

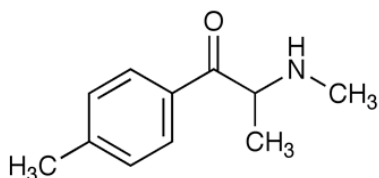
Allegato A

Scheda tecnica "Mefedrone (4-MMC)"

Nome

Mefedrone (mephedrone; 4-MMC)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₁₁H₁₅NO

Numero CAS

1189805-46-6 (base)

1189726-22-4 (sale cloridrato)

Nome sistematico IUPAC

(*RS*)-1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one

Altri nomi

2-(methylamino)-1-(p-tolyl)propan-1-one; (*RS*)-2-methylamino-1-(4-methylphenyl)propan-1-one; 2-(methylamino)-1-(4-methylphenyl)- 1-Propanone; 4-methylephedrone; 4-methylmethcathinone; Mephedrone; 4-MMC; MMCAT; Subcoca-1; MCAT

Nomi gergali: 'Meow'; 'Meow meow'; 'M-Cat'; 'Bubbles'; 'Miaow'; meph; Drone;.

Peso molecolare

177.242 g/mol

Aspetto

Il cloridrato si presenta come polvere bianca; cristalli bianchi o giallini. La forma base è un liquido giallastro a temperatura ambiente. Viene venduto in forma cloridrata, sotto forma di polvere o compresse, più stabile e solubile in acqua. Vengono riportate purezze spesso superiori al 99%. Caratteristico odore di pesce.

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul Mefedrone¹:

Le foglie della pianta del Khat (*Catha Edulis*) vengono masticate da alcune popolazioni per le sue proprietà stimolanti, dovute al rilascio di catinone. L'estrazione dal khat o la sintesi del catinone e suoi analoghi quali ad esempio, il metilcatinone, sono controllate in diversi paesi. Tuttavia altri catinoni, derivati sintetici del catinone, come il 4-metilmecatino (mefedrone) non sono attualmente controllati nella maggior parte dei Paesi. Anche per questa ragione il mefedrone viene commercializzato sul mercato illegale come sostanza "sicura e legale", alternativa alle droghe stimolanti già tabellate.

Il 4-Metilmecatino (mefedrone) è infatti una molecola di sintesi con proprietà stimolanti, caratterizzata dalla presenza di un sostituito metilico in posizione para all'anello aromatico del corrispondente metcatino. I catinoni sono una classe di molecole molto simili strutturalmente alle fenetilammine, dalle quali differiscono per la presenza di un gruppo funzionale carbonilico in posizione beta, sulla catena carboniosa. Per questo motivo vengono anche chiamati "beta-keto (bk) designer drugs".

Vie di assunzione e dosi

Il mefedrone viene solitamente commercializzato sotto forma di polvere o di compresse.

Viene assunto per via intranasale, per ingestione o per via rettale.

E' solubile in acqua, per questo può essere assunto anche per via iniettiva, sia intramuscolare che endovenosa.

Le dosi riportate variano dai 15 ai 250 mg per l'uso orale, dai 5 ai 125 mg per via intranasale. Spesso le dosi vengono ripetute nel tempo con coassunzione sia orale che nasale.

Sumnall et al. Mephedrone – an update on current knowledge. North West Public health observatory. 2009. https://ednd-cma.emcdda.europa.eu/assets/upload/Mephedrone_JMU_Briefing.pdf

Effetti

L'ingestione di mefedrone comporta effetti che si manifestano dopo 15-45 minuti dall'assunzione. A stomaco pieno, gli effetti tardano a verificarsi. Se assunto per via intranasale, gli effetti si manifestano immediatamente, con picchi di intensità nell'arco di 30 minuti. L'effetto primario dura circa 2-3 ore dopo assunzione orale. Gli effetti secondari includono insonnia e il desiderio impellente di riassumere il mefedrone, con la conseguenza di assunzione ripetuta fino anche ad 1 g per singola sessione.

Diversi soggetti riportano effetti di tipo stimolante, con proprietà entactogeniche, come quelle sperimentate dopo assunzione di metcatino, metilone o bk-MBDB, ma di durata inferiore. E' anche riportato essere meno potente dell'MDMA.

Sumnall et al. Mephedrone – an update on current knowledge. North West Public health observatory. 2009. https://ednd-cma.emcdda.europa.eu/assets/upload/Mephedrone_JMU_Briefing.pdf

Un sondaggio recentemente realizzato dalla rivista inglese Mixmag riporta che il mefedrone viene spesso descritto come in grado di produrre effetti simili a quelli dell'ecstasy e della cocaina. Gli utilizzatori provano sensazioni di maggiore allerta, aumento dei livelli di energia, euforia, desiderio di socializzare, agitazione, sensazione di distacco, vista sfocata, midriasi, bruxismo, un aumento della frequenza cardiaca e impulsi sessuali. Tra gli assuntori di mefedrone vengono riportati effetti spiacevoli quale una eccessiva sudorazione (con odore di pesce) nel 67% dei casi, il 51% mal di testa; il 43% palpitazioni; il

¹ FONTE:

- Pub Med
- Pub Chem
- EMCDDA

27% nausea e il 15% dita fredde e bluastre. Altri utilizzatori riportano stati di paranoia, allucinazioni e attacchi di panico in seguito ad un uso elevato della sostanza. Effetti simili vengono riportati anche nel caso di uso pesante di amfetamine.

<http://www.mixmag.net/mephedrone>

Farmacologia

Fino ad ora non sono disponibili dalla letteratura, studi specifici sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del mefedrone, effettuati in modello animale o nell'uomo. La maggior parte delle informazioni circa gli effetti psicologici e comportamentali determinati dal mefedrone proviene dai forum di discussione, dal riferito dei pazienti intossicati e dai report clinici. Secondo tali fonti, il mefedrone sembrerebbe avere effetti simpaticomimetici simili a quelli prodotti dai derivati amfetaminici.

Tossicità

Il primo caso confermato di intossicazione dovuta all'assunzione del solo mefedrone come sostanza di abuso, intossicazione manifestata con una sintomatologia simpatico mimetica è stato descritto nel 2009. Un uomo di 22 anni si è presentato al pronto soccorso dopo aver ingerito 200 mg di mefedrone ed averne assunti altri 3.8 g per via iniettiva sottocute.

L'uomo avvertiva palpitazioni e visione offuscata, subito dopo l'uso. All'arrivo al pronto soccorso, presentava sintomi simpaticomimetici (agitazione, 7mm di dilatazione pupillare, frequenza cardiaca 105, pressione arteriosa 177/111 mmHg). Aveva una temperatura corporea di 36.3°C e un tono normale, non clonico. L'ECG mostrava una tachicardia sinusale. Il soggetto è stato trattato con Lorazepam (1 mg), per via orale. I segni simpaticomimetici si sono stabilizzati dopo 6 ore dall'arrivo in pronto soccorso.

Esami clinici: i campioni di siero e urina sono stati prelevati all'ammissione in pronto soccorso e sottoposti ad esame tossicologico.

La gascromatografia accoppiata a spettrometria di massa (GC-MS) ha permesso di identificare il mefedrone come unica droga presente. Non è stata rilevata la presenza di altre droghe o alcol.

La cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa (LC-MS/MS) è stata utilizzata per confermare e quantificare la presenza di mefedrone nel siero, presente in concentrazione pari a 0.15mg/L.

FONTE:EMCDDA. Abstracts of the 2009 North American Congress of Clinical Toxicology Annual Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Button J, Archer R, Ramsey J, Lee T, Holt DW, Dargan PI. Recreational Use of 4-Methylmethcathinone (4-MMC) Presenting with Sympathomimetic Toxicity and Confirmed by Toxicological Screening. *Clinical Toxicology* (2009) 47:7, pp.733. Meeting, September 21–26, 2009, San Antonio, Texas, USA.

https://ednd-cma.emcdda.europa.eu/assets/upload/Wood%20et%20al_ClinTox_2009_Abstract.pdf

Gli stessi autori riportano un caso di tossicologia forense relativo ad un decesso correlato all'uso concomitante di eroina e mefedrone. L'uomo di origine caucasica, 22 anni, soccorso in stato di incoscienza e deceduto in ospedale, riportava segni di puntura d'ago sulle gambe e sulle caviglie. Si è rilevato che il soggetto faceva uso di eroina e di mefedrone. Gli esami tossicologici di routine hanno permesso di identificare la presenza di morfina nel sangue ad un livello pari a 0.06 mg/L, mentre nelle urine, è stata rilevata la presenza di 6-acetilmorfina, morfina, codeina ed doxilamina.

Successivamente, è stata effettuata una estrazione liquido-liquido in ambiente basico, seguita da derivatizzazione con anidride pentafluoropropionica, per isolare il mefedrone sia nel sangue che nelle urine. Gli estratti derivatizzati, sono stati analizzati in gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS) in modalità "full scan". L'analisi quantitativa è stata effettuata in GC-MS in modalità "SIM", usando la metamfetamina-d₁₄ come standard interno. La presenza del mefedrone è stata confermata sia nel sangue che nelle urine del deceduto, rispettivamente in concentrazioni pari a 0.50 e 198 mg/L.

Amber J. Dickson, Shawn P. Vorce, Barry Levine, and Marilyn R. Case Report: Multiple-Drug Toxicity Caused by the Coadministration of 4-Methylmethcathinone (Mephedrone) and Heroin. *Journal of Analytical Toxicology*, April 2010, Volume 34, Number 3, pages 162–168.

Metabolismo

Gli autori dello studio hanno identificato i metaboliti del mefedrone nelle urine di ratto e in quelle umane, utilizzando la tecnica gas-cromatografica accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS) avvalendosi di un modello di studio noto come analisi tossicologica sistematica (STA).

Metodo: per gli studi sul metabolismo, sono stati prelevati campioni di urine da ratti a cui era stato somministrato mefedrone (20 mg/kg BW). I campioni sono stati estratti dopo idrolisi enzimatica dei coniugati (estrazione liquido-liquido o con Isolute Confirm HCX Cartridges). Dopo estrazione e acetilazione, i metaboliti sono stati separati ed identificati per GC-MS in modalità a ionizzazione elettronica e a ionizzazione chimica positiva.

Per gli studi tossicologici, ai ratti è stata somministrata una dose corrispondente ad 1 mg/kg BW e le urine sono state raccolte nell'arco di 24 ore.

Le urine umane sono state raccolte circa 6 ore dopo l'assunzione di una quantità non nota di mefedrone e butilone (un altro beta catinone). Le urine di ratto e quelle umane sono state analizzate usando l'STA basata su idrolisi acida seguita da estrazione liquido-liquido, acetilazione e analisi via GC-MS in modalità full-scan. I risultati ottenuti dalle urine del paziente sono stati confrontati con quelle del ratto per verificare l'adeguatezza del modello di studio utilizzato e i risultati indicano che i metaboliti rilevati nelle urine di ratto sono stati identificati anche nelle urine umane.

Nelle urine di ratto sono stati identificati sei metaboliti di fase 1 del mefedrone; nelle urine umane, sette metaboliti. La sequenza metabolica principale, proposta in funzione dei metaboliti identificati, è la seguente: N-demetilazione dell'ammina primaria, riduzione del carbonile nel corrispondente alcol, ossidazione del tolile nei corrispondenti alcol e acido.

M.R. Meyer, F.T. Peters, H.H. Maurer O45. Metabolism of the new designer drug mephedrone and toxicological detection of the beta keto designer drugs mephedrone, butylone and methylone in urine. *Ann Toxicol Anal.* 2009; 21(S1).

<http://www.ata-journal.org/index.php?option=article&access=standard&Itemid=129&url=/articles/ata/pdf/2009/02/ata2009s102.pdf>

Meyer MR, Wilhelm J, Peters FT, Maurer HH. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2010 Mar 25.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20333362?dopt=Abstract>

Dipendenza

Non sono disponibili nella letteratura scientifica, studi sul potenziale d'abuso del mefedrone. Nel Regno Unito è stato riportato il caso di un uomo che ha sviluppato dipendenza dopo un uso prolungato (18 mesi) di mefedrone assunto per via orale e rettale. Il quadro clinico presentava stati di psicosi, allucinazioni, ipomania e disturbi dell'umore.

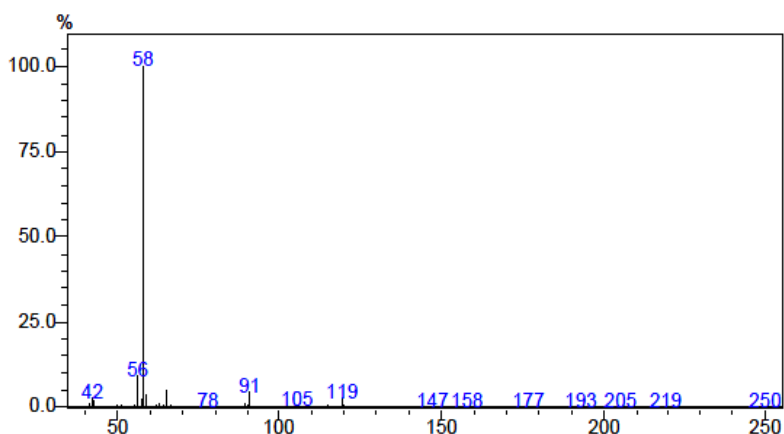
Sono stati segnalati altri casi presso lo UK National Drug Treatment Monitoring system per i quali non vengono riportati effetti fisici di astinenza vera e propria, ma una dipendenza psicologica che spinge ad utilizzare la droga sempre più frequentemente, sviluppando una forma di craving dovuta probabilmente anche alla breve durata d'azione della sostanza.

Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone). Marzo 2010.

Caratterizzazione analitica

Lo spettro di massa del mefedrone ottenuto per gascromatografia accoppiata a spettrometria di massa (Figura 1) ha 58 (*m/z*) come picco base (base peak, 100 %). Questa tecnica non è in grado di distinguere tra i diversi isomeri del metilmetcathinone (orto, meta o para metile).

Figura 1. Spettro di massa del mefedrone.



Fonte: EMCDDA. Susannah Davies; Roland Archer; John Ramsey. Analytical profiles of Methcathinone related compounds. 2009. London Toxicology Group. <https://ednd-cma.emcdda.europa.eu/assets/upload/Methcathinones.pdf>

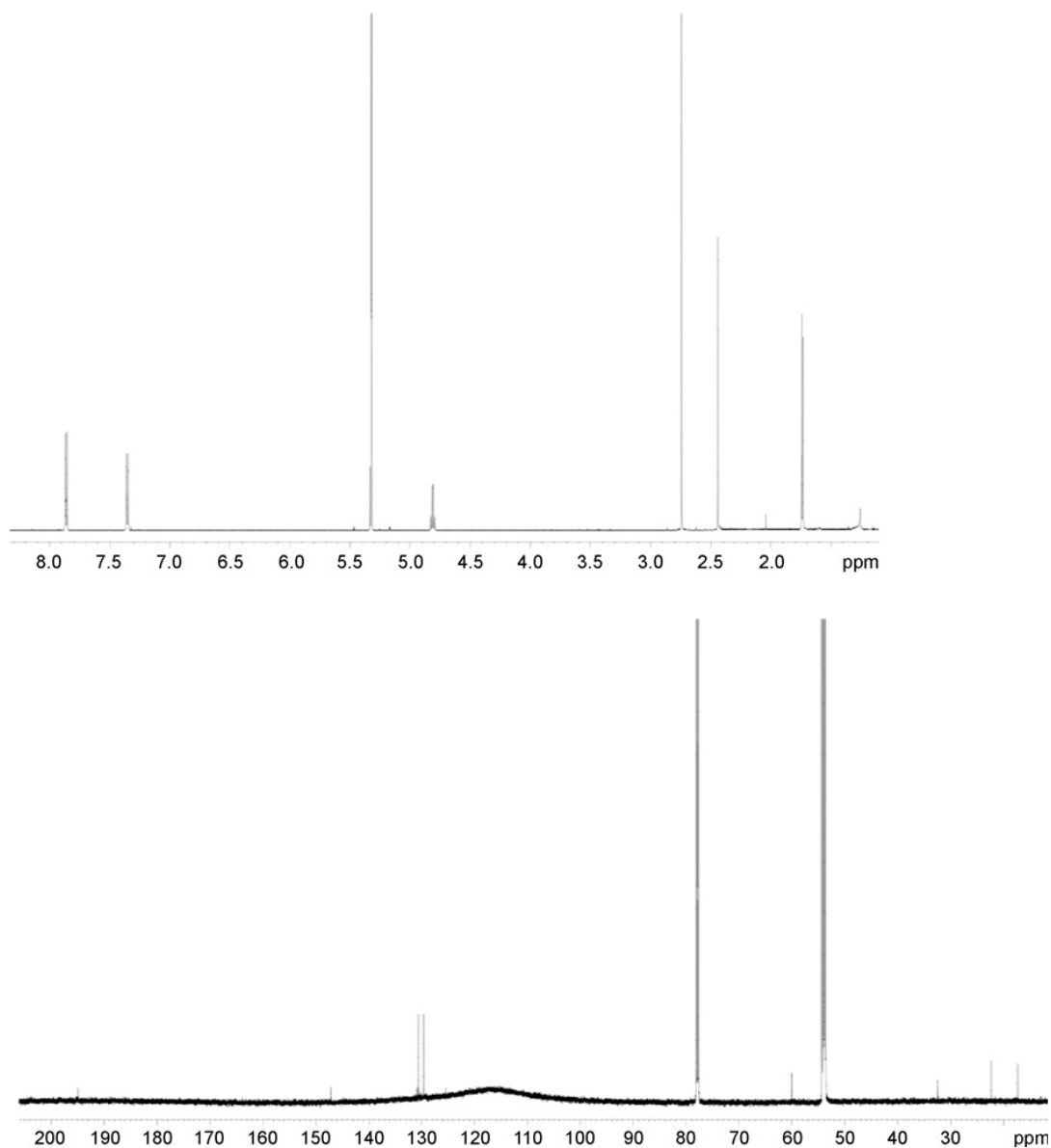
Nell'articolo vengono riportati i dati relativi alle analisi in GC-MS e NMR del 4-metilmetcathinone la cui identificazione è stata effettuata per confronto dei risultati analitici con quelli ottenuti analizzando il composto sintetizzato dal gruppo di ricerca stesso. Lo spettro di massa ottenuto dopo aver derivatizzato il composto con anidride pentafluoropropionica (PFPA) e lo spettro infrarosso (IR, vapore e fase condensata), ne completano la caratterizzazione.

Gli spettri NMR ^1H e ^{13}C del 4-metilmetcathinone sono riportati in Figura 2. Il pattern di accoppiamento dei due doppietti a 7.86 e 7.35 ppm nello spettro ^1H ha permesso l'assegnazione della posizione del metile sull'anello aromatico in para.

^1H (600 MHz, CD_2Cl_2): d 7.86 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H₂₀), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H₃₀), 4.81 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, H₂), 2.74 (3H, s, N-Me), 2.44 (3H, s, Ar-Me), 1.74 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H₃).

^{13}C (150 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3$): 194.9 (C₁), 147.1 (C₄₀), 130.8 (C₁₀), 130.6 (C₃₀), 129.5 (C₂₀), 60.0 (C₂), 32.5 (N-CH₃), 22.4 (Ar-Me), 17.3 (C₃).

Figura 2. Spettri NMR ^1H e ^{13}C del mefedrone. I segnali del solvente sono a 5.25 ppm nello spettro ^1H e a 53.77 ppm nello spettro ^{13}C . Il picco allargato a 115 ppm è parte del background dovuto al probe NMR.



Fonte: A. Camilleri et al. *Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, α -phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone*. *Forensic Sci. Int.* (2010), doi:10.1016/j.forsciint.2009.12.048

Nel test di screening colorimetrico i cationi e in particolare il mefedrone, non danno reazione positiva al Marquis test.

Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone). Marzo 2010.