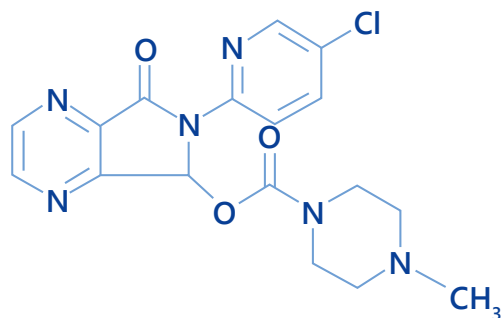
EMCDDA, EDND database, Ostarine. 2013.

Zopiclone

Nome

Zopiclone

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$

Numero CAS

43200-80-2

Nome IUPAC

6-(5-Chloro-2-pyridyl)-6,7-dihydro-7-oxo-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-5-yl 4-methylpiperazine-1-carboxylate

Altri nomi

Etere 6-(5-cloro-2-piridinil)-6,7-diidro-7-ossi-5H -pirrolo-[3,4-b]-pirazin-5-ilico dell'acido 4-metil-1-piperazincarbossilico; 4-Methyl-1-piperazine-carboxylic acid 6-(5-chloro-2-pyridinyl)-6,7-dihydro-7-oxo-5H-pyrrolo [3,4-b] pyrazin-5-yl ester; RP-27267

Imovane, Zopiclone EG (nomi commerciali dei medicinali in commercio in Italia)

Nome gergale: Zoppies

Peso molecolare

388.808 g/mol

Aspetto

Polvere bianca giallo chiaro; compresse

Informazioni generali

Lo zopiclone è il principio attivo di un farmaco ad azione sedativa e ipnotica a struttura non-benzodiazepinica, che appartiene al gruppo dei ciclopirroloni (uno dei cosiddetti 'farmaci-Z' ai quali appartengono anche zaleplon e zolpidem). Non è controllato a livello internazionale, ma in alcuni paesi è disciplinato a livello nazionale. Nel Regno Unito e in altri Stati membri dell'UE (ad esempio Francia e Italia) è autorizzato come medicinale per curare l'insonnia.

La molecola è praticamente insolubile in acqua e in alcol, scarsamente solubile in acetone; è solubile in diclorometano e si dissolve in acidi minerali diluiti.

EMCDDA, EDND database, Zopiclone. 2012.

Farmacologia e Tossicologia

Lo zopiclone è indicato nel trattamento a breve termine di disturbi del sonno gravi o disabilitanti di tipo transitorio, situazionale o correlato a stati d'ansia (insonnia nevrotica) in pazienti adulti.

La durata del trattamento con zopiclone dovrebbe essere più breve possibile. Al termine della terapia occorre sospendere gradualmente l'assunzione del farmaco.

Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

Lo zopiclone è un ciclopirrolone con proprietà sedative, ansiolitiche, miorilassanti, anestetiche e anticonvulsivanti simili a quelli delle benzodiazepine. Come il diazepam la sua azione è mediata dall'aumento dell'attività dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) nel

cervello. Lo zopiclone si lega alla componente recettoriale benzodiazepinica del complesso recettoriale GABA, ma in un sito differente rispetto a quello delle benzodiazepine. Ha una durata d'azione breve.

WHO. Assessment of zopiclone, 34th ECDD 2006/4.6.

In letteratura viene riportato il caso di un tentativo di suicidio (uomo, 25 anni) per ingestione di 300 mg di zopiclone. La concentrazione plasmatica massima rilevata era risultata essere pari a 1,6 mg/L a 4,5 ore dall'ingestione.

Royer-Morrot MJ, Rambourg M, Jacob I, Bauer P, Royer RJ. Determination of zopiclone in plasma using column liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr. 1992 Oct 23;581(2):297-9. In Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

La concentrazione post mortem nel sangue di 2 soggetti che avevano assunto 30 compresse e 100 compresse da 7,5 mg di zopiclone è risultata rispettivamente pari a 0,062 mg/L e 1,70 mg/L.

Boniface PJ, Martin IC, Nolan SL, Tan ST. Development of a method for the determination of zopiclone in whole blood. J Chromatogr. 1992 Dec 23;584(2):199-206. In Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

Nella descrizione di un caso di un suicidio con zopiclone (donna, 29 anni), viene riportata la seguente concentrazione tissutale post mortem: sangue venoso portale 3,0 mg/L, milza 5,8 µg /g, tronco encefalico 2,8 µg /g, miocardio 1,6 µg /g, rene 1,7 µg /g e fegato 4,9 µg /g.

Pounder DJ, Davies JI. Zopiclone poisoning: tissue distribution and potential for postmortem diffusion. Forensic Sci Int. 1994 May 13;65(3):177-83. In Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

Effetti

Gli effetti avversi più comunemente riscontrati dopo assunzione di zopiclone sono sapore amaro e metallico, secchezza delle fauci, sonnolenza, nausea e incubi.

Zopiclone: Martindale: The Complete Drug Reference.

In caso di sovradosaggio lo zopiclone può provocare sonno profondo fino a coma con insufficienza respiratoria in relazione alla quantità ingerita per l'azione deprimente sul sistema nervoso centrale; nelle intossicazioni massive sono possibili metaemoglobinemia e insufficienza renale. Eccezionalmente (specie in pazienti con storia di insufficienza epatica) si possono verificare vasocostrizione coronarica, infarto del miocardio e fibrillazione ventricolare. Gli effetti dello zopiclone a livello centrale risultano incrementati dalla contemporanea assunzione di sostanze ad azione deprimente sul sistema nervoso, tra cui l'alcol.

Viene riportata tossicità a concentrazione nel siero pari a 0,15 mg/L.

Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

In un bollettino del 2010 per l'Inghilterra e la Scozia vengono riportati 67 decessi in cui veniva riscontrata l'assunzione di zopiclone/zolpidem; 79 nel 2009; 36 nel 2008; 51 nel 2007 e 39 nel 2006.

Statistical bulletin: Deaths related to drug poisoning in England and Wales, 2010.

Metabolismo

Lo zopiclone è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale ed è ampiamente distribuito nel latte materno. Viene metabolizzato nel fegato attraverso demetilazione, ossidazione e decarbossilazione. I due principali metaboliti escreti nelle urine sono lo zopiclone N-ossido e l'N-demetilzopiclone (inattivo). Approssimativamente il 50% della dose viene convertita mediante decarbossilazione in metaboliti inattivi. Solo il 5% della dose viene escreta imm modificata nelle urine e il 16% circa nelle feci. La dose rimanente viene escreta sotto forma di metaboliti attraverso varie vie. La concentrazione terapeutica nel siero varia nel range 0,01-0,05 mg/L.

Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

La dose terapeutica usuale è pari a 7,5 mg. L'emivita plasmatica dello zopiclone risulta essere di 3,5-6,5 ore, dello zopiclone N-ossidato 3,5-6,0 ore e 7-11 ore per l'N-demetilzopiclone. La clearance plasmatica è di 13,9 - 17,3 L/h (dose pari a 7,5 mg); il volume di distribuzione è di circa 100 L/Kg; il legame alle proteine è del 45-80%.

Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

A dodici maschi caucasici di età compresa tra i 19-36 anni è stata somministrata una singola dose orale di 15 mg di zopiclone dopo aver digiunato per una notte. Dopo 93,8 minuti, la concentrazione di farmaco totale nel plasma era 0.131 mg/L (0.087 mg/L come enantiomero (+) e 0.044 mg/L come enantiomero (-), osservati rispettivamente a 98,8 e 88,8 minuti.

Fernandez C, Maradeix V, Gimenez F, Thuillier A, Farinotti R. Pharmacokinetics of zopiclone and its enantiomers in Caucasian young healthy volunteers. Drug Metab Dispos. 1993 Nov-Dec;21(6):1125-8.

A dodici donne sane di età compresa tra 20 e 45 anni in allattamento, sono stati somministrati oralmente 7,5 mg di zopiclone dopo 2-6 giorni dal parto. È stato misurato un picco della concentrazione plasmatica media pari a 0,08 mg/L dopo 1,6 ore e una concentrazione media nel latte pari a 0,034 mg/L a 2,4 ore dall'assunzione del farmaco.

Matheson, H A Sande, and J Gaillot. The excretion of zopiclone into breast milk. Br J Clin Pharmacol. 1990 August; 30(2): 267-271. In Moffat A. C. et al., Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2011.

Dipendenza

Sono stati riportati casi di tolleranza e di dipendenza da zopiclone e sintomi di astinenza associati alla riduzione del dosaggio o alla rapida sospensione d'uso del farmaco. Nella letteratura medica viene anche riportato il caso di un soggetto (uomo, 67 anni) che dopo aver aumentato il dosaggio giornaliero di zopiclone fino a 337,5 mg per il trattamento dell'insonnia, apparentemente senza effetti avversi, ne aveva interrotto l'uso senza gravi complicazioni in circa 4 settimane (ma con ausilio di alcuni farmaci, fra cui carbamazepina, trimipramina e diazepam, e terapia cognitiva).

Jones IR, Sullivan G. Physical dependence on zopiclone: case reports. BMJ 1998; 316: 117.; Sikdar S. Physical dependence on zopiclone. BMJ 1998; 317: 146; Kuntze MF, et al. Excessive use of zopiclone: a case report. Swiss Med Wkly 2002; 132: 523. In Zopiclone: Martindale: The Complete Drug Reference.

Uno studio postmarketing condotto su 197 soggetti in trattamento per dipendenza da alcol e droghe, ai quali era stato somministrato un questionario sull'uso di farmaci sedativo-ipnotici, ha evidenziato che il potenziale di abuso di farmaci ipnotici non benzodiazepinici, come lo zopiclone può essere inferiore rispetto a quello delle benzodiazepine. Zopiclone era risultato in uso dal 53,7% dei soggetti intervistati.

Jaffe JH, Bloor R, Crome I, Carr M, Alam F, Simmons A, Meyer RE. A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs. Addiction. 2004 Feb;99(2):165-73.

La commissione degli esperti WHO nel 2006 aveva affermato che la probabilità di abuso da zopiclone è basso e non tale da giustificare un controllo internazionale della molecola.

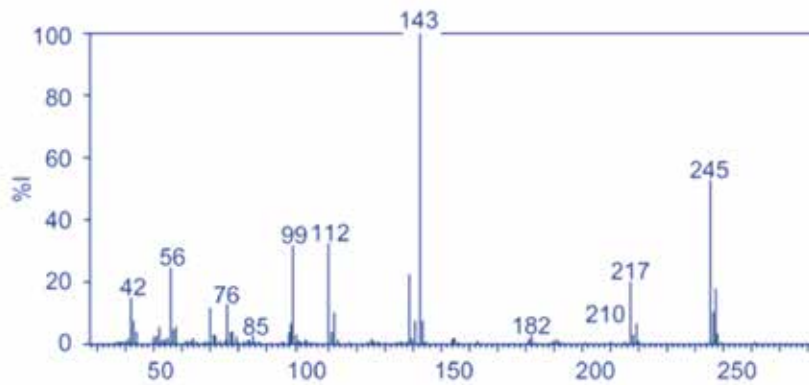
WHO Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-fourth Report, Geneva 2006. http://libdoc.who.int/trs/WHO_TRS_942_eng.pdf (Ultimo accesso 16 agosto 2012).

Come per le benzodiazepine, anche per lo zopiclone vengono riportati casi di uso improprio del farmaco.

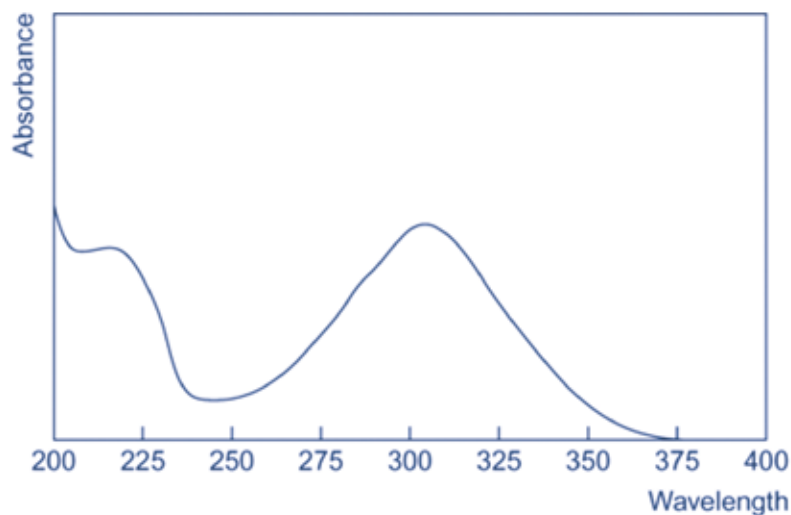
Benzodiazepines, z-drugs and codeine products. The changing use of prescribed benzodiazepines and z-drugs and of over-the-counter codeine-containing products in England: a structured review of published English and international evidence and available data to inform consideration of the extent of dependence and harm (May 2011). <http://www.kcl.ac.uk/iop/depts/addictions/research/drugs/benzodiazepinesz-drugsandcodeineproducts.aspx>

Caratterizzazione analitica

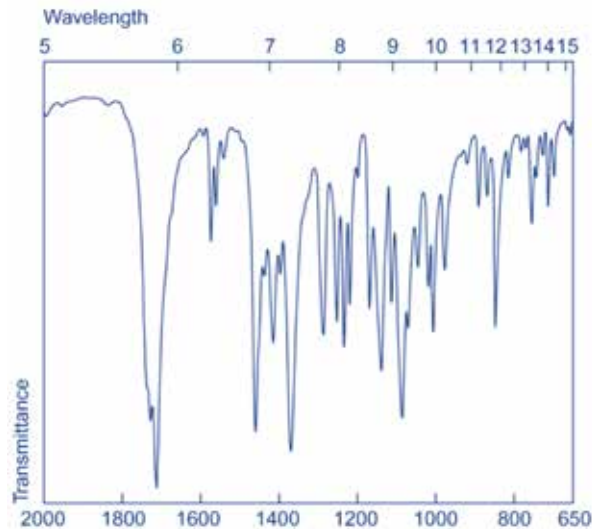
Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola zopiclone:



Di seguito si riporta lo spettro ultravioletto e infrarosso della molecola zopiclone:



Fonte: *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. www.medicinescomplete.com/mc/clarke/2010/c-d1e1210103.htm*



Fonte: *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. www.medicinescomplete.com/mc/clarke/2010/c-d1e1210103.htm

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum viene riportato che la dose terapeutica standard è di 3,75-15 mg e non viene raccomandata la via di assunzione inalatoria, in quanto lo zopiclone non risulta essere solubile in acqua e quindi non assorbito attraverso le mucose. Gli effetti riportati, correlati ad una sua assunzione sono: sedativo/ipnotico, riduzione dell'attività del Sistema Nervoso Centrale, rilassamento, sonnolenza. Tra gli effetti collaterali viene segnalata l'amnesia. Inoltre, si riporta come una singola dose di 7,5 mg possa portare a disturbi della cognizione, memoria, e di guida (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Zopiclone>, ultimo accesso 29 luglio 2013). La molecola risulta essere acquistabile presso il sito http://zopiclone.wherecaniorder.biz/buy_zopiclone_from_canada_pharmacy_n_13675.html (ultimo accesso 29 luglio 2013).

Stato legale

In Italia la molecola zopiclone è inclusa nella Tabella II sezione B del D.P.R. 309/90.

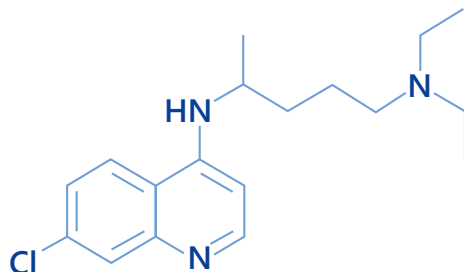
La molecola risulta essere sotto controllo in Francia, Turchia, Stati Uniti e Mauritius. Non risulta essere posta sotto controllo in Australia. *EMCDDA, EDND. Zopiclone. 2012.*

Clorochina

Nome

Clorochina; (Chloroquine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{18}H_{26}ClN_3$

Numero CAS

54-05-7 (base libera) / 50-63-5 (sale fosfato)

Nome IUPAC

4-N-(7-clorochinolin-4-il)-1-N,1-N-diethylpentano-1,4-diammina

Altri nomi

N4-(7-chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-Pentanediamine, 7-Chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)quinoline, Amokin, Aralen, Arthrochin, Artrichin, Bemaphate, Bipiquin, Capquin, Chingamin, Chloroquine, Delagil, Gontochin, Klorokin, Mesylith, Nivaquine B, Quinagamine, Resochin, Reumachlor, RP 3377, Sanoquin, SN 7618, Tanakan, Trochin
Nome Commerciale: Clorochina (Bayer)

Peso molecolare

319.872 g/mol

Aspetto

Solido; polvere cristallina bianca - giallastra

Informazioni generali

La clorochina è una 4-aminochinolina, indicata nel trattamento della malaria e durante gli attacchi acuti di questa malattia causata da *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*. E' diffusa la resistenza alla clorochina della malattia trasmessa dal *Plasmodium falciparum*.

<http://www.drugs.com/pro/chloroquine.html>

Nel report mondiale sulle droghe UNODC del 2009, viene segnalato l'utilizzo di clorochina come agente da taglio dell'eroina da molti anni. La molecola non altera gli effetti dell'eroina ed il suo utilizzo è legato alla sua alta disponibilità, al suo prezzo basso ed alle sue caratteristiche fisico-chimiche (colore e struttura cristallina). Data la stretta somiglianza delle sue caratteristiche strutturali con l'eroina, viene anche definita "eroina cristallina" (crystal heroin), ed è stato ipotizzato che questa possa essere commercializzata come falsa eroina. Inoltre si riporta che nel 2008, il laboratorio della polizia contro il narcotraffico in Afghanistan (CNPA) era stato in grado di identificare diverse sostanze usate per "tagliare" l'eroina, tra le quali anche la clorochina.

UNODC (United Nation Office Drug and Crime) World Drug Report 2009. <http://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2009/June/afghanistan-identifies-cutting-agents-for-heroin.html>

Farmacologia e Tossicologia

L'esatto meccanismo dell'attività antimalarica della clorochina non è stato determinato. I derivati 4-aminochinolinici sembrano legarsi a livello delle nucleoproteine, interferendo con la sintesi proteica, intercalandosi a livello del doppio filamento del DNA ed inibendo la DNA e l'RNA polimerasi. Inoltre, studi condotti con clorochina indicano che il farmaco si concentra a livello dei vacuoli digestivi del parassita, aumentandone il pH, interferendo con la sua capacità di metabolizzare e utilizzare l'emoglobina. Infatti, test effettuati su plasmodi che non presentavano vacuoli digestivi e non utilizzavano l'emoglobina (come ad esempio le forme esoeritrocitiche), la

clorochina non presentava nessuna attività.

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2006, p. 859. Da ToxNet, Chloroquine.*

La dose terapeutica di clorochina fosfato è di 500 mg una volta la settimana nella profilassi della malaria, o di 2.5 g in 2 giorni nel trattamento della malaria. La dose letale di clorochina negli adulti è stimata attorno a 30-50 mg/Kg.

Beniowitz N. L. *Clorochina ed altri composti aminochinolonici*, pp 143-145; in: Olsen K.R. *Intossicazioni acute veleni, farmaci e droghe. Edizione italiana a cura di T. della Puppa. Springer. Milano 1999. <http://bit.ly/Zk1pVg>*

Il meccanismo di tossicità della clorochina è determinato dal suo elevato volume di distribuzione (200 L/kg) e dalla sua lenta escrezione (emivita pari a 280 ore).

Beniowitz N. L. *Clorochina ed altri composti aminochinolonici*, pp 143-145; in: Olsen K.R. *Intossicazioni acute veleni, farmaci e droghe. Edizione italiana a cura di T. della Puppa. Springer. Milano 1999. <http://bit.ly/Zk1pVg>*

Effetti

Il sovradosaggio lieve o moderato di clorochina provoca vertigini, nausea, vomito, dolore addominale, cefalea, disturbi visivi (talvolta cecità irreversibile), disturbi uditivi che possono arrivare a sordità, agitazione ed eccitabilità neuromuscolare. L'intossicazione grave, invece, può causare convulsioni, coma, shock e arresto respiratorio e cardiaco. I bambini sono particolarmente sensibili agli effetti tossici; sono stati riportati casi mortali in bambini dopo l'assunzione di 300 mg di clorochina. Negli adulti la dose letale è stimata attorno a 30 – 50 mg/Kg.

Beniowitz N. L. *Clorochina ed altri composti aminochinolonici*, pp 143-145; in: Olsen K.R. *Intossicazioni acute veleni, farmaci e droghe. Edizione italiana a cura di T. della Puppa. Springer. Milano 1999. <http://bit.ly/Zk1pVg>*

La cardiotoxicità correlata all'assunzione di clorochina è analoga agli effetti prodotti dalla chinidina e includono arresto circolatorio, shock cardiogenico, disturbi della conduzione e aritmie ventricolari. Altri segni clinici sono rappresentati da obnubilamento, coma, convulsioni, depressione respiratoria.

Jaeger A., Sauder P., Kopferschmitt J., Flesch F. *Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. Medical Toxicology. 1987. 2: pp 242-273.*

Dopo assunzione di elevate quantità di clorochina sono stati osservati frequenti casi di ipocalemia, con una diminuzione dei livelli sierici di potassio strettamente correlati alle concentrazioni di clorochina.

Fenomeni gravi di ipocalemia, con concentrazione di potassio nel sangue inferiore a 2 mmol/L, sono stati riportati nell'11% dei casi di intossicazione acuta da clorochina. La terapia si basa sull'integrazione di potassio, anche se bisogna considerare che una integrazione massiva può portare ad una ipercalemia che potrebbe contribuire agli effetti cardiotoxici di questo farmaco.

Salem C. B., Hmouda H., Bouraoui K. *Drug-Induced Hypokalaemia. Current Drug Safety. 2009. 4: pp 55-61*

In letteratura sono stati descritti due casi di ematemesi indotta da clorochina, 30 e 36 ore dopo l'ingestione di 4 pastiglie (600 mg totali). L'endoscopia gastrointestinale aveva rilevato fenomeni erosivi a livello dello stomaco e del duodeno.

Bhasin D. K., Chhina, R. S. *Chloroquine Phosphate Induced Haematemesis. Hum Toxicol. 1989. 8: pp 387-388.*

Sono stati descritti quattro casi di avvelenamento da clorochina in bambini. In tre dei quattro casi, il decesso è sopraggiunto dopo circa 2 ore e mezza successive all'ingestione di dosi superiori alle dosi terapeutiche del farmaco. Viene ipotizzato che la rapida insorgenza del decesso in casi di avvelenamento da clorochina sia dovuta ad un assorbimento rapido e completo del farmaco nel tratto gastrointestinale, portando ad alte concentrazioni nel sangue che deprimono la funzione vasomotoria e la respirazione. Successivamente, l'arresto cardiaco che ne consegue può essere correlato all'azione diretta della clorochina a livello del miocardio, ad anossia o ad entrambi. La somiglianza delle manifestazioni di intossicazione acuta da clorochina (chinino o chinidino simili) può suggerire che tale tossicità può essere attribuita all'anello chinolinico presente in queste molecole.

Cann H. M., Verhulst H. L. *Fatal acute chloroquine poisoning in children. Pediatrics. 1961. 27, pp 95 -102*

La clorochina, a livello del SNC, può portare a fenomeni infiammatori inducendo l'espressione delle citochine pro-infiammatorie come: lymphotoxin (LT)-b, tumor necrosis factor (TNF)-a, interleukin (IL)-1a, IL-1b e IL-6, a livello delle cellule astrogliali. Lo stesso trattamento, induce una inibizione della cascata infiammatoria a livello dei monociti e delle cellule microgliali. La clorochina, inoltre, a livello delle cellule astrogliali, induce l'attivazione del nuclear factor-kappa B (NF - kB), necessario per l'attivazione delle citochine pro-infiammatorie mediata dalla clorochina. I risultati mostrano come la clorochina può comportarsi, a livello del SNC, da inibente dei fenomeni infiammatori o da attivatore della cascata infiammatoria, a secondo del contesto cellulare.

Park J., Kwon D., Choi C., Oh J. – W., Benveniste E. N. *Chloroquine induces activation of nuclear factor-kB and subsequent expression of pro-inflammatory cytokines by human astroglial cells. Journal of Neurochemistry. 2003. 84: pp 1266–1274.*

Culture cellulari di gangli delle radici dorsali e segmenti spinali di ratto sono state incubate, per un periodo compreso tra 3 e 8 giorni, con clorochina. I risultati hanno mostrato come dopo 4 giorni di esposizione le cellule gangliari mostravano delle inclusioni granulari citoplasmatiche. A livello ultrastrutturale, le fasi iniziali da avvelenamento da clorochina determinavano una dilatazione marcata dell'apparato del Golgi. All'ottavo giorno i segmenti spinali mostravano la presenza di corpi multi lamellari. A livello assonale, l'accumulo di corpi multi lamellari determina una perdita di neurotubuli. Rimuovendo la clorochina dal mezzo nutritivo, dopo l'ottavo giorno, si è venuta a determinare una graduale scomparsa dei corpi lamellari, evidente nelle cellule dei gangli, ed un aumento di lisosomi.

Tischner K. *Effects of chloroquine on neurons of long-term cultures of peripheral and central nervous system. 1974. Acta Neuropathologica, 28: pp 233-242.*

Sono stati riportati gli effetti della clorochina a livello del trasportatore della tiamina, nell'uomo. Lo studio si è basato su una nuova strategia genomica. I risultati hanno mostrato come la clorochina inibisce completamente il trasportatore SLC19A3 della tiamina fatto esprimere sul lievito *S. cerevisiae*. Inoltre, inibisce l'assorbimento della tiamina in culture cellulari umane.

Huang Z., Srinivasan S., Zhang J., Chen K., Li Y., Li W., Quijcho F. A., Pan X. *Discovering Thiamine Transporters as Targets of Chloroquine Using a Novel Functional Genomics Strategy. PLOS Genetics. 2012. Vol. 8.*

Un articolo descrive il caso di un uomo, tossicodipendente, deceduto per sospetta overdose da eroina. Tuttavia gli esami tossicologici non avevano rilevato presenza di oppiacei, mentre è stata rilevata una concentrazione di cloroquina nel sangue pari a 0,9 mg/100mL. Il soggetto potrebbe essere entrato in contatto con la sostanza in quanto, a causa di una epidemia di malaria nella zona di Bakersfield, erano state distribuite compresse di cloroquina tra la popolazione tossicodipendente.

Irvin H.M., Kyle V.L., Diosi D.T. *An overdose of chloroquine. Forensic Science. 1972. 1: pp 249–253.*

Metabolismo

La cloroquina viene parzialmente metabolizzata a livello epatico. Il principale metabolita è la desetilcloroquina. Questo metabolita presenta delle attività anti-plasmodiali, ma è leggermente meno attivo della cloroquina. Il secondo metabolita è rappresentato dalla bisdesetilcloroquina, un derivato carbossilico. Infine, altri metaboliti si formano in piccole quantità, ma non sono stati caratterizzati.

McEvoy G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2006, p. 860. Da ToxNet, chloroquine.*

Dieci differenti farmaci antiparassitari, tra i quali la cloroquina, sono stati valutati per la loro interazione sull'isoforma 2D6 del citocromo P450, utilizzando microsomi epatici umani. Tra le molecole testate, la chinolina, la oxamnichina, la prima china e la cloroquina inibiscono la formazione dell'1-idrossibufuralolo catalizzata dal P4502D6 a concentrazioni che potrebbero avere conseguenze cliniche. Inoltre, queste molecole inibiscono il metabolismo del bufaralolo presentando un valore di K_i pari a 22, 23 e 15 μM , rispettivamente, mostrando un'elevata affinità per il sito attivo del CYP2D6. I risultati ottenuti potrebbero indicare che la cloroquina è un substrato del citocromo P4502D6 o un potente inibitore dell'enzima (effetto simile alla chinidina).

Masimirembwa C.M., Hasler J.A., Johansson I. *Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. Eur J Clin Pharmacol. 1995. 48: pp 35-38.*

Sono stati studiati i profili di degradazione e le condizioni di stress ossidativo della cloroquina (CQ). La condizione di stress ossidativo ha fornito un prodotto principale, derivante dalla degradazione della CQ ed una serie di prodotti minori. Il prodotto della degradazione è stato identificato mediante HPLC, mentre attraverso UV, FT-IR, H NMR, C NMR, 2D NMR (HSQC) è stato possibile ottenere delle indicazioni sulla struttura di tale prodotto. I risultati ottenuti hanno mostrato come l'N-ossido si sia formato a partire dall'azoto dell'ammina terziaria invece che dall'azoto piridinico. Ulteriori tecniche cromatografiche hanno permesso la purificazione della cloroquina-N-ossido.

Doddaga S, Peddakonda R. *Chloroquine-N-oxide, a major oxidative degradation product of chloroquine: Identification, synthesis and characterization. J Pharm Biomed Anal. 2013. 81-82C: pp 118-125. doi: 10.1016/j.jpba.2013.04.004.*

Caratterizzazione analitica

Campioni di sangue prelevati post-mortem da 3 persone decedute in Tanzania, sono stati analizzati mediante HPLC. I risultati hanno evidenziato concentrazioni di cloroquina nel sangue femorale rispettivamente pari a 8,5, 48,4 e 43,8 mg/ml. Inoltre, i campioni di sangue prelevati a livello dell'atrio destro del cuore mostravano una concentrazione maggiore, presumibilmente dovuta alla distribuzione incompleta del farmaco. Il limite di identificazione della cloroquina era di 0,05 mg/ml nei campioni di sangue.

Yonemitsua K., Koreedaa A., Kibayashib K., Ng'walalic P., Mbondec M., Kitinyac J., Tsunenaria S. *HPLC analysis of anti-malaria agent, chloroquine in blood and tissue from forensic autopsy cases in Tanzania. Legal Medicine. 2005. 7: pp 113–116.*

Descritto un nuovo metodo di analisi per determinare la concentrazione di cloroquina in fluidi biologici e in campioni autoptici, che prevede l'estrazione in acetato di etile da campioni alcalinizzati, e successiva analisi mediante GC-MS.

Keller T., Schneider A., Lamprecht R., Aderjan R., Tutsch-Bauer E., Kisser W. *Fatal chloroquine intoxication. Forensic Science International. 1998. 96: pp 21-28.*

Descritto un metodo sviluppato per la caratterizzazione simultanea della cloroquina e dei suoi metaboliti monodesetilcloroquina (DCQ) e bisdesetilcloroquina (BDCQ) in campioni di microsomi epatici umani, attraverso HPLC accoppiata ad un sistema di rivelazione in fluorescenza.

Ducharme J., Farinotti R. *Rapid and simple method to determine chloroquine and its desethylated metabolites in human microsomes by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997. 698: pp 243-250.*

Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato la segnalazione dell'identificazione di cloroquina in campioni di eroina provenienti da sequestri nell'area di Bologna.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga (Prot. EWS 269/13 del 10/07/2013).

Informazioni da Internet

La molecola risulta disponibile all'acquisto presso il sito <http://www.onlinepillspro.com/buy/chloroquine.html> (ultimo accesso 27 agosto 2013).

Stato legale

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