

## 3.7 Analoghi azepanici

---

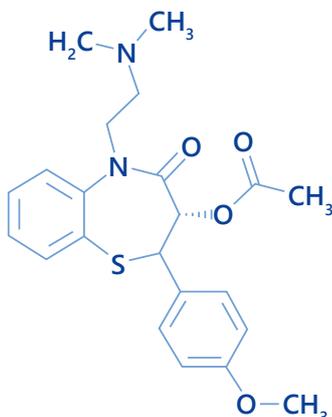


# Diltiazem

## Nome

Diltiazem

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{22}H_{26}N_2O_4S$

## Numero CAS

42399-41-7 / 33286-22-5 (cloridrato)

## Nome IUPAC

[(2S,3S)-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-3-yl] acetate

## Altri nomi

Acetic acid (2S,3S)-5-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]thiazepin-3-yl ester

## Peso molecolare

414.518 g/mol

## Aspetto

Il sale cloridrato del Diltiazem è una polvere cristallina biancastra di sapore amaro. E' solubile in acqua, metanolo e cloroformio.

## Informazioni generali

Il diltiazem è un derivato benzotiazepinico. Il sale cloridrato del diltiazem è un farmaco usato come agente antipertensivo, vasodilatatore nel trattamento di problemi cardiovascolari.

Il diltiazem è un calcio-antagonista: inibisce il flusso di ioni calcio in entrata attraverso la membrana delle cellule muscolari lisce, sia vascolari che miocardiche, mantenendo invariati i livelli sierici di calcio.

<http://www.pharmamedix.com/principiovoce.php?pa=Diltiazem&vo=Farmacologia>

## Farmacologia e Tossicologia

Il cloridrato del diltiazem è un inibitore dell'influsso degli ioni calcio (inibitori lenti dei canali del calcio o calcio antagonisti). Chimicamente il diltiazem è un derivato benzotiazepinico. Generalmente viene formulato in capsule a rilascio lento per unica somministrazione giornaliera, contenenti 120 mg, 180 mg, 240 mg, o 300 mg di diltiazem cloridrato ed usato come agente antipertensivo, vasodilatatore nel trattamento di problemi cardiovascolari.

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=61bf535a-3ed5-4c50-b285-6dcee0624c2d#nlnm34089-3>; (ultimo accesso 2 settembre 2013).

Alcuni studi supportano l'ipotesi che gli antagonisti dei canali del calcio di tipo L (L-type  $Ca^{2+}$  channel) possano rappresentare una potenziale classe di farmaci per la terapia della dipendenza e del craving da cocaina. Il diltiazem appartiene a questa classe farmaceutica e in uno studio condotto sui ratti, diminuiva il craving da cocaina.

Heath D. Schmidt and R. Christopher Pierce. Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate Transmission. Potential therapeutic targets for craving and addiction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1187 (2010) 35-75 c\_ 2010 New York Academy of Sciences.

L'aumento della trasmissione di dopamina e glutammato nel nucleus accumbens, promuove, in modo indipendente, il ristabilirsi della ricerca di cocaina in modelli animali per lo studio delle ricadute nel consumo di droga.

Il diltiazem, attraverso il meccanismo di blocco dei canali del calcio, distrugge le connessioni tra dopamina e glutammato che si formano durante l'uso cronico di cocaina, interferendo con il processo che porta al craving.

1) Feinstein L, Schmidt K. Cocaine Users present Unique Anesthetic Challenges: Part 2. *Clin. Anesthesiol.*, March 2010, vol 36:3;

2) Common heart drug may reduce cocaine cravings. *Science Daily*. February 28, 2008. <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080227155016.htm>; <http://www.bu.edu/phpbin/news/releases/display.php?id=1527> (ultimo accesso, 2 settembre 2013);

3) Anderson SM, Famous KR, Sadri-Vakili G, Kumaresan V, Schmidt HD, Bass CE, Terwilliger EF, Cha JH, Pierce RC. CaMKII: a biochemical bridge linking accumbens dopamine and glutamate systems in cocaine seeking. *Nature Neuroscience*, 11(3):344-353.

In studi meno recenti però, in ratti trattati con cocaina e diltiazem si registrava un incremento dell'incidenza di convulsioni e della mortalità.

Derlet RW, Albertson TE. Potentiation of cocaine toxicity with calcium channel blockers. *Am J Emerg Med*. 1989;7:464-468.

Nel topo viene riportata una LD50 per somministrazione endovenosa pari a 61 mg/kg, orale pari a 740 mg/kg e intraperitoneale pari a 220 mg/kg.

*Japanese Journal of Toxicology*. Vol. 4, Pg. 121, 1991. 2) *Indian Journal of Experimental Biology*. Vol. 34, Pg. 1194, 1996.

Nell'uomo viene riportata una TDLo (Toxic Dose Low orale) pari a 68 mg/kg.

*Journal of Toxicology Clinical Toxicology*. Vol. 33, Pg. 273-7, 1995.

In studi di esposizione effettuati sull'uomo è stata riportata tachicardia sinusale per un soggetto di 18 anni che aveva ingerito 720 mg di diltiazem; in un altro caso, relativo ad un soggetto di 50 anni, l'ingestione di 300 mg di diltiazem era risultata non tossica così come l'ingestione di 120 mg diltiazem da parte di un bambino di 18 mesi. Nel caso di un soggetto di 50 anni che aveva assunto 5880 mg di diltiazem con birra, si è manifestata ipotensione e un breve periodo di asistolia ventricolare, senza condurre al decesso.

Ellenhorn, M.J., S. Schonwald, G. Ordog, J. Wasserberger. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997, p. 532.

In un sospetto caso di suicidio associato ad un sovradosaggio di diltiazem, l'esame tossicologico postmortem del soggetto di 39 anni, ha rilevato la presenza di concentrazioni di 6,9 mg/L di diltiazem, 0,182 g/100 mL di etanolo, tracce di propranololo nel sangue, 4,7 mg/L di diltiazem e 0,251 g/100 mL di etanolo nelle urine.

Kalin, Jack R.; Wood, Kelly M.; Lee, Alan J. A Possible Suicide by Diltiazem Overdose. *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 18, Number 3, May 1994, pp. 180-182(3).

L'uso concomitante di diltiazem con alcune benzodiazepine (per esempio midazolam, triazolam) può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche e una diminuzione della clearance plasmatica di queste benzodiazepine. Anche se il meccanismo non è chiaro, sembra che il diltiazem inibisca l'isoforma CYP3A4 del citocromo P450, responsabile del metabolismo del midazolam e del triazolam. Questa interazione benzodiazepine/diltiazem può risultare in un aumento degli effetti avversi delle benzodiazepine.

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service- Drug Information 2002*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2002 (Plus Supplements), p. 1613.

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato in due sessioni su sei volontari sani, la somministrazione di una dose orale di diltiazem (60 mg) 120 minuti prima della somministrazione intravenosa di cocaina (0,2 mg/kg), diminuiva gli effetti della cocaina sulla temperatura epidermica ma non alterava altre risposte alla cocaina.

M.C. Rowbotham, W.D. Hooker, J. Mendelson, and R.T. Jones. Cocaine-calcium channel antagonist interactions. *Psychopharmacology* (1987) 93 : 152-154.

La dose tossica sull'uomo non è nota.

Sono stati riportati 29 casi di overdose da diltiazem con dosi che variavano da 1 a 10,8 g. In 16 di questi casi era riportata l'assunzione di più sostanze.

In 22 casi è stato possibile un recupero dall'intossicazione, nei restanti 7 è invece stato registrato il decesso. Per i soggetti deceduti non era nota la quantità di diltiazem assunta, ma in sei di essi è stata appurata l'assunzione di più sostanze (tossicità multipla).

La somministrazione di fluidi e vasopressori veniva usata per mantenere la pressione ematica e, in caso di arresto cardiaco, erano somministrati agenti ionotropici. In alcuni casi si era fatto ricorso a trattamento ventilatorio di supporto, lavanda gastrica, carboni attivi.

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=61bf535a-3ed5-4c50-b285-6dcee0624c2d#nmlm34089-3>; (ultimo accesso 2 settembre 2013).

## Effetti

In seguito ad overdose da diltiazem è stata osservata bradicardia, ipotensione e arresto cardiaco. Come terapia di supporto veniva indicata l'atropina per la bradicardia e il blocco cardiaco, così come uno stimolatore cardiaco.

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=61bf535a-3ed5-4c50-b285-6dcee0624c2d#nmlm34089-3>; (ultimo accesso 2 settembre 2013).

Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha ricevuto la segnalazione del riscontro con una certa frequenza, di diltiazem in casi di intossicazione da cocaina. Nello specifico, presso il Centro Antiveneni di Pavia nel 2010 sono stati registrati due casi, uno di overdose da cocaina e positività per benzoilecgonina e diltiazem, l'altro per intossicazione acuta dopo aver fumato uno spinello, con positività per MDMA (molto elevata), MDA, cocaina, benzoilecgonina, lidocaina, diltiazem, metadone, EDDP, THC, caffeina, nicotina. Il Sistema di Allerta ha registrato inoltre, alcuni sequestri di diltiazem sotto forma di compresse, sul territorio italiano.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri; Prot. EWS 135/10 del 16/12/2010; Prot. EWS 127/10 del 08/10/2010.

## Metabolismo

Il principale metabolita del diltiazem è il desacetildiltiazem al quale corrisponde una potenza circa dimezzata rispetto al diltiazem come vasodilatatore. Altro principale metabolita è l'N-demetildiltiazem.

1) Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B., A.G. Gilman. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001, p. 858.

2) Fraile LJ, et al; *Xenobiotica* 31(4): 177-185 (2001).

Nel topo viene riportata una LD50 per somministrazione endovenosa pari a 61 mg/kg, orale pari a 740 mg/kg e intraperitoneale pari a 220 mg/kg.

*Japanese Journal of Toxicology*. Vol. 4, Pg. 121, 1991. 2) *Indian Journal of Experimental Biology*. Vol. 34, Pg. 1194, 1996.

Nell'uomo viene riportata una TDLo (Toxic Dose Low orale) pari a 68 mg/kg.

*Journal of Toxicology Clinical Toxicology*. Vol. 33, Pg. 273-7, 1995.

In studi di esposizione effettuati sull'uomo è stata riportata tachicardia sinusale per un soggetto di 18 anni che aveva ingerito 720 mg di diltiazem; in un altro caso, relativo ad un soggetto di 50 anni, l'ingestione di 300 mg di diltiazem era risultata non tossica così come l'ingestione di 120 mg diltiazem da parte di un bambino di 18 mesi. Nel caso di un soggetto di 50 anni che aveva assunto 5880 mg di diltiazem con birra, si è manifestata ipotensione e un breve periodo di asistolia ventricolare, senza condurre al decesso.

Ellenhorn, M.J., S. Schonwald, G. Ordog, J. Wasserberger. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997., p. 532.

In un sospetto caso di suicidio associato ad un sovradosaggio di diltiazem, l'esame tossicologico postmortem del soggetto di 39 anni, ha rilevato la presenza di concentrazioni di 6,9 mg/L di diltiazem, 0,182 g/100 mL di etanolo, tracce di propranololo nel sangue, 4,7 mg/L di diltiazem e 0,251 g/100 mL di etanolo nelle urine.

Kalin, Jack R.; Wood, Kelly M.; Lee, Alan J. *A Possible Suicide by Diltiazem Overdose*. *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 18, Number 3, May 1994, pp. 180-182(3).

L'uso concomitante di diltiazem con alcune benzodiazepine (per esempio midazolam, triazolam) può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche e una diminuzione della clearance plasmatica di queste benzodiazepine. Anche se il meccanismo non è chiaro, sembra che il diltiazem inibisca l'isoforma CYP3A4 del citocromo P450, responsabile del metabolismo del midazolam e del triazolam. Questa interazione benzodiazepine/diltiazem può risultare in un aumento degli effetti avversi delle benzodiazepine.

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service- Drug Information 2002*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2002 (Plus Supplements), p. 1613.

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato in due sessioni su sei volontari sani, la somministrazione di una dose orale di diltiazem (60 mg) 120 minuti prima della somministrazione intravenosa di cocaina (0,2 mg/kg), diminuiva gli effetti della cocaina sulla temperatura epidermica ma non alterava altre risposte alla cocaina.

M.C. Rowbotham, W.D. Hooker, J. Mendelson, and R.T. Jones. *Cocaine-calcium channel antagonist interactions*. *Psychopharmacology* (1987) 93 : 152-154.

## Caratterizzazione analitica

Lo studio riporta lo sviluppo di un metodo in HPLC-MS per l'analisi del diltiazem e dei suoi metaboliti nel plasma umano, dopo una singola somministrazione (120 mg). Campioni di plasma (1 ml) sono stati sottoposti a procedura di estrazione in fase solida (cartucce C18) usando codeina come standard interno.

Gli estratti sono stati poi separati su una colonna C8 in fase inversa con fase mobile a gradiente lineare.

La rilevazione degli ioni è stata fatta con metodo di monitoraggio ionico selettivo seguito da ionizzazione chimica a pressione atmosferica. Il metodo permette l'identificazione e quantificazione del diltiazem e di suoi sei metaboliti.

Espen Molden, Grethe Helen Bøe, Hege Christensen, Leon Reubsæet. *High-performance liquid chromatography-mass spectrometry analysis of diltiazem and 11 of its phase I metabolites in human plasma*. *J Pharm Biomed Anal*. 2003 Sep 19;33(2):275-85.

La presenza di diltiazem come adulterante (10%) è stata riscontrata attraverso GC/MS in cinque reperti di cocaina, sequestrati nel 2004, negli Stati Uniti. La molecola eluiva dopo la cocaina, aveva picco base a 58, picco dello ione molecolare a 414 e altri ioni (m/z = 71, 121, e 150). Il confronto con dati di letteratura indicava che il prodotto presente come adulterante era il diltiazem.

*Cocaine containing diltiazem on the West Coast*. *DEA Microgram Bulletin*. VOL. XXXVIII, NO. 1; January 2005.

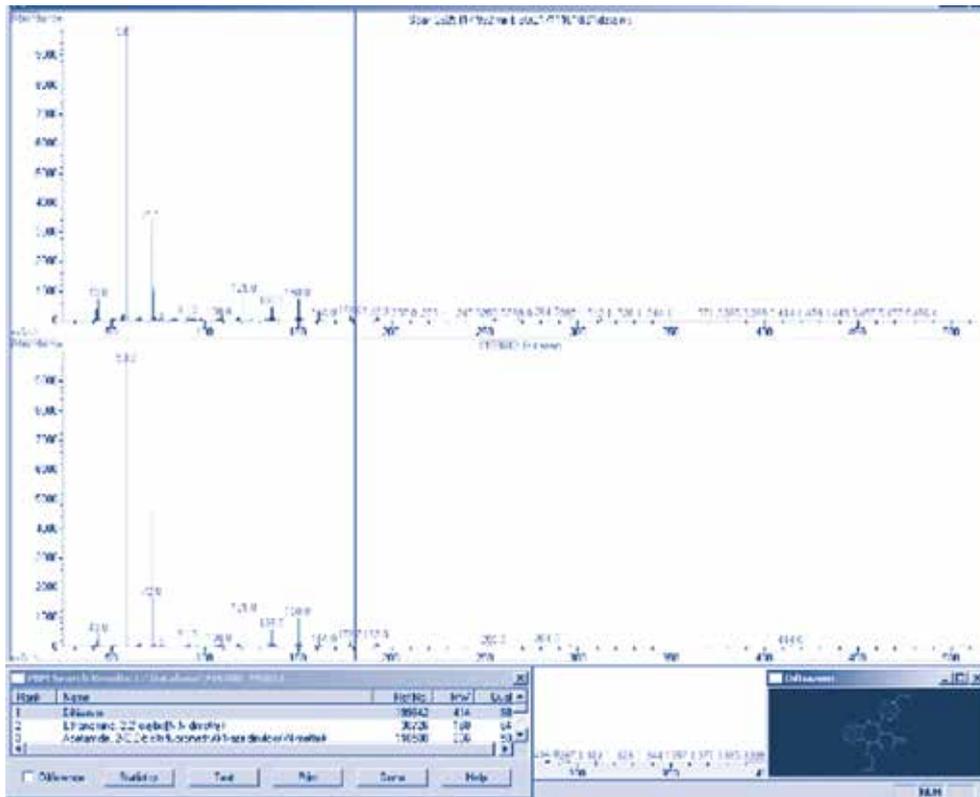
L'articolo che segue descrive la caratterizzazione di reperti di cocaina contenenti diltiazem e derivati.

In particolare è stato identificato il desacetildiltiazem, prodotto dalla deacetilazione del diltiazem, quando nella preparazione di campioni per l'analisi gascromatografica contenenti sodio bicarbonato, si usava metanolo. L'uso di cloroformio come solvente prima dell'iniezione in colonna non provocava la formazione di questo prodotto.

Casale JF, Orlando PM, Colley VL, Hays PA. *Identification of diltiazem impurities / artifacts during the analyses of illicit cocaine exhibits containing diltiazem*. *DEA Microgram Journal* 2008;6(3-4):90-103.

Il diltiazem in Italia è stato più volte in passato rilevato in sequestri di cocaina; nel 2010 è stato identificato come adulterante, in due reperti di cocaina sequestrati nell'area fiorentina ed analizzati in gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC/MS).

Di seguito si riportano gli spettri di massa della molecola:



Fonte: Laboratorio di Tossicologia Forense dell'Università di Firenze.

### Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.universaldrugstore.com/medications/diltiazem> (ultimo accesso 26 luglio 2013).

### Stato legale

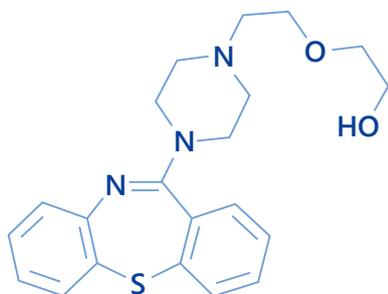
In Italia la molecola non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

# Quetiapina

## Nome

Quetiapina; (quetiapine)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{21}H_{25}N_3O_2S$

## Numero CAS

111974-69-7

## Nome IUPAC

2-[2-(4-benzo[b][1,4]benzothiazepin-6-yl)piperazin-1-yl]ethoxy]ethanol

## Altri nomi

2-[2-[4-(Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol; 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepine; ICI 204,636 Ketipinor; quetiapine; quetiapinum; ZM 204,636

Nome commerciale: Seroquel

## Peso molecolare

383.507 g/mol

## Aspetto

Solido bianco

## Informazioni generali

La quetiapina è il principio attivo di alcuni farmaci ad attività antipsicotica atipica impiegati per il trattamento di disturbi mentali, come il Seroquel commercializzato da AstraZeneca. In letteratura sono state pubblicate alcune testimonianze sull'uso improprio di quetiapina.

La quetiapina è un farmaco usato per il trattamento della schizofrenia e dei disturbi bipolari.

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

## Farmacologia e Tossicologia

L'esatto meccanismo d'azione della quetiapina non è stato ben definito, ma sembrerebbe coinvolgere i recettori serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> e i recettori dopaminergici D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Da sperimentazioni in vitro e in vivo la quetiapina sarebbe un debole antagonista dei recettori D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>.

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007., p. 2425. Da ToxNet, quetiapine.*

La quetiapina blocca i recettori adrenergici alfa-1 e alfa-2; il blocco dei recettori alfa-1 adrenergici potrebbe spiegare i casi occasionali di ipotensione ortostatica associate all'assunzione della sostanza. La quetiapina blocca anche i recettori dell'istamina H<sub>1</sub>, azione che potrebbe spiegare gli effetti sedativi associati alla sostanza. La quetiapina possiede scarsa o nessuna affinità per i recettori beta-adrenergici, GABAergici, benzodiazepinici e muscarinici.

McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007., p. 2425. Da ToxNet, quetiapine.*

La quetiapina è un antipsicotico di seconda generazione. Il meccanismo d'azione non è del tutto chiaro, tuttavia, secondo la teoria dopaminergica della schizofrenia, l'effetto antipsicotico potrebbe essere dovuto alla capacità della sostanza di ridurre la trasmissione dopaminergica nell'area mesolimbica. La quetiapina ha affinità per i recettori dopaminergici, serotoninergici, adrenergici e istaminici. La letteratura riporta le seguenti attività su diversi recettori:

antagonismo sui recettori dopaminergici D1 ( $K_i = 990\text{nM}$ ), D2 ( $K_i = 380\text{nM}$ ), D3; affinità per i recettori serotoninergici 5-HT1A ( $K_i = 390\text{nM}$ ), 5-HT2A ( $K_i = 640\text{nM}$ ), 5-HT2C; antagonismo sui recettori alfa adrenergici  $\alpha 1A$  ( $K_i = 22\text{nM}$ ) e  $\alpha 2A$  ( $K_i = 2900\text{nM}$ ); antagonismo sui recettori per l'istamina H1 ( $K_i = 6,9\text{nM}$ ).

Flavio Guzman. *Mechanism of Action of Quetiapine*. <http://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/quetiapine/mechanism-of-action/>; ultimo accesso, 8 febbraio 2013).

Un recente articolo riporta come negli ultimi anni l'uso della quetiapina, al di fuori dell'uso medico, sia aumentato con conseguente aumento di potenziali danni acuti per i consumatori. L'analisi di dati raccolti in Australia tra il 2001 e il 2010, ha evidenziato un'associazione dell'aumento degli interventi da parte delle ambulanze e della percentuale di prescrizione, rispettivamente ad un uso maggiore di quetiapina ed ad un'aumentata reperibilità sul mercato di questo farmaco antipsicotico rispetto a olanzapina e risperidone. Inoltre, l'associazione tra interventi delle ambulanze per uso di quetiapina e uso concomitante di eroina, di terapie sostitutive per gli oppioidi o di alcool sarebbe consistente con un uso improprio ed illegale di quetiapina.

Cherie Heilbronn, Belinda Lloyd, Paul McElwee, Alan Eade, Dan I. Lubman. *Trends in quetiapine use and non-fatal quetiapine-related ambulance attendances*. *Drug Alcohol Rev.* 2013 Jan 27. doi: 10.1111/dar.12028 <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1111%2Fdar.12028>

Recenti studi, hanno dimostrato come una overdose di quetiapina determini un rischio più alto, di ipotensione, depressione respiratoria, coma e morte, rispetto ad altri antipsicotici. I report ottenuti dopo sorveglianza post-commercializzazione, hanno evidenziato un aumento dell'accessibilità alla sostanza, venduta come ansiolitico e sedativo e al commercio attraverso il mercato illecito (soprattutto tra i detenuti). Per comprendere se l'uso illecito di quetiapina rappresenti o meno un problema effettivo, è stato realizzato uno studio di coorte che ha esaminato il numero di decessi associati all'assunzione di quetiapina partendo dall'analisi dei dati forniti dalla National Coronial Information System, in Australia tra il 2001 e il 2009. Per questo studio sono stati analizzati 224 casi, relativi a soggetti di età media pari a 43 anni (range 15-87). I risultati hanno mostrato che la percentuale più alta di decesso era legata alla tossicità da farmaco (114 casi, 51%), seguita da cause naturali (60 casi, 27%), cause esterne (31 casi, 14%) e cause sconosciute (19 casi, 8%). Circa il 20% dei casi non presentavano diagnosi psichiatrica, ponendo la questione se, in questi casi, la quetiapina fosse stata prescritta correttamente. Le malattie cardiovascolari sono state quelle comunemente riscontrate dopo le malattie mentali. Il range di concentrazioni di quetiapina rilevato variava tra 0.01 mg/L e 110 mg/L. La concentrazione mediana riscontrata nei casi di morte naturale era più bassa (0.25 mg/L) se comparata ai casi di morte correlata al farmaco (0.7 mg/L). Il farmaco maggiormente co-somministrato è risultato essere il diazepam (36% dei casi). In generale, l'uso improprio di quetiapina non sembra avere un ruolo significativo in questo studio ed è emerso che solo in pochi casi l'uso di quetiapina senza prescrizione medica e in coassunzione con altre sostanze, ha condotto al decesso.

Pilgrim JL, Drummer OH. *The toxicology and comorbidities of fatal cases involving quetiapine*. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013 Feb 9.

## Effetti

Gli effetti farmacologici e gli effetti collaterali correlati all'assunzione di quetiapina sono descritti estensivamente nei foglietti illustrativi dei farmaci che contengono tale molecola.

<http://www1.astrazeneca-us.com/pi/Seroquel.pdf>

Sulla rivista *American Journal of Psychiatry* nel 2004, in una lettera all'editore, è riportato un uso della quetiapina da parte di oltre il 30% di pazienti detenuti in un carcere della contea di Los Angeles, per via orale o per inalazione delle pasticche polverizzate. Gli effetti ricercati erano associati alle proprietà ansiolitiche e sedative della sostanza, ovvero come aiuto per dormire o per calmare gli effetti di altre sostanze di abuso, invece che per le proprietà antipsicotiche. I detenuti simulando problemi psicotici, avevano facile accesso alla prescrizione della sostanza rendendola appetibile anche sul mercato illegale tra detenuti ed ex detenuti una volta fuori dal carcere, ignorandone i possibili effetti collaterali quali diabete e malattie paralizzanti tipo Parkinson.

Joseph M. Pierre, M.D.; Igor Shnyder, M.D.; Donna A. et al. *Intranasal Quetiapine Abuse*. *Am J Psychiatry* 2004;161:1718-1718. 10.1176/appi.ajp.161.9.1718.

Uno studio del 2005, pubblicato sul *Journal of Clinical Psychiatry* riporta invece, risultati positivi nell'uso del farmaco per il trattamento della dipendenza da oppiacei, ma alcuni studiosi avanzano perplessità sulle possibili proprietà della sostanza di generare dipendenza.

Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA et al. *Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine*. *J Clin Psychiatry.* 2005 Oct;66(10):1285-8.; b) *The American Journal of Psychiatry*. *Quetiapine Addiction?* *Am J Psychiatry* 2007;164:174-174.

Alcuni risultati incoraggianti sulla capacità di ridurre i sintomi dell'astinenza da cocaina sono stati riportati in uno studio del 2008 sul *Journal of Clinical Psychopharmacology*, ma nei soggetti dello studio la sedazione è stata un effetto collaterale ricorrente, portando gli autori della ricerca a richiedere ulteriori studi per consolidare i risultati ottenuti.

Kennedy, Annette; Wood et al. *Quetiapine for the Treatment of Cocaine Dependence: An Open-Label Trial*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* April 2008 - Volume 28 - Issue 2 - pp 221-224.

Da una revisione della letteratura sono emersi 25 casi di abuso e dipendenza da quetiapina in pazienti psichiatrici.

Cubala WJ and Janusz Springer J. *Quetiapine abuse and dependence in psychiatric patients: a systematic review of 25 case reports in the literature*. *Journal of Substance Use*, Posted online on July 11, 2013. (doi:10.3109/14659891.2013.810309).

## Metabolismo

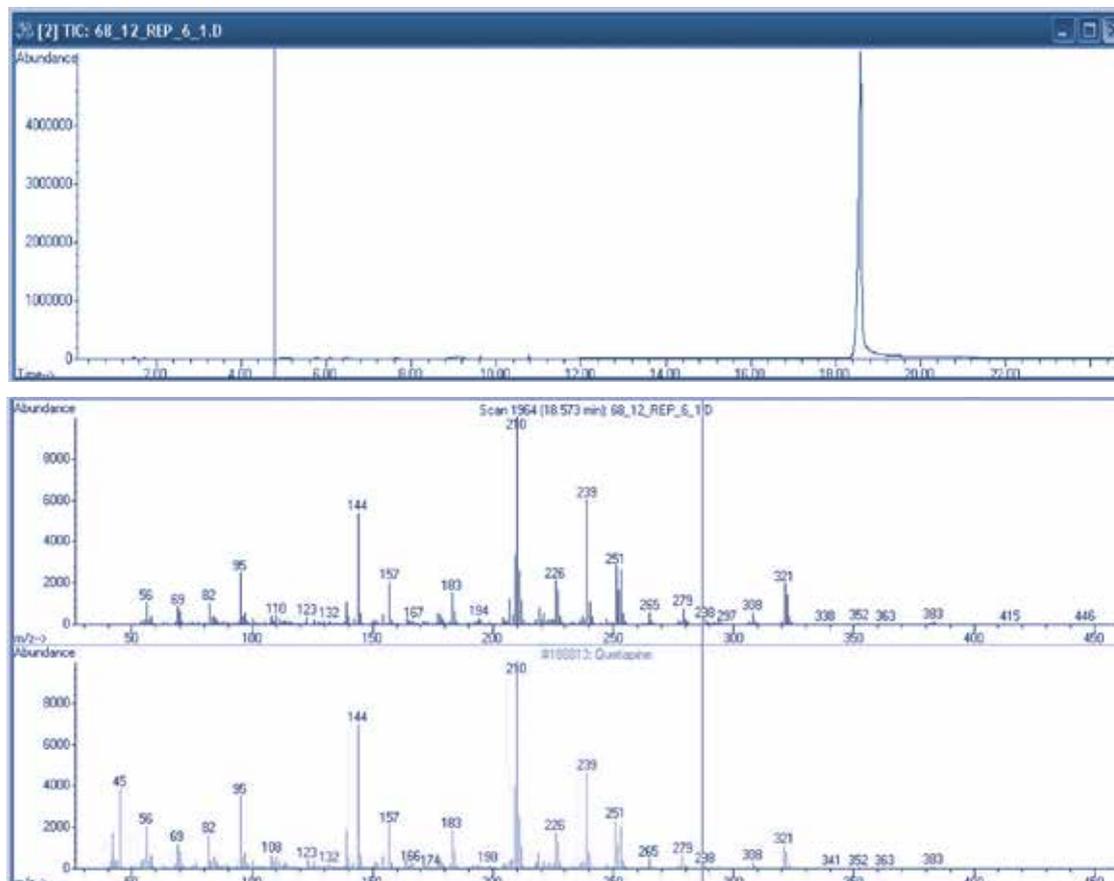
La quetiapina viene metabolizzata nel fegato dal citocromo P450: le reazioni catalizzate dall'isoenzima CYP3A4 rappresentano la via metabolica più importante. Il principale metabolita della quetiapina, la norquetiapina, farmacologicamente attivo, è ottenuto ed eliminato mediante reazioni catalizzate dal CYP3A4.

<http://www.pharmamedix.com/principiovoce.php?pa=Quetiapina&vo=Farmacocinetica>

## Caratterizzazione analitica

La quetiapina è stata identificata in reperti di sostanza solida compatta di colore bianco sequestrati nell'area di Genova e di Torino e che hanno dato luogo a falsi positivi al test cromatico preliminare per la cocaina.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa relativo al picco cromatografico evidenziato e riconoscimento in banca dati NIST08 del principio attivo quetiapina in uno dei reperti sequestrati nell'area di Genova (campione 1):



Fonte: Gabinetto Regionale di Polizia Scientifica di Genova - Ministero dell'Interno.

Un metodo in gascromatografia accoppiato alla spettrometria di massa tandem è stato applicato per la quantificazione della quetiapina in plasma di ratto. Il metodo secondo gli autori è adattabile all'analisi di plasma umano.

Nirogi R, Bhyrapuneni G, Kandikere V, Mudigonda K, Ajjala D, Mukkanti K. Sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantification of Quetiapine in plasma. *Biomed Chromatogr.* 2008 Oct;22(10):1043-55. doi: 10.1002/bmc.1012.

L'articolo descrive lo sviluppo e la validazione di un metodo in LC-MS/MS per la determinazione della quetiapina e di 4 suoi metaboliti (N-desalchil norquetiapina, 7-idrossi, 7-idrossi N-desalchil e il derivato solfossido), in plasma umano.

Davis PC, Bravo O, Gehrke M, Azumaya CT. Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of quetiapine and four related metabolites in human plasma. *J Pharm Biomed Anal.* 2010 Apr 6;51(5):1113-9. doi: 10.1016/j.jpba.2009.11.018. Epub 2009 Nov 24.

Dopo somministrazione di una dose orale, la quetiapina viene rapidamente ed estensivamente metabolizzata nel fegato, con conseguente basse concentrazioni rilevabili nel plasma. E' dunque necessario l'uso di un metodo analitico molto sensibile per la sua identificazione.

L'articolo descrive un metodo in LC-ESI-MS-MS combinato ad un metodo di estrazione liquido-liquido per la determinazione delle concentrazioni di quetiapina nel plasma umano e in microsomi di fegato umano. Il metodo è stato usato per studiare il metabolismo della molecola che è risultata essere metabolizzata dal citocromo P450, in particolare dalle isoforme CYP 3A4 e CYP 2D6 e meno estensivamente anche dalle isoforme CYP 3A7, CYP 3A5 e CYP 2C19.

Lin SN, Chang Y, Moody DE, Foltz RL. A liquid chromatographic-electrospray-tandem mass spectrometric method for quantitation of quetiapine in human plasma and liver microsomes: application to study in vitro metabolism. *J Anal Toxicol.* 2004 Sep;28(6):443-8.

Viene indicato un possibile protocollo di analisi per l'identificazione della quetiapina (QTP), della clozapina (CLZ), olanzapina (OLZ) e il risperidone (RIP) in campioni di plasma umano via HPLC-MS/ESI. Tale caratterizzazione analitica potrebbe essere utile per screening terapeutici o per lo studio della farmacocinetica dei 4 farmaci.

Zhou Z, Li X, Li K, Xie Z, Cheng Z, Peng W, Wang F, Zhu R, Li H. Simultaneous determination of clozapine, olanzapine, risperidone and quetiapine in plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004 Apr 5;802(2):257-62.

È stato sviluppato un metodo in LC-MS/MS per la quantificazione della quetiapina in campioni di plasma umani trattati con Na2EDTA e con clozapina (CLO) come standard interno. I campioni sono stati estratti tramite fase solida (SPE). Il metodo è stato validato per un range di concentrazioni di quetiapina pari a 1.0-382.2 ng/mL.

*Barrett B, Holcapek M, Huclová J, Borek-Dohalský V, Fejt P, Nemeč B, Jelínek I. Validated HPLC-MS/MS method for determination of quetiapine in human plasma. J Pharm Biomed Anal. 2007 Jun 28;44(2):498-505. Epub 2007 Apr 4.*

La quetiapina è entrata in commercio negli Stati Uniti a partire dal 1997. Questa molecola appartiene alla categoria dei derivati delle dibenzotiazepine. Il lavoro riporta l'identificazione, da parte del The Los Angeles County Department of Coroner Toxicology Laboratory, della quetiapina in sette casi analizzati post-mortem (4 per suicidio, 2 per incidente, 1 per cause naturali; di questi casi, cinque sono riportati essere deceduti per intossicazione da mix di sostanze) e la distribuzione tissutale della sostanza. L'analisi descritta prevede una estrazione dei campioni biologici con n-butilcloruro e successivamente l'identificazione e quantificazione gas-cromatografica con detector azoto-fosforo (NPD). Il saggio ha mostrato una linearità compresa tra 0.10 e 3 mg/L con un limite di quantificazione a 0.10 mg/L. Successivamente, la conferma della presenza di quetiapina è stata ottenuta tramite GC-MS, utilizzando standard analitico. Lo spettro di massa della quetiapina ottenuto da campioni di sangue post-mortem, ha mostrato un picco base a m/z pari a 210 e altri picchi significativi a m/z pari a 239, 253, 321 e 144. Lo spettro di massa del principale metabolita della quetiapina, presentava picchi significativi a m/z pari a 227, 210, 209, 239, and 251. Infine, sono stati osservati anche i metaboliti secondari con picchi significativi in corrispondenza a valori di m/z pari a 210, 239, 209, 251, e 226 e 210, 209, 239, 251, and 322. I risultati hanno mostrato la seguente distribuzione di quetiapina: sangue cardiaco (+ <) 0.10-49 mg/L (7 casi); sangue femorale + < 0.10-1.4 mg/L (5 casi); fegato + < 0.10-112 mg/kg (5 casi); milza 4.0 mg/kg (1 caso); urina 0-3.0 mg/L (2 casi); bile 0.60-7.5 mg/L (3 casi); e contenuto gastrico + < 0.01-18 mg total (5 casi). Il valore elevato ottenuto a livello epatico potrebbe essere dovuto all'attività metabolica del fegato oppure essere connesso ad altre possibili cause come la diffusione gastrica e la ridistribuzione a livello epatico.

*Anderson DT, Fritz KL. Quetiapine (Seroquel) concentrations in seven postmortem cases. J Anal Toxicol. 2000 May-Jun;24(4):300-4.*

A causa del metabolismo a livello epatico della quetiapina e della scarsa escrezione della molecola integra (< 1%), le analisi tossicologiche di screening sulle urine, possono essere oggetto di falsi negativi. Lo studio riporta l'identificazione di un nuovo metabolita della quetiapina, l'N-desalchilquetiapina, che potrebbe essere usato come marker indicativo della presenza di quetiapina nelle urine, usando uno screening in GC-MS. La presenza di quetiapina è stata dimostrata anche tramite analisi HPLC da campioni di plasma.

*Vasil N. Atanasov, Kamen P. Kanev, Mariana Io. Mitewa. Detection and identification of atypical quetiapine metabolite in urine. Central European Journal of Medicine. September 2008, Volume 3, Issue 3, pp 327-331.*

#### Disponibile in dvd

Cromatogramma e spettro di massa e riconoscimento in banca dati NIST08 del principio attivo quetiapina in un reperto sequestrato nell'area di Genova (Fonte: Gabinetto Regionale di Polizia Scientifica di Genova - Ministero dell'Interno).

Cromatogramma e spettro di massa (ottenuti in GC-MS) e riconoscimento da libreria del principio attivo quetiapina in un reperto sequestrato nell'area di Torino (Fonte: Gabinetto Interregionale di Polizia Scientifica di Torino - Ministero dell'Interno).

### Informazioni da Internet

Su un sito di informazioni sulle sostanze psicoattive, un utente riporta il dosaggio e la via di assunzione della quetiapina (25 mg per via orale), prescritta dal medico per far fronte ad uno stato depressivo e ad uno stato psicotico con pensieri suicidari. L'utente descrive "sogni estremamente vividi" e sonnolenza in seguito ad assunzione di Seroquel ed aggiunge che non consiglierebbe l'uso ricreazionale di questa sostanza (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=66285>, ultimo accesso 27 agosto 2013).

### Stato legale

La molecola quetiapina, in Italia, non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

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

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



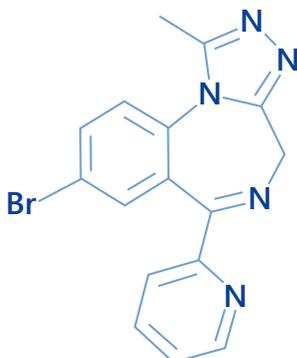
Figura 1: Immagine di un reperto contrassegnato con le sigle 6(1), 6(2), 6(3), costituito da sostanza solida compatta di colore bianco, sequestrato dalla Squadra Mobile di Genova, IV Sezione - Contrasto Crimine Diffuso, e risultato contenere quetiapina (Fonte: Ministero dell'Interno, Dipartimento della Pubblica Sicurezza Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato - Servizio Polizia Scientifica - Gabinetto Regionale per la Liguria - Genova) (Prot. EWS 263/13 del 30/04/2013).

# Pirazolam

## Nome

Pirazolam; (Pyrazolam)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{16}H_{12}BrN_5$

## Numero CAS

Non disponibile

## Nome IUPAC

8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine

## Altri nomi

1-methyl[1,2,4]triazolo-6-(2-pyridinyl)-8-bromo-1,4-benzodiazepine

## Peso molecolare

354.205 g/mol

## Aspetto

Riscontrato in compresse

## Informazioni generali

Il pirazolam è una benzodiazepina strutturalmente analoga ad alprazolam, dalla quale differisce per la presenza del bromo al posto del cloro e di una 2-piridina al posto del fenile.

*EMCDDA, EDND database, Pirazolam. 2013*

Da uno studio del 1979, la sintesi del pirazolam è possibile partendo dall'intermedio 7-bromo-5-(2-piridil)-2-idrazino-3H-1,4-benzodiazepina.

*Jackson B. Hestor Jr., Philip Von Voigtlander. 6-Aryl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines'. Influence of 1-Substitution on Pharmacological Activity. Journal of Medicinal Chemistry, 1979, Vol. 22, No. 11.*

## Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia del pirazolam.

## Effetti

Dopo assunzione orale di 0,5 mg di pirazolam in un soggetto volontario, non sono stati osservati effetti fisici o mentali.

*Moosmann B., Hutter M., Huppertz L. M., Ferlaine S., Redlingshofer L., Auwarter V. Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine. Forensic Toxicol. 2013. DOI 10.1007/s11419-013-0187-4.*

## Metabolismo

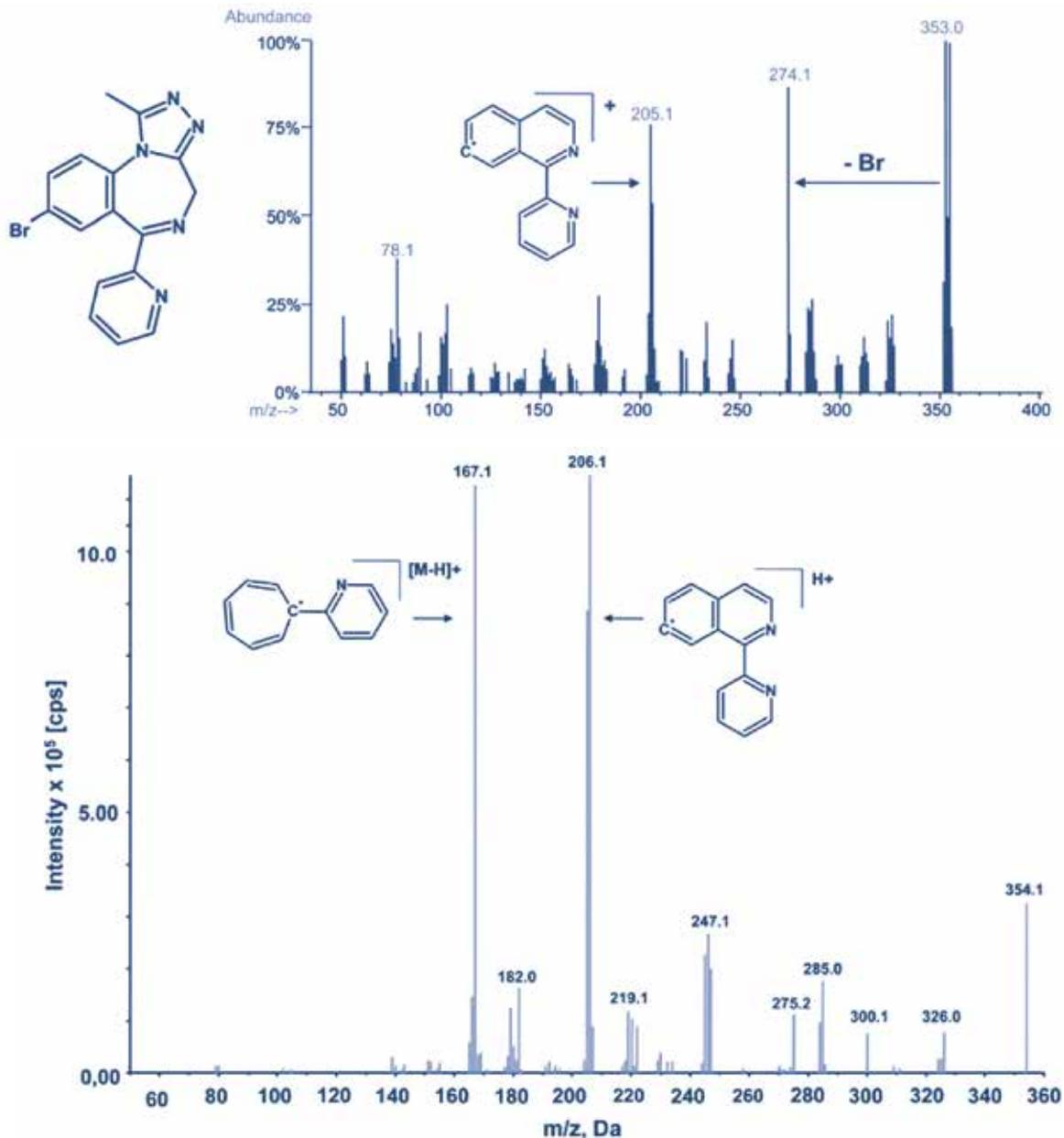
Dopo assunzione orale di 0,5 mg di pirazolam, è stata misurata una emivita pari a circa 17 ore. Non sono stati identificati metaboliti rilevabili nei campioni biologici. La molecola è rilevabile fino a 50 ore nel siero. Viene escreta inalterata nelle urine ed è rilevabile fino a 6 giorni dopo assunzione orale.

Moosmann B., Hutter M., Huppertz L. M., Ferlino S., Redlingshofer L., Auwarter V. Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine. *Forensic Toxicol.* 2013. DOI 10.1007/s11419-013-0187-4.

## Caratterizzazione analitica

Descritta la caratterizzazione analitica della molecola pirazolam mediante GC-EI-MS, LC-MS-MS, LC-Q-TOF-MS e NMR. Sono stati misurati i seguenti valori di m/z (intensità relativa %): 353 (100), 355 (99), 274 (85), e 205.

Di seguito viene riportato lo spettro di massa, ottenuto in GC-EI-MS, e lo spettro EPI (Enhanced product ion) con le frammentazioni proposte:



Fonte: Moosmann B., Hutter M., Huppertz L. M., Ferlino S., Redlingshofer L., Auwarter V. Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine. *Forensic Toxicol.* 2013. DOI 10.1007/s11419-013-0187-4.

Disponibile in dvd

Spettro GC-MS e LC-MSMS della molecola pirazolam (Fonte: Punto Focale Finlandese).

### Informazioni da Internet

Presso un forum di consumatori, vengono riportate informazioni sulla farmacologia del pirazolam, per le quali tuttavia non vengono riportate fonti scientificamente accreditate. Il pirazolam in questo forum viene descritto come derivato benzodiazepinico idrosolubile con elevata affinità quale modulatore allosterico positivo dei recettori GABA e con una durata d'azione moderata (circa 6 ore). Viene riportato essere utilizzato principalmente come ansiolitico essendo maggiormente selettivo per i sottotipi recettoriali  $\alpha 2$  e  $\alpha 3$  rispetto alla maggior parte delle benzodiazepine. A dosi normali (tuttavia non indicate, ndr) causa meno atassia e sedazione rispetto ad agenti simili. Inoltre viene riportato che non produrrebbe metaboliti attivi. Vengono infine riportati i valori di binding sul GABA come segue:  $\alpha 1$   $3,84 \pm 0,25$ ;  $\alpha 2$   $1,31 \pm 0,19$ ;  $\alpha 3$   $1,48 \pm 0,21$ ;  $\alpha 5$   $3,72 \pm 0,32$  (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=190434>; <http://thetripreport.com/site/news/pyrazolam-legal-benzo-review/>; ultimo accesso 19 agosto 2013).

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://chemicalwire.com/research-chemicals/pyrazolam.html> (ultimo accesso, 19 agosto 2013), dove viene venduta a 7,99 £ UK per 5 unità da 0,5 mg ognuna, a 50 £ UK per 100 unità da 0,5 mg ognuna, fino a 4.500 UK£ per 25.000 unità da 0,5 mg. Viene anche riportato che la molecola avrebbe una potenza circa 12 volte superiore al diazepam.

### Stato legale

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

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

EMCDDA, EDND database, Pyrazolam 2013.

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



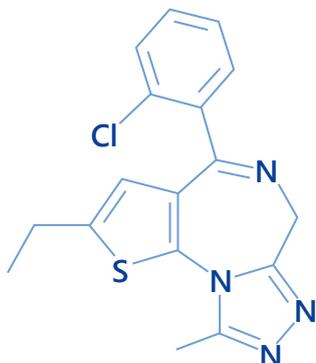
Figura 1: Immagine della bustina contenente le compresse sequestrate dall'Agenzia delle Dogane finlandese riportante il nome della molecola sull'etichetta, in cui è stata riscontrata la molecola Pirazolam (Fonte: Punto Focale Finlandese) (Comunicazione OEDT 25, Prot. EWS 252/13 dello 07/01/2013).

# Etizolam

## Nome

Etizolam

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{17}H_{15}ClN_4S$

## Numero CAS

40054-69-1

## Nome IUPAC

4-(2-chlorophenyl)-2-ethyl-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine

## Altri nomi

AHR 3219; Y-7131; 4-(o-Chlorophenyl)-2-ethyl-9-methyl-6H-thieno(3,2-f)-s-triazolo(4,3-a)(1,4)diazepine

Nomi commerciali: Etilaam, Etizola, Sedekopan, Pasaden, Depas.

## Peso molecolare

342.846 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

## Informazioni generali

L'etizolam appartiene alla famiglia delle tienodiazepine, in cui l'anello della diazepina è fuso ad un anello tiofene (invece che ad un benzene). Il Brotizolam, tienodiazepina strutturalmente simile all'etizolam, dalla quale differisce per la presenza di un atomo di bromo al posto dell'etile in posizione 2 dell'anello tiofene è inclusa nella tabella IV della Convenzione delle Nazioni Unite del 1971.

EMCDDA, EDND database, Etizolam. 2013.

Le benzodiazepine sono farmaci che potenzialmente inducono dipendenza sia fisica che psicologica, dipendenze che possono svilupparsi dopo anni, ma anche dopo poche settimane di uso regolare o ripetuto.

Authier N, Balyssac D, Sautereau M, Zangarelli A, Courty P, Somogyi AA, Vennat B, Llorca PM, Eschalièr A. (2009) Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome. *Ann Pharm Fr.* 67(6), 408-13.

## Farmacologia e Tossicologia

Le benzodiazepine sono fra i farmaci più prescritti nel mondo per l'efficacia come ipnotici, ansiolitici, anticonvulsivanti e miorilassanti. L'etizolam è una tienodiazepina a breve durata d'azione, è commercializzato in alcuni Paesi (Italia compresa) dove viene utilizzata per il trattamento dei disturbi d'ansia e insonnia. Sono stati documentati sindromi di astinenza da etizolam.

EMCDDA, EDND database, Etizolam. 2013.

In uno studio sugli effetti dei composti benzodiazepinici e non benzodiazepinici sulla corrente di ioni cloro (Cl<sup>-</sup>), indotta dall'acido gamma-aminobutirrico (GABA) su neuroni di rana, è emerso che l'etizolam è un agonista puro del recettore delle benzodiazepine.

Yakushiji T, Fukuda T, Oyama Y, Akaike N (November 1989). Effects of benzodiazepines and non-benzodiazepine compounds on the GABA-induced response in frog isolated sensory neurones.

Le benzodiazepine, etizolam compreso, agiscono sullo stesso sistema recettoriale, e gli effetti clinico-tossicologici sono simili e riproducibili: essi dipendono da numerosi fattori, quali la concentrazione del farmaco e dei suoi metaboliti attivi in forma libera nel sistema nervoso centrale (sono possibili ampie variazioni individuali).

Effetti collaterali e indesiderati possono presentarsi a dosi terapeutiche: i più comuni sono a carico del SNC e sono rappresentati da deficit di memoria, sonnolenza, vertigini con possibile incoordinazione motoria, atassia e disartria, confusione mentale e ritardo del tempo di reazione; tali effetti sono più marcati nei soggetti anziani e sono reversibili.

Le benzodiazepine hanno un indice terapeutico molto favorevole, ed effetti tossici significativi sono in genere correlati all'uso di dosi molto elevate. Nelle intossicazioni pure non vi è correlazione tra dose assunta e grado di insufficienza cerebrale, e i casi letali da sovradosaggio di sole BDZ sono rarissimi: una significativa depressione respiratoria, ad esempio, è rara anche per dosi 50-100 volte superiori a quelle terapeutiche (con variabili individuali e in base alla molecola di benzodiazepina).

L'intossicazione acuta da BDZ configura una sindrome tipica, caratterizzata cioè da un insieme di segni e sintomi che ne permettono la diagnosi o il sospetto diagnostico: insufficienza cerebrale di vario grado (letargia, eloquio impastato, coma) poco correlata al livello di insufficienza respiratoria, atassia, ipotonia muscolare estrema, ipo-areflessia osteo-tendinea, riflesso oculo-vestibolare conservato, miosi o pupille di media ampiezza, frequenza cardiaca normale senza alterazioni elettrocardiografiche. Può essere presente ipotermia, mentre l'arresto respiratorio è raro.

La diagnosi è clinica: analiticamente l'etizolam è facilmente identificabile, ma i comuni test urinari disponibili in urgenza possono fornire falsi negativi.

*Kurisasi E, Hayashida M, Nihira M, Ohno Y, Mashiko H, Okano T, Niwa S, Hiraiwa K. Diagnostic performance of Triage for benzodiazepines: urine analysis of the dose of therapeutic cases. J Anal Toxicol. 2005 Sep;29(6):539-43.*

## Effetti

In letteratura vengono riportati, tra gli effetti collaterali correlati ad un uso prolungato di Etizolam, blefarospasmo (chiusura persistente e involontaria delle palpebre) e lesioni cutanee.

*a) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J. Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm". J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2004. 75: 506-7. doi:10.1136/jnnp.2003.019869. PMC 1738986. PMID 14966178;*

*b) Kuroda K, Yabunami H, Hisanaga Y. Etizolam-induced superficial erythema annulare centrifugum. Clin. Exp. Dermatol. 2002. 27: 34-6. doi:10.1046/j.0307-6938.2001.00943.x. PMID 11952667.*

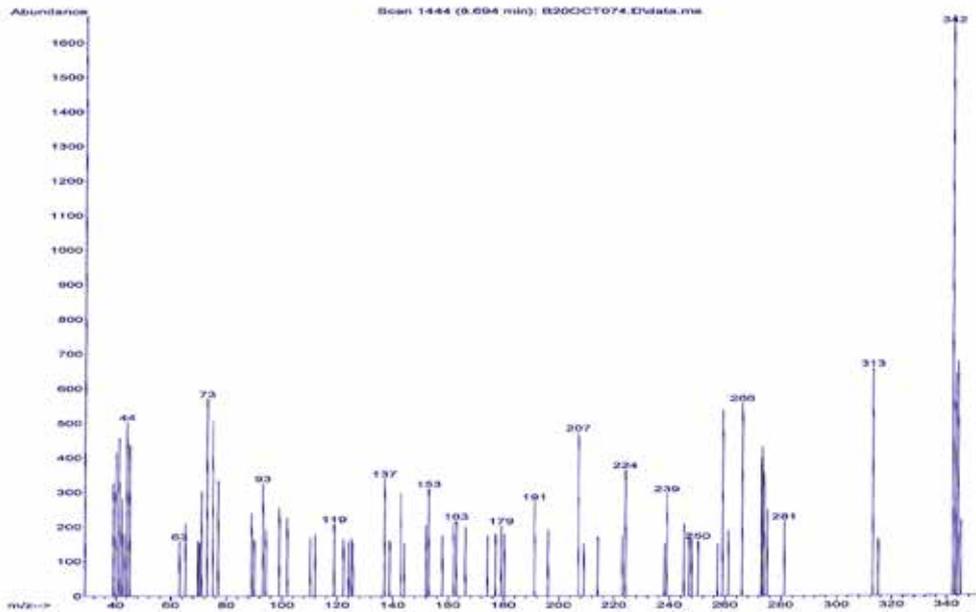
## Metabolismo

La farmacocinetica dell'etizolam è stata studiata dopo somministrazioni terapeutiche di dosi orali singole e multiple (comprese di 0,5 mg) (0.5 mg b.d per 1 settimana) in volontari sani. Il profilo cinetico della monodose di etizolam suggerisce che l'assorbimento dopo somministrazione orale è rapido con concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) raggiunta entro 0,5-2 ore in tutti i soggetti. L'emivita media di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) è di 3,4 ore. Coerentemente con questo, lo stato stazionario viene rapidamente raggiunto e l'accumulo è estremamente limitato. I valori delle concentrazioni plasmatiche medie (C<sub>p</sub>) non differiscono significativamente da quelli misurati effettivamente allo stato stazionario, suggerendo che la cinetica di etizolam a dosi terapeutiche sia lineare. Allo stato stazionario le concentrazioni plasmatiche del principale metabolita, l'alfa-idrossietizolam, sono più elevate e scompaiono più lentamente (media t<sub>1/2</sub> 8.2 ore) di quelle del composto originario. Dal momento che negli animali il metabolita mostra quasi la stessa potenza d'azione farmacologica dell'etizolam, esso può contribuire in modo significativo agli effetti clinici del composto originario. In base alle caratteristiche cinetiche del farmaco e del suo metabolita, l'etizolam può essere considerato come una benzodiazepina a breve durata d'azione.

*Fracasso C, Confalonieri S, Garattini S, Caccia S. (1991) Single and multiple dose pharmacokinetics of etizolam in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 40(2), 181-5.*

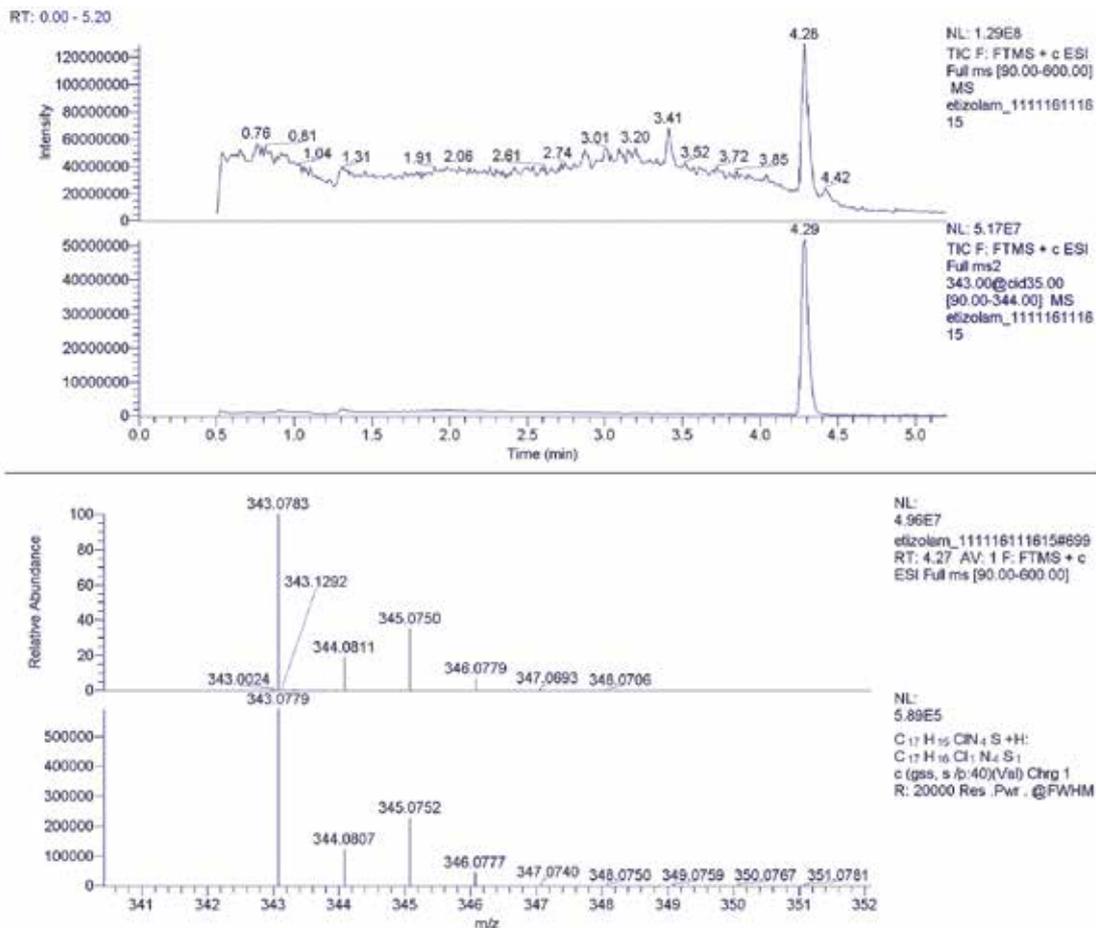
## Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato lo spettro di massa della molecola etizolam:

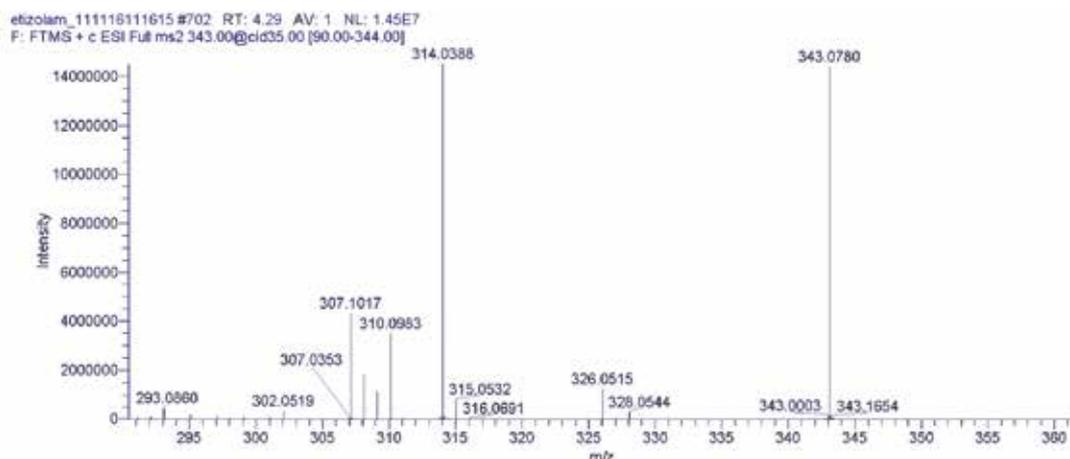


Fonte: Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito viene riportato lo spettro con i dati HRAM LCMS/LCMS2 forniti da HFL Sport Science UK per l'etizolam:



Fonte: HFL Sport Science, UK.



Fonte: HFL Sport Science, UK.

Uno studio riporta la messa a punto di un metodo analitico per l'identificazione di etizolam e dei suoi principali metaboliti ( $\alpha$ -hydroxyetizolam e 8-hydroxyetizolam) nel sangue intero, per studiare il caso di due decessi correlati a questa benzodiazepina. Il metodo sviluppato prevedeva l'estrazione in fase solida, derivatizzazione con TMS e analisi in gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa tandem (GC-MS/MS). La separazione di etizolam, dei TMS-derivati di  $\alpha$ -hydroxyetizolam e 8-hydroxyetizolam e fludiazepam come standard interno è stata effettuata in circa 17 min. La precisione inter-day valutata alla concentrazione di 50 ng/mL per l'etizolam, l' $\alpha$ -hydroxyetizolam e l'8-hydroxyetizolam era pari a, rispettivamente, 8,6, 6,4 e 8,0%. La linearità è di 5-50 ng/mL. Il metodo è risultato soddisfacente per scopi clinici e forensi ed è stato applicato a due casi di decesso per cause non naturali in cui si sospettava assunzione di etizolam. In entrambe i casi, il metodo ha permesso l'identificazione di etizolam e dei suoi due metaboliti.

Nakamae T, Shinozuka T, Sasaki C, et al. (2008) Case report: Etizolam and its major metabolites in two unnatural death cases. *Forensic Sci. Int.* 182 (1-3), e1-6.

## Informazioni da Internet

L'uso non medico di etizolam viene descritto in alcuni forum di consumatori di sostanze psicoattive ([http://www.erowid.org/experiences/subs/exp\\_Etizolam.shtml](http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_Etizolam.shtml); <http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=117000>; ultimo accesso, 2 settembre 2013). In un sito di informazioni italiano, alla pagina descrittiva dell'etizolam, un utente riporta un commento nel quale riferisce di aver usato etizolam come antidepressivo e di aver avuto problemi di dipendenza dal farmaco (<http://www.aipsimed.org/etizolam/>, ultimo accesso 2 settembre 2013).

## Stato legale

In Italia la molecola etizolam risulta inclusa nella Tabella II Sezione B del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta posta sotto controllo in Danimarca. Non è posta sotto controllo nel Regno Unito  
EMCDDA, EDND database, Etizolam. 2013.

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



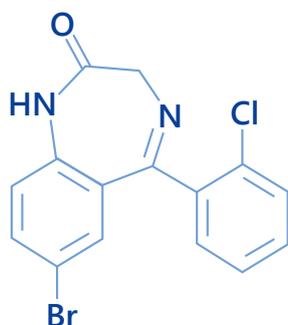
Figura 1: Immagine della bustina contenente le compresse sequestrate dalla polizia norvegese a Vegarshei nel settembre 2011, nelle quali è stata riscontrata la molecola Etizolam (Fonte: Punto Focale Norvegese, 2013).

# Fenazepam

## Nome

Fenazepam; (Phenazepam)

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{15}H_{10}BrClN_2O$

## Numero CAS

51753-57-2

## Nome IUPAC

7-bromo-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one

## Altri nomi

7-bromo-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one; Phenazepam; PNZ

## Peso molecolare

349.609 g/mol

## Aspetto

Polvere incolore

## Informazioni generali

Il fenazepam è una benzodiazepina sviluppata negli anni '70 per il trattamento dell'epilessia, della sindrome di astinenza alcolica, dell'insonnia e dell'ansia. Attualmente è prescritta solo in Russia e in alcuni Stati dell'ex Unione Sovietica. È una molecola che non rientra nella lista delle sostanze poste sotto controllo secondo le Convenzioni ONU.

*EMCDDA, EDND database, Phenazepam. 2013.*

Sul sito dell'Osservatorio Europeo viene riportato che in data 18 agosto 2011, l'EMA ha trasmesso un'informazione in merito a due casi correlati all'assunzione di fenazepam. Nel primo caso gli effetti riportati sono state allucinazioni. Nel secondo, invece, gli effetti sono stati: depressione respiratoria, asma, mal di testa e tossicità a vari agenti.

*EMCDDA, EDND database, Phenazepam. 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

Il fenazepam ha struttura chimica, azione terapeutica e farmacocinetica analoghe a quelle del lorazepam, un'altra benzodiazepina. Le dosi terapeutiche per il trattamento dell'ansia sono nel range di 0.5 – 2.0 mg, che corrispondono ad una concentrazione plasmatica di 0.020 – 0.060 mg/L. Il C<sub>max</sub> nel plasma si osserva dopo circa 4 ore in seguito a somministrazione orale di fenazepam. Il tempo di dimezzamento della sostanza è di circa 60 ore, quindi piuttosto lungo.

*Lars Wilhelm, Stefan Jenckel, Pirkko Kriikku, Janne Rintatalo, Jukka Hurme, Jan Kramer. Phenazepam - a new drug of abuse in Finland – findings from apprehended drivers. Toxicchem Krimtech 2011;78 (Special Issue):302 (e riferimenti bibliografici in esso contenuti). <http://www.gtfc.org/cms/images/stories/media/tb/tb2011/wilhelm.pdf>*

In uno studio in vitro viene riportato che il fenazepam e il suo metabolita idrossilato agiscono da modulatori positivi dei recettori GABA A, azione primaria responsabile degli effetti gabaergici di dosi terapeutiche di fenazepam.

*Kopanitsa, Maksim V.; Zhuk, Olga V.; Zinkovsky, Volodymyr G.; Krishtal, Oleg A. Naunyn-Schmiedeberg's. Modulation of GABAA receptor-mediated currents by phenazepam and its metabolites. Archives of Pharmacology (2001), 364(1), 1-8.*

L'uso illecito di fenazepam è stato riportato da Svezia, Finlandia e Stati Uniti. Tre soggetti in Inghilterra e 6 in Scozia nel 2010 sono stati ricoverati in ospedale per overdose da fenazepam. Questi casi, congiuntamente ad un aumento dei sequestri della sostanza, hanno indotto gli autori dell'articolo ad effettuare uno screening di campioni biologici post mortem nei loro laboratori di tossicologia forense a Dundee, a partire dalla fine del gennaio 2011. Sono stati così identificati 9 casi di positività al fenazepam in campioni di sangue post mortem di soggetti di età compresa tra i 31-45 anni con precedente storia di abuso di droghe. Gli autori sostengono che questi risultati indicano un aumento dell'abuso di fenazepam nel Regno Unito anche a causa della facilità di acquisto attraverso Internet e il suo carattere di legalità rispetto ad altre benzodiazepine o altre designer drug poste sotto controllo.

*Peter D Maskell, Giorgia De Paoli, L Nitin Seetohul, Derrick J Pounder. Phenazepam is currently being misused in the UK. BMJ 2011;343:d4207 doi: 10.1136/bmj.d4207 (e riferimenti bibliografici in esso contenuti).*

Viene riportato un caso di tossicità acuta in un soggetto di 42 anni, trovato morto in seguito all'ingestione di fenazepam e di un the ai semi di papavero. Dalle analisi del sangue post mortem è risultata la presenza di fenazepam, morfina, codeina e tebaina a concentrazioni rispettivamente pari a 386, 116, 85 e 72 µg/L.

*K. Bailey, L. Richards-Waugh, D. Clay et al. Fatality involving the ingestion of phenazepam and poppy seed tea. Journal of Analytical Toxicology, Vol. 34, October 2010.*

Un articolo riporta i risultati di una ricerca sull'uso improprio di fenazepam nel Regno Unito. Vengono riportati 9 decessi con identificazione del fenazepam in campioni biologici post mortem, pur se non direttamente correlato al decesso, e due decessi registrati nel 2011 per i quali il fenazepam era direttamente correlato alla causa di morte.

*Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH. Phenazepam abuse in the UK: an emerging problem causing serious adverse health problems, including death. Hum Psychopharmacol. 2012 May;27(3):254-61. doi: 10.1002/hup.2222. Epub 2012 Mar 9.*

## Effetti

Gli effetti del fenazepam, come per altre benzodiazepine, sono amplificati se la sostanza viene assunta in combinazione con alcol o altri neurodepressori. In casi estremi conduce a insufficienza respiratoria e al coma. La sostanza è stata identificata in Nuova Zelanda in preparati denominati "Kronic Pineapple Express" venduti come cannabis sintetica. Il documento riporta il ritiro dal commercio di questo preparato a causa dell'identificazione in esso del fenazepam, descritto nel documento stesso come sostanza molto potente, di lunga durata d'azione e oggetto d'abuso in molti paesi.

*Beehive.govt.nz. The official website of the New Zealand Government. Dunne: Health Ministry to recall Kronic brand. 30 June 2011. <http://feeds.beehive.govt.nz/release/dunne-health-ministry-recall-kronic-brand>*

Descritto il caso di un soggetto ricoverato presso un pronto soccorso del Regno Unito per stato confusionale e disorientamento in seguito all'assunzione di tre diverse "legal high" in polvere. La sintomatologia è perdurata per circa 60 ore e gli esami tossicologici hanno rilevato presenza di fenazepam (0.49 mg/L) nel siero.

*Dargan PI, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Wood DM. First reported case in the UK of acute prolonged neuropsychiatric toxicity associated with analytically confirmed recreational use of phenazepam. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Mar;69(3):361-3. doi: 10.1007/s00228-012-1361-z. Epub 2012 Jul 29.*

In 11 casi di guida sotto l'effetto di sostanze psicoattive in Georgia (USA), correlate all'assunzione di fenazepam, gli effetti registrati erano sintomatici di una depressione del sistema nervoso centrale con parole biascicate, sonnolenza, confusione. Per 5 dei soggetti era stato identificato solo il fenazepam nei campioni biologici.

*Stephenson JB, Golz DE, Brasher MJ. Phenazepam and its effects on driving. J Anal Toxicol. 2013 Jan-Feb;37(1):25-9. doi: 10.1093/jat/bks080. Epub 2012 Oct 16.*

## Metabolismo

Il fenazepam sembrerebbe seguire analogia via metabolica seguita da altre benzodiazepine, con la formazione di un prodotto idrossilato, un derivato 5-bromo-(2-clorofenil)-2-aminobenzofenone (ABPH) e un altro metabolita 6-bromo-(2-clorofenil)chinazolin-2-one (QNZ). Potrebbero inoltre formarsi i glucuronidi di alcuni dei metaboliti, come rilevato in studi sul ratto.

*Maskell PD, De Paoli G, Nitin Seetohul L, Pounder DJ. Phenazepam: the drug that came in from the cold. J Forensic Leg Med. 2012 Apr;19(3):122-5. doi: 10.1016/j.jflm.2011.12.014. Epub 2012 Jan 15.*

## Caratterizzazione analitica

Lo studio riporta l'identificazione del fenazepam nel siero o nel plasma di soggetti sottoposti a controllo (Finlandia, 2010) per sospetta guida in stato di ebbrezza o sotto l'effetto di droghe.

Le analisi sono state effettuate per LC-MS/MS utilizzando diazepam-D5 come standard interno. Su 2416 controlli, 83 campioni erano risultati positivi al fenazepam e i dati hanno evidenziato un aumento dell'uso illecito di questa sostanza nel 2010 in Finlandia.

*Lars Wilhelm, Stefan Jenckel, Pirkko Kriikku, Janne Rintatalo, Jukka Hurme, Jan Kramer. Phenazepam - a new drug of abuse in Finland - findings from apprehended drivers. Toxichem Krimtech 2011;78 (Special Issue):302. <http://www.gtfc.org/cms/images/stories/media/tb/tb2011/wilhelm.pdf>*

In Nuova Zelanda l'analisi di alcuni prodotti acquistati attraverso internet e contenenti cannabinoidi sintetici, sono risultati contenere anche il fenazepam, mai riscontrato o segnalato prima quale costituente di miscele di erbe usate a scopo ricreazionale. La quantità di fenazepam riscontrata era di circa 1 mg per grammo di miscela di erbe, quantità che, riportano gli autori, può produrre seri danni per la salute in chi inala tali preparazioni, in quanto le dosi terapeutiche sarebbe nel range di 0.2-2 mg.

*Couch RAF and Madhavaram H. Phenazepam and cannabinomimetics sold as herbal highs in New Zealand. Drug Test. Analysis. Published online (2011).*

Lo studio riporta l'identificazione di alcol, droghe e farmaci incluso il fenazepam, in campioni biologici di soggetti coinvolti in incidenti stradali, con varie tecniche analitiche a seconda della sostanza ricercata.

*Gjerde H, Christophersen AS, Normann PT, Mørland J. Toxicological investigations of drivers killed in road traffic accidents in Norway during 2006-2008. Forensic Sci Int. 2011 Jun 10. [Epub ahead of print]*

Lo studio riporta l'identificazione, per cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa, del fenazepam in campioni biologici di un soggetto deceduto per assunzione della sostanza in combinazione con altre.

*K. Bailey, L. Richards-Waugh, D. Clay et al. Fatality involving the ingestion of phenazepam and poppy seed tea. Journal of Analytical Toxicology, Vol. 34, October 2010.*

## Informazioni da Internet

Nella descrizione di un consumatore, il fenazepam viene descritto come molecola attiva a dosi estremamente basse (2-10 mg per l'uso ricreazionale). Viene riportato come la sostanza sia economica, forte, legale, leggermente euforizzante, molto efficace per l'ansia, in grado di provocare amnesia, e possiede durata d'azione molto lunga. Viene inoltre riportato essere una droga pericolosa, potente che potrebbe portare a seri cambiamenti nella vita, e viene consigliato di usarla con estrema cautela in quanto ad azione più lunga di altre benzodiazepine più comunemente utilizzate. (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=83521>; ultimo accesso 26 luglio 2013). Sul sito Drugs-Forum (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Phenazepam>, ultimo accesso 26 luglio 2013), viene riportato che il fenazepam può essere assunto per via orale, per via parenterale, transdermica, rettale, per insufflazione. Un utente riporta che le sigarette possono essere immerse in una soluzione di fenazepam e fumate. Il picco degli effetti correlati al fenazepam vengono raggiunti in 2-4 ore e possono essere: vertigini, perdita di coordinazione, sonnolenza e amnesia anterograda (a dosi elevate). Alcuni utenti segnalano la doppia visione. A dosi molto elevate, vengono riportati deliri e comportamenti psicotici. Secondo gli utenti la dose di assunzione dipende dalla tolleranza di ogni singolo consumatore: viene riportato che un utente con un'alta tolleranza aveva assunto 100 mg di sostanza per via orale, quantità che in persone con bassa tolleranza può provocare coma o delirio. Inoltre, un utente segnala che assumendo la molecola per via endovenosa, gli effetti prodotti sono solamente di natura euforica (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Phenazepam>, ultimo accesso 26 luglio 2013).

## Stato legale

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

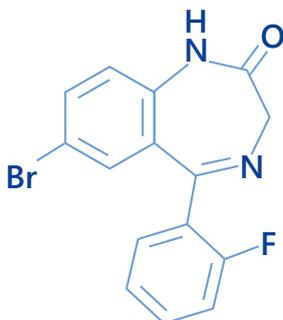
La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Finlandia, Germania, Ungheria, Norvegia, Svezia e Regno Unito. *EMCDDA, EDND database, Phenazepam. 2013.*

# Flubromazepam

## Nome

Flubromazepam

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{15}H_{10}BrFN_2O$

## Numero CAS

Non disponibile

## Nome IUPAC

7-bromo-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

## Altri nomi

Non disponibili

## Peso molecolare

333.155 g/mol

## Aspetto

Polvere bianca

## Informazioni generali

Il flubromazepam è una molecola a struttura benzodiazepinica. La molecola risulterebbe più potente del clordiazepossido (usato come sostanza di riferimento in diversi test biologici).

*EMCDDA, EDND database Flubromazepam, 2013.*

La sintesi di questa tipologia di molecole è stata descritta, per la prima volta nel 1962 con la sintesi di una serie di sostituti o-aminobenzofenonici. Alcuni di questi derivati sono stati convertiti, successivamente, in N-monosostituti o-aminobenzofenoni, intermedi per la sintesi di 1,3-diidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

*Sternbach L. H., Fryer R. I., Metlesics W., Sach G., Stempel A. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. V. o-Aminobenzophenones. J. Org. Chem. 1962, 27: 3781–3788.*

## Farmacologia e Tossicologia

In letteratura viene descritta la sintesi di molecole del tipo 1,4-benzodiazepin-2-one sostituite in diverse posizioni con alogeni, gruppi metili o metossili. La farmacologia di questa tipologia di molecole indicherebbe la produzione di effetti di rilassamento muscolare, sedazione e anticonvulsivante.

*Sternbach L. H., Fryer R. I., Metlesics W., Reeder E., Sach G., Saucy G., Stempel A. 1962. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. VI. Halo-, Methyl-, and Methoxy-substituted 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one. J. Org. Chem., 27, 3788–3796.*

Analoghi con struttura del tipo 1,4-benzodiazepin-2-one sono stati studiati come potenziali inibitori del virus respiratorio sinciziale umano o RSV, agente eziologico delle infezioni delle basse vie respiratorie, che può determinare crisi respiratorie, soprattutto, in pazienti con il sistema immunitario debilitato

*Carter M. C., Alber D. G., Baxter R. C., Bithell S. K., Budworth J., Chubb A., Cockerill G. S., Dowdell V. C. L., Henderson E. A., Keegan S. J., Kelsey R. D., Lockyer M. J., Stables J. N., Wilson L. J., Powell K. L. 1,4-Benzodiazepines as Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus. J. Med. Chem. 2006, 49, 2311–2319.*

## Effetti

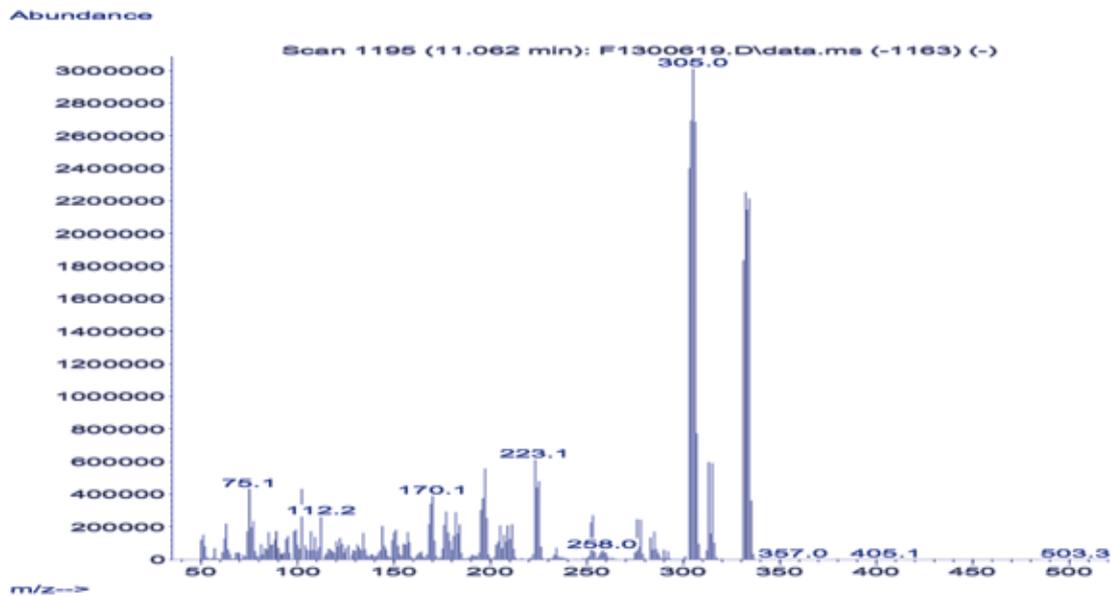
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola flubromazepam.

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola flubromazepam.

## Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro GC-El-MS della molecola flubromazepam, la cui struttura è stata confermata mediante NMR, LC-MS/MS, GC-MS, Q-TOF-MS (dati non disponibili):



Fonte: University Medical Center (Forensic Toxicology Department), Germania, attraverso il Punto Focale Tedesco.

## Informazioni da Internet

In alcuni forum di consumatori sono aperte discussioni per raccogliere informazioni sul flubromazepam che al momento, tuttavia, sembrano non essere disponibili (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=201649>; <http://www.bluelight.ru/vb/threads/654337-Flubromazepam>; ultimo accesso 2 settembre 2013). La molecola Flubromazepam risulta disponibile all'acquisto presso i siti <http://www.n2p0.com/> e <http://www.flubromazepam.co.uk/>; ultimo accesso 2 settembre 2013).

## Stato legale

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

Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola nei Paesi europei.  
EMCDDA, EDND database, Flubromazepam, 2013.

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



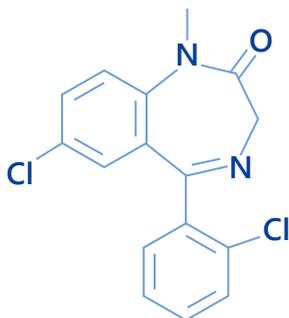
Figura 1: Immagine di un prodotto acquistato attraverso un negozio online contenente le capsule analizzate dall'Istituto di Medicina Legale, Dipartimento di Tossicologia forense dell'Università Medical Center di Friburgo (Fonte: Punto Focale Tedesco, 2013) (Comunicazione OEDT 32 e 33, Prot. EWS 274/13 dello 05/09/2013).

# Diclazepam

## Nome

Diclazepam

## Struttura molecolare



## Formula di struttura

$C_{16}H_{12}Cl_2N_2O$

## Numero CAS

2894-68-0

## Nome IUPAC

7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-methyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-one

## Altri nomi

2-chlorodiazepam, 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one; Ro 5-3448

## Peso molecolare

319.185 g/mol

## Aspetto

Compresse

## Informazioni generali

Diclazepam (o Ro 5-3448) è il derivato clorurato del diazepam e rappresenta un isomero posizionale del 4-clorodiazepam. *EMCDDA, EDND database, Diclazepam. 2013.*

## Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola diclazepam.

## Effetti

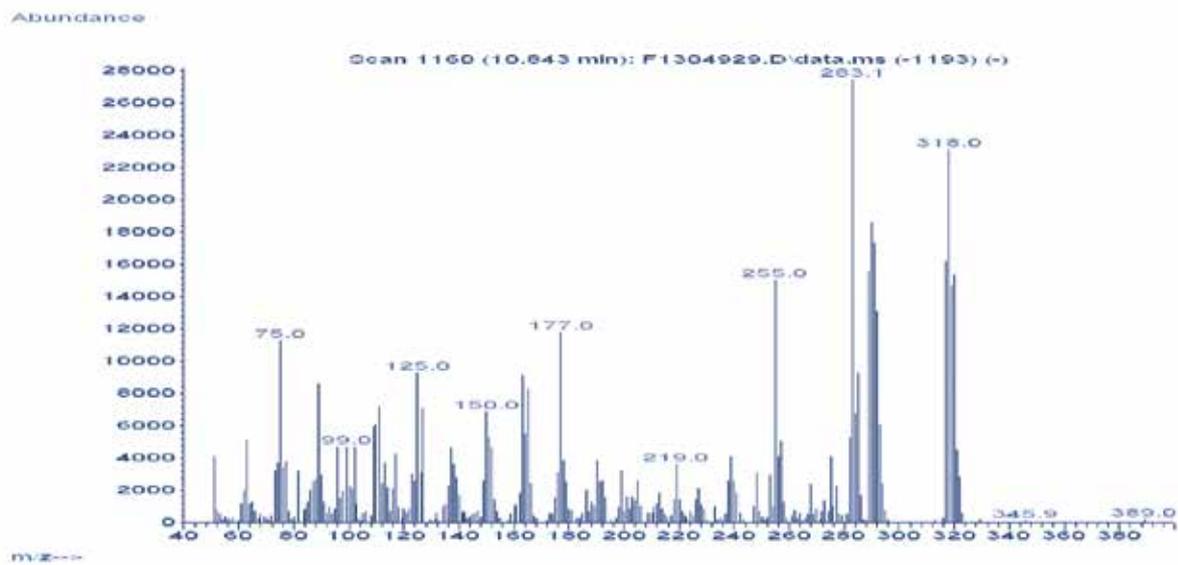
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola diclazepam.

## Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola diclazepam.

## Caratterizzazione analitica

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



Fonte: Punto Focale Tedesco.

## Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://www.plantfoodpalace.com/1mg-diclazepam.html> e [https://researchchemicals.net/it/diclazepam.html?\\_\\_store=it](https://researchchemicals.net/it/diclazepam.html?__store=it) (ultimo accesso 30 agosto 2013).

## Stato legale

In Italia la molecola Diclazepam 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, Diclazepam. 2013.