



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MACERATA

Dipartimento di Giurisprudenza

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE GIURIDICHE

CICLO XXXIII

**ANALISI DEL CONSUMO DI NUOVE SOSTANZE
PSICOATTIVE (NSP) SUL TERRITORIO UMBRO**

RELATORE

Chiar.mo Prof. Mariano Cingolani

DOTTORANDO

Dott.ssa Sara Gioia

COORDINATORE

Chiar.mo Prof. Massimo Meccarelli

ANNO 2021

INDICE

INTRODUZIONE	1
 CAPITOLO 1	
IL CONTROLLO INTERNAZIONALE DELLA DROGA.....	5
1.1 LE GRANDI CONVENZIONI ONU DEL XX SECOLO.....	7
1.2 “INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB)”	10
1.3 UFFICIO DELLE NAZIONI UNITE PER IL CONTROLLO DELLA DROGA E LA PREVENZIONE DEL CRIMINE - UNODC	11
1.4 “EUROPEAN MONITORING CENTER FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION” (EMCDDA).....	11
 CAPITOLO 2	
IL CONTROLLO INTERNAZIONALE ED I RELATIVI RIFERIMENTI	
NORMATIVI SULLE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE	13
2.1 LE INDICAZIONI INTERNAZIONALI.....	15
2.2 LE INDICAZIONI EUROPEE	16
 CAPITOLO 3	
NORMATIVA ITALIANA	21
3.1 RIFERIMENTI NORMATIVI ITALIANI SUGLI STUPEFACENTI.....	21
3.2 LE RATIFICHE NAZIONALI ALLE CONVENZIONI ONU	27
3.3 INDICAZIONI NAZIONALI SULLE NSP	27
 CAPITOLO 4	
LE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE	29
 CAPITOLO 5	
APPROFONDIMENTO SUI CATINONI SINTETICI	32
 CAPITOLO 6	
STUDIO SPERIMENTALE	38
6.1 MATERIALI E METODI.....	38

CAPITOLO 7	
RISULTATI	43
7.1 RISULTATI EPIDEMIOLOGICI	43
7.2 RISULTATI TOSSICOLOGICI.....	62
7.2.1 Analisi di screening	69
7.2.2 Analisi quantitativa	71
7.2.3 Validazione del metodo	73
7.2.4 Risultati del metodo	76
CAPITOLO 8	
DISCUSSIONE	79
CONCLUSIONI	88
BIBLIOGRAFIA	91
SITOGRAFIA	96

INTRODUZIONE

Le Nazioni Unite e l'Unione Europea hanno da tempo segnalato un crescente e preoccupante fenomeno rappresentato dalla comparsa, sul mercato illecito delle sostanze stupefacenti, di nuove sostanze psicoattive (NSP) ^{1,2}.

La locuzione identifica droghe o sostanze psicotrope che non sono controllate dalla "Convenzione delle Nazioni Unite del 1961 sui Narcotici", né dalla "Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle Sostanze Psicotrope", ma che possono presentare aspetti per la sanità pubblica comparabili a quelli posti dalle sostanze incluse in queste convenzioni³. Il termine "nuove" sta dunque ad indicare la novità sul mercato delle droghe e/o nel consumo ^{4,5}.

Devono essere considerate NSP tutte quelle molecole che hanno effetti psicoattivi interferendo con l'attività del sistema nervoso centrale ma che non sono assunte per fini di terapia e né autorizzate a scopo terapeutico, essendo invece utilizzate solo per meri scopi voluttuari⁶.

Le NSP sono molecole di natura chimica commercializzate illegalmente in forma solida o liquida o presenti in forma di medicamento, compresse o capsule e sono per la grande maggioranza rappresentate da cannabinoidi

¹ New Drugs: Update e Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove sostanze Psicoattive (NSP) e dell'offerta in internet. Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri. Settembre 2013.

² <https://www.farmacovigilanza.eu/content/farmaci-e-stupefacenti-online-un-rischio-reale>

³ Council Decision 2005/387/JHA of 20 May 2005 on the information exchange, risk-assessment and control of new psychoactive substances. *Official Journal of the European Union* 2005, L 127-32 (Decisione 2005/387/GAI del Consiglio).

⁴ EMCDDA- Europol 2013. EU Drug Markets Report – A strategic analysis.

⁵ http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1274/pan_nps_def.pdf

⁶ http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1274/pan_nps_def.pdf

sintetici (spesso contenuti in herbal mixture), catinoni sintetici, fenetilamine, piperazine, triptamine, ketamina, GHB/GBL, in preparati prevalentemente di derivazione sintetica. Trattasi non solo di sostanze di nuova generazione ma anche di principi attivi di medicinali regolarmente autorizzati che vengono utilizzati per finalità non terapeutiche al di fuori di prescrizioni mediche (es. Ketamina, GHB).

Le NSP possono essere classificate, a seconda del loro effetto clinico, in droghe stimolanti, sedative, psichedeliche-allucinogene, dissociative e i cannabinoidi sintetici⁷.

Sul tema delle nuove sostanze psicoattive sono state date indicazioni strategiche sia a livello internazionale, attraverso le Nazioni Unite, "l'International Narcotics Control Board (INCB)" e la "World Health Organization" (WHO). Tali strategie hanno lo scopo di coadiuvare i Paesi al fine di creare ed implementare delle reti sia intra-nazionali che europee per fornire una valida risposta al fenomeno, assai mutevole ed in costante espansione⁸.

Negli ultimi anni il numero di NSP reperibili nel mercato illecito degli stupefacenti, è costantemente cresciuto: attualmente "l'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze" ("European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA"), con sede a Lisbona, monitora circa 730 nuove sostanze, 55 delle quali segnalate nel 2018. Quanto appena riportato emerge dal report 2019 redatto dall'EMCDDA l'ente il cui scopo primario è il monitoraggio della droga in Europa e che fornisce aiuto attivo

⁷ Guy N. Ratty. *Essentials of Autopsy Practice - Reviews, Updates, and Advances*. Springer.

⁸ http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1274/pan_nps_def.pdf

agli Stati membri dell'Unione nel combattere le nuove sostanze⁹.

In Italia il “Sistema Nazionale di Allerta Precoce”, istituito nel 2009 presso il “Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri”, seguendo pedissequamente i dettami centrali europei in materia, monitora costantemente la presenza delle NSP in Italia.

Tuttavia le NSP risultano ancora disponibili sulla rete Internet, la cui intrinseca struttura ed organizzazione difficilmente monitorabile, permette una ampia offerta ed una rapida commercializzazione.

Per contrastare, o quanto meno arginare questo fenomeno il “Sistema Nazionale di Allerta Precoce” ha attivato anche una specifica unità di monitoraggio di Internet ai fini dello smascheramento di siti attraverso i quali le NPS vengono vendute.

Particolare attenzione va dunque incentrata su tale fenomeno, trattandosi di sostanze relativamente alle quali poco è conosciuto circa gli effetti a breve e soprattutto a lungo termine e per le quali le informazioni raccolte a tutt'oggi derivano perlopiù da singoli case-reports.

Proprio per il carattere altamente sperimentale delle NSP, raramente sono stati pubblicati nella Letteratura scientifica, informazioni inerenti la tossicità nell'essere umano dopo la loro assunzione e spesso non sono stati prodotti studi arrecanti informazioni di tossicologia preclinica¹⁰.

⁹ EMCDDA – 2019. Relazione Europea sulla droga - Tendenze e Sviluppi.

¹⁰ http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1274/pan_nps_def.pdf

Vi è peraltro ancora poca letteratura circa i meccanismi d'azione delle NSP, la loro capacità di indurre dipendenza psichica e/o fisica e la loro potenzialità di indurre gravi intossicazioni finanche al narcotismo acuto ¹¹.

L'assunzione di NSP può difatti rimanere non diagnosticata mediante procedure standard di rilevazione; proprio per tale motivo la continua comparsa di NSP sul mercato illecito delle sostanze stupefacenti rappresenta una sfida per i laboratori di analisi.

¹¹ Helander A, Bäckberg M, Hultén P, Al-Saffar Y, Beck O. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci Int.* 2014;243:23-9.

CAPITOLO 1

IL CONTROLLO INTERNAZIONALE DELLA DROGA

Storicamente la produzione di sostanze stupefacenti varia in base alle risorse disponibili.

Il Sud America, essendo la regione di origine della pianta di coca "*Erythroxylum coca*", si è affrancato come patria della cocaina mentre i paesi della cosiddetta Mezzaluna d'oro (Afghanistan, Iran e Pakistan) e del Triangolo d'oro (Thailandia, Laos e Myanmar), presentando un clima caldo e secco, hanno le caratteristiche ottimali per la crescita del papavero da oppio "*Papaver somniferum*".

Sebbene in tali paesi si concentri essenzialmente la produzione delle due sostanze illecite, essi non detengono affatto il primato nel consumo delle stesse. Tale primato è infatti detenuto dai paesi dell'occidente: l'Europa, l'Australia e gli Stati Uniti.

Sono poi state individuate delle tratte seguite dalle sostanze per pervenire, dai luoghi di produzione a quelli di consumazione rappresentate essenzialmente dall'Africa occidentale, dal Medio Oriente e dalla rotta balcanica.

Tale sistema di produzione, traffico e consumo internazionale, ha indotto all'inizio del '900 la genesi di un sistema internazionale volto a combattere al Narcotraffico (addirittura originato quando ancora non era stata costituita la Società delle Nazioni).

Il proibizionismo internazionale nasce con la “Conferenza Internazionale di Shanghai” del 1909, convocata dal presidente statunitense Theodore Roosevelt, preoccupato dal consumo dilagante di oppio nelle Filippine, ormai divenute colonia statunitense.

La “Conferenza di Shanghai” e poi quella de L'Aia portarono alla stesura della “Convenzione Internazionale sull'Oppio” che venne firmata a L'Aia il 23 Gennaio 1912, da Germania, Stati Uniti d'America, Cina, Francia, Giappone, Regno Unito, Italia, Giappone, Paesi Bassi, Persia, Portogallo, Russia e Siam e come si legge testualmente nella Convenzione, nelle persone di: *“SM l'Imperatore di Germania Re di Prussia in nome dell'Impero Germanico - il Presidente degli Stati Uniti d'America - SM l'Imperatore della Cina - il Presidente della Repubblica Francese - SM il Re del Regno Unito della Gran Bretagna d'Irlanda e dei Territori britannici d'oltre mare Imperatore delle Indie - SM il Re d'Italia - SM l'Imperatore del Giappone - SM la Regina dei Paesi Bassi, SM lo Scià di Persia - il Presidente della Repubblica Portoghese - SM l'Imperatore di tutte le Russie - SM il Re del Siam”*.

La “Convenzione Internazionale sull'Oppio” ha dunque un grande valore storico rappresentando in assoluto il primo trattato internazionale sul controllo del narcotraffico.

La convenzione stabiliva testualmente che: *“gli stati firmatari devono compiere i loro migliori sforzi per controllare, o per incitare al controllo di tutte le persone che fabbrichino, importino, vendano, distribuiscano ed esportino morfina, cocaina, e loro derivati, così come i rispettivi locali dove queste persone esercitano tale industria o commercio”*.

Nel 1919 ottenne validità mondiale essendo poi incorporata nel “Trattato di Versailles”.

La revisione della “Convenzione Internazionale sull'Oppio” entrò in vigore il 25 settembre 1938 introducendo “l'Organo Internazionale per il Controllo degli Stupefacenti”, un organo della Società delle Nazioni.

“L'Organo internazionale per il controllo degli stupefacenti” fu operativo fino al 1940 e dopo 28 anni, nel 1968 venne ricostituito ma come organismo appartenente al “Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite” (ECOSOC).

Si sono dunque susseguite numerose emanazioni delle Nazioni Unite volte a definire l'azione coordinata internazionale.

1.1 LE GRANDI CONVENZIONI ONU DEL XX SECOLO

Il XX secolo è stato segnato dalla stipula di tre storici trattati aventi lo scopo di arginare il narcotraffico a livello mondiale, siglati a cadenza decennale in un intertempo inferiore a 3 decenni¹².

Si analizzano di seguito nel dettaglio le tre Convenzioni:

1. “Convenzione Unica delle Nazioni Unite del 1961 sui Narcotici” modificata dal Protocollo di Emendamenti del 25 marzo 1972¹³

La “Convenzione Unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961” tenutasi a New York, modificata dal Protocollo del 1972, mira a combattere

¹² <https://lospiegone.com/2020/01/28/traffico-di-droga-gli-accordi-internazionali/>

¹³ Convenzione Unica delle Nazioni Unite del 1961 sui Narcotici modificata dal Protocollo di Emendamenti del 25 marzo 1972.

l'abuso di droghe con un'azione coordinata a livello internazionale. E' stata ratificata da 183 stati.

In primo luogo mira a limitare tutta la filiera dalla produzione al consumo delle sostanze stupefacenti al solo fine medico-scientifico.

In secondo luogo esorta alla cooperazione tra le nazioni al fine di contrastare il narcotraffico¹⁴.

La Convenzione del 1961, appare agli occhi di un lettore contemporaneo estremamente ottimista e irrealizzabile. Si legge, infatti, che *“la masticazione della foglia di coca deve essere abolita entro 25 anni (...), l'uso della canapa per fini differenti da quelli medicinali e scientifici deve cessare il più presto possibile, ma in ogni caso entro 25 anni dall'entrata in vigore della presente Convenzione”*.

Trattasi dunque di una convenzione utopica che mira a far cessare del tutto il consumo di oppio, cannabis e cocaina.

2. “Convenzione di Vienna delle Nazioni Unite del 1971 sulle Sostanze Psicotrope”¹⁵

Trattasi questa di una Convenzione che non presenta l'utopia della Convenzione Unica del 1961: nella “Convenzione sulle Sostanze Psicotrope del 1971” si fa infatti riferimento ad una riduzione del consumo delle sostanze stupefacenti e non ad una loro totale abolizione.

La “Convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope del 1971” stabilisce un sistema di controllo internazionale delle sostanze psicotrope.

¹⁴ <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-5260-2018-INIT/IT/pdf>

¹⁵ Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle Sostanze Psicotrope.

Una grande novità introdotta con questa convenzione è l'ampliamento del campo di interesse dalle sostanze illecite di origine naturale (oppio, cannabis e cocaina) alle droghe da laboratorio o sintetiche quali anfetamine e barbiturici.

Tale Convenzione rappresenta dunque la risposta alla diversificazione e all'espansione dello spettro delle sostanze da abuso introducendo controlli anche su una serie di sostanze illecite di derivazione sintetica.

3. "Convenzione delle Nazioni Unite contro il Traffico Illecito di Stupefacenti e Sostanze Psicotrope del 1988"

Testualmente venne redatta al fine di: *"rafforzare e completare le misure previste nella Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 e nella Convenzione del 1971 sulle sostanze psicotrope, al fine di ridurre l'ampiezza e l'estensione del traffico illecito e di attenuarne le gravi conseguenze"*¹⁶.

Quest'ultima, dunque, esalta la cooperazione internazionale come strumento fondamentale per la lotta al crimine organizzato nel traffico di droga ed alla problematica dei bambini, che in moltissime regioni del mondo sono sfruttati nella produzione, distribuzione e commercio, divenendo anche consumatori abituali delle sostanze stesse¹⁷.

¹⁶ Convenzione delle Nazioni Unite contro il Traffico Illecito di Stupefacenti e Sostanze Psicotrope del 1988.

¹⁷ http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1226/048-l-5_06_1974-n-412.pdf

1.2 “INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB)”

Avente sede a Vienna e appartenente al “Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite” è l'organismo indipendente di monitoraggio dell'attuazione delle “Convenzioni Internazionali delle Nazioni Unite per il controllo della Droga”. È formato da 13 membri che sono eletti per cinque anni dal Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite (ECOSOC): 3 membri aventi percorso formativo medico o farmacologico sono eletti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e 10 membri sono eletti dai Governi¹⁸.

L'organismo nasce nel 1929 dalla "Convenzione Internazionale sull'Oppio". Durante la prima "Convenzione Unica sulle Droghe Narcotiche del 1961" si decise di "rifondare" la vecchia Convenzione con il nome attuale.

L'INCB iniziò ad essere operante nel 1968. Si occupa di:

- mantenere costante comunicazione con le singole nazioni anche al fine di aiutarli a rispettare gli obblighi sanciti dai trattati internazionali in materia di narcotraffico;
- amministrare un sistema di stime del consumo di stupefacenti e sostanze psicotrope attraverso un sistema di rendiconti statistici;
- monitorare e promuovere le misure adottate dai governi in materia di stupefacenti e sostanze psicotrope;
- elaborare i dati provenienti dai singoli Paesi, nonché dai preposti bureau dell'ONU e da altre agenzie internazionali;
- indirizzare le singole nazioni sulle misure di correzione da adottare.

¹⁸ <http://www.politicheantidroga.gov.it/it/dpa-in-sintesi/attivita-e-appuntamenti-internazionali/attivita-internazionali/nazioni-unite/organo-internazionale-per-il-controllo-degli-stupefacenti-incb/>

Sulla base di queste attività, l'INCB pubblica un Rapporto Annuale che viene sottoposto al “Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite” (ECOSOC).

1.3 UFFICIO DELLE NAZIONI UNITE PER IL CONTROLLO DELLA DROGA E LA PREVENZIONE DEL CRIMINE - UNODC

È un'agenzia delle Nazioni Unite a Vienna. Creata nel 1997 con lo scopo, tra gli altri, di adiuvarle le nazioni nella lotta al traffico illegale di droghe e all'abuso di sostanze stupefacenti.

Allo scopo vengono effettuate consulenze, stipulati convenzioni e protocolli, ed erogati finanziamenti.

Inoltre l'agenzia è molto attiva nella promozione di campagne volte a combattere l'uso di sostanze illecite (*Do Drugs Control your Life?*) e annualmente pubblica il World Drug Report¹⁹.

1.4 “EUROPEAN MONITORING CENTER FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION” (EMCDDA)

“L'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze” (EMCDDA) è stato istituito nel 1993. Inaugurato a Lisbona nel 1995, è una delle agenzie decentrate dell'Unione europea (UE). L'obiettivo dell'EMCDDA consiste nel fornire all'UE e agli Stati membri una visione realistica dei problemi legati alla droga in Europa e una base solida di evidenze che supportino il dibattito sugli stupefacenti. L'EMCDDA offre ai responsabili politici i dati necessari per

¹⁹ World Drug Report- 2019. UNODC.

elaborare leggi e strategie in materia di droga e a professionisti e operatori del settore uno strumento per individuare le «best practice» e nuove aree di ricerca.

CAPITOLO 2

IL CONTROLLO INTERNAZIONALE ED I RELATIVI RIFERIMENTI NORMATIVI SULLE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE

Negli ultimi anni si è diffuso un nuovo fenomeno che ha radicalmente modificato l'andamento nel narcotraffico e nell'assunzione delle sostanze stupefacenti e psicotrope. Alle sostanze tradizionali si è aggiunta una notevole quantità di nuovi prodotti di derivazione sintetica, cioè costruiti in laboratorio, le nuove sostanze psicoattive (NPS). Tra queste, alcune molecole derivano dalla sperimentazione di nuovi potenziali principi attivi farmacologici a fini terapeutici mentre altre vengono create, già dal principio, allo scopo di immettere nel mercato nuove droghe destinate al consumo voluttuario.

Le nuove sostanze psicoattive (NSP) sono una varietà di sostanze stupefacenti o psicotrope che sono studiate, prodotte e commercializzate al fine di replicare gli effetti delle sostanze etichettate come illegali.

Al momento del loro ingresso nel mercato (web-market perlopiù), queste sostanze non sono ancora schedate ai sensi né nella "Convenzione delle Nazioni Unite del 1961 sui Narcotici" né nella "Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle sostanze psicotrope".

Trattasi dunque di sostanze a tutti gli effetti sintetizzabili e commercializzabili, che vengono appositamente progettate e prodotte per sostituire nel mercato illegale degli stupefacenti sostanze già bandite.

Per tale motivo la struttura chimica delle NSP viene costantemente modificata ed evoluta in modo tale da aggirare le Leggi che bandiscono le droghe e quando una NSP viene schedata come illegale, un nuovo analogo viene prodotto e commercializzato.

Le NSP nascono notevoli insidie: le predette sostanze infatti non sono rintracciabili nelle matrici biologiche ed autoptiche mediante i routinari test tossicologici che vengono normalmente utilizzati nei laboratori preposti. Inoltre tali sostanze, trovando essenzialmente spazio nel mercato via internet possono raggiungere acquirenti disparati tra cui i giovani ed i giovanissimi.

In ultimo, ma non per importanza, va peraltro tenuto a mente, che tali sostanze presentano uno status legale non ben definito che rende ancor più difficile attuare meccanismi di contrasto.

Per quanto riguarda la neurofarmacologia dell'NPS, la maggior parte degli studi è stata condotta *in vitro* e su modelli animali e solo sulle molecole più rappresentative e utilizzate della diversa classe di NPS. Pertanto, i meccanismi di azione dei nuovi composti sono attualmente solo ipotizzati e quando i loro meccanismi di azione vengono chiariti, così come l'impatto sulla salute della popolazione, i composti studiati vengono sostituiti da quelli nuovi che entrano nel mercato illegale. La grande differenza tra le classiche droghe d'abuso (cannabinoidi, cocaina, anfetamina, oppioidi) e la NPS è che attualmente la vita della droga (che entra e esce dai mercati) è così rapida

che non c'è tempo per concentrarsi sugli aspetti neuroparmacologici e sugli effetti collaterali di queste sostanze, non c'è tempo per istituire un metodo analitico adeguato per identificarli e quantificarli in campioni non biologici sequestrati e matrici biologiche degli utenti e l'inclusione nella legge di divieto si verifica tardi, quando il nuovo analogo sintetizzato ha già sostituito il precedente. In conclusione, i problemi principali dell'NPS sono la fluidità e la velocità di entrata e uscita dal mercato, i loro effetti sconosciuti e imprevedibili sulla salute, la mancanza di una tempestiva rilevazione analitica e la rapidità di essere sostituiti da altri analoghi per eludere la legge, in una parola tutto ciò che riguarda NPS è una questione di tempo.

2.1 LE INDICAZIONI INTERNAZIONALI

Nella prima metà degli anni 2000 l'emergenza delle NSP diviene un trend di rilievo mondiale ed europeo.

Al fine di costruire dei meccanismi di difesa volti a contrastare ed arginare il fenomeno della diffusione di NSP, è stato necessario guardare a quanto previsto dalle Convenzioni ONU sul tema e legiferare ulteriormente: si susseguono dunque la "Risoluzione 48/1 di marzo 2005" e la "Risoluzione 53/11 di marzo 2010".

E' tuttavia con la "Risoluzione 55/1 di marzo 2012" che la "Commissione sulle Droghe Narcotiche (CND)" presso l'ONU dispone la promozione della cooperazione internazionale in risposta al preoccupante trend delle NSP con condivisione dei dati tra le Nazioni, con "l'United Nation Office on Drugs and Crime (UNODC)", con la WHO e con "l'European Monitoring Center for Drugs

and Drug Addiction (EMCDDA)” esplicitando la necessità di migliorare l'identificazione delle sostanze e vagliando internet, in quanto mercato preferenziale di tali sostanze.

Segue poi la “Risoluzione 56/4 di marzo 2013” che ha lo scopo di migliorare la cooperazione internazionale sull'identificazione e il reporting delle NSP con risalto al controllo dei loro sistemi di vendita.

2.2 LE INDICAZIONI EUROPEE

Il “Consiglio dell'Unione Europea” ha istituito con la “Decisione 2005/387/GAI del 10 maggio 2005”, una strategia per l'interscambio veloce di informazioni in materia di NSP stabilendo che ogni Paese dell'Unione Europea assicurasse all'Europol e allo “European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)” informazioni sulla produzione, vendita ed utilizzo di NSP, mediante il sistema di allerta rapido.

Tale Decisione è più comunemente definita come “the Council Decision”.

Nel documento vengono indicate come NSP quelle sostanze che non rientrano nella Convenzione Unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961 né nella Convenzione di Vienna delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope ma che possono costituire una minaccia per la sanità pubblica al pari delle sostanze figuranti nei relativi elenchi delle due convenzioni.

La “Council Decision” ha sicuramente portato ad un aumento delle segnalazioni di NSP: nel 2010 è stato difatti segnalato un numero record di nuove sostanze (41), più di un terzo di tutte le sostanze notificate dal 2005.

Numerosi Stati hanno tuttavia sollevato che tale strumento non fosse sufficiente in quanto, non permetteva di ritirare rapidamente dal mercato le NSP in quanto potevano trascorrere anche 24 mesi prima che l'UE mettesse una NSP sotto controllo.

Peraltro, l'11/07/2011 un report sulla "Council Decision" redatto a Bruxelles evidenziava che la "Decisione 2005/387/GAI" sulle nuove sostanze psicoattive era certamente uno strumento utile per contrastare le nuove sostanze a livello dell'UE, in particolare in quanto consentiva uno scambio di informazioni tra gli Stati membri (sistema di allerta rapido). Tuttavia, la Decisione presentava tre importanti carenze quando si trattava di sottoporre queste sostanze a misure di controllo a livello europeo:

- non era in grado di affrontare il grande aumento del numero di nuove sostanze psicoattive sul mercato, in quanto affrontava le sostanze una ad una, attraverso un lungo processo;
- risultava reattivo, poiché le sostanze sottoposte a misure di controllo venivano rapidamente sostituite con nuove con effetti simili, spesso attraverso piccole modifiche della loro composizione chimica;
- mancava di opzioni per le misure di controllo.

Pertanto il 17 settembre 2013 la Commissione Europea ha elaborato una nuova procedura volta ad aggiornare quella precedentemente riportata nella "Decisione 2005/387/GAI" del "Consiglio Europeo", proponendo di rendere illegali le NSP secondo nuove modalità più veloci ed efficienti (IP/11/1236).

Con la "Direttiva (UE) 2017/2103" del Parlamento Europeo del 15/11/2017 viene modificata la decisione quadro "2004/757/GAI" del Consiglio al fine di

includere nuove sostanze psicoattive nella definizione di «stupefacenti» ed abrogata la decisione “2005/387/GAI”.

Tuttavia, nonostante tali emanazioni, nel 2017 venivano segnalate per la prima volta al sistema di allerta rapido (EWS) dell'Unione Europea 51 NSP, una media di una alla settimana. Peraltro alla fine del 2017, l'Osservatorio di Lisbona monitorava oltre 670 NPS (rispetto a circa 350 nel 2013).

I danni alla salute e alla società legati a nuovi cannabinoidi sintetici e nuovi oppioidi sintetici - tra cui intossicazioni acute e decessi - hanno indotto l'Osservatorio a condurre nuove valutazioni del rischio senza precedenti nel 2017.

Pertanto mediante una nuova normativa (“Regulation (Eu) 2017/2101 of the European Parliament and of the Council of 15 November 2017”)²⁰ redatta nel 2017 ed applicata nel 2018 il sistema europeo è stato ulteriormente rivisto al fine di velocizzare l'individuazione delle NSP prevedendo un'allerta precoce in tutta Europa con possibilità di un'azione più rapida di valutazione dei rischi e controllo delle sostanze.

La nuova legislazione - applicata in tutta Europa dal 23 novembre 2018 - rafforza il sistema di allarme rapido dell'UE e le procedure di valutazione del rischio sugli NPS ed accorcia i processi di controllo.

²⁰ Regulation (Eu) 2017/2101 of the European Parliament and of the Council of 15 November 2017

Il nuovo pacchetto legislativo comprende:

- un regolamento relativo allo scambio di informazioni e un sistema di allarme rapido e una procedura di valutazione del rischio per le nuove sostanze psicoattive, che modifica il regolamento istitutivo di rifusione dello “European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)”;
- una direttiva, che consente alle NPS di essere controllate a livello dell'UE come “sostanze psicotrope”²¹;
- è mantenuto il precedente approccio europeo in tre fasi alla risposta agli NPS - allarme tempestivo, valutazione dei rischi e misure di controllo - rafforzando in modo significativo i processi esistenti semplificando e accelerando le procedure di raccolta e valutazione dei dati. Una nuova caratteristica del regolamento consente di valutare insieme i rischi potenziali presentati da diversi NPS con una struttura chimica simile in una relazione di valutazione del rischio combinata. Durante tutta la nuova procedura, vengono introdotte scadenze più brevi. “L'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze” (“European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA”) continuerà a svolgere un ruolo di primo piano nell'allerta precoce e nel monitoraggio degli NPS segnalati dagli Stati membri dell'UE e avvierà un'indagine scientifica su qualsiasi nuova sostanza che possa destare preoccupazione a livello dell'UE. A seguito della presentazione da parte dell'agenzia della sua relazione

²¹ Direttiva (UE) 2017/2103 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 novembre 2017

iniziale, la Commissione Europea avrà due settimane per chiedere all'agenzia di valutare i potenziali rischi presentati dalla sostanza, da consegnare entro sei settimane. Sulla base della relazione sulla valutazione del rischio, la Commissione può proporre di controllare la sostanza. Il Consiglio dell'UE e il Parlamento europeo avranno quindi due mesi per decidere se concordare. Le autorità degli Stati membri disporranno di sei mesi (anziché 12 in base al sistema precedente) per mettere la sostanza sotto controllo, a livello nazionale, una volta entrata in vigore la decisione.

È stata inoltre rafforzata la rete che sostiene lo “European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)” mediante interazione con “l’Agenzia europea per i medicinali (EMA)”, “l’Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA)”, il “Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC)” e “l’Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA)”.

CAPITOLO 3

NORMATIVA ITALIANA

3.1 RIFERIMENTI NORMATIVI ITALIANI SUGLI STUPEFACENTI

La legge italiana (la cosiddetta “Iervolino-Vassalli” del 1990 poi recepita nel Testo Unico) che disciplina l’intera materia relativa agli stupefacenti è il Testo Unico 309 del 1990 che stabilisce regole sulla produzione, commercio ed uso delle sostanze stupefacenti nonché sulla repressione delle attività illecite e sulla prevenzione e trattamento della tossicodipendenza.

Le sostanze stupefacenti vengono definite in base al fatto che sono contenute in un elenco che viene periodicamente aggiornato dal Ministero della Sanità. Ne deriva che ciò che è legale e ciò che illegale nel nostro paese (come del resto in tutta Europa e anche negli Stati Uniti) è solo ciò che è schedato nell’elenco.

Una “nuova” droga non è pertanto definibile come illegale finché il Ministero non lo affermi.

Il “Testo Unico 309 del 1990” ha subito numerose modifiche: in primis la Corte Costituzionale nel ’91 ha precisava che non basta avere una quantità di stupefacenti di poco superiore alla “dose media giornaliera” per configurare lo spaccio; nel 1993 con il referendum dei Radicali si abolì la sanzione della detenzione a scopo personale.

Dal 2006 l’uso delle sostanze stupefacenti e psicotrope in Italia è stato disciplinato da una nuova Legge (c.d. “Fini-Giovanardi”) con abolizione della

distinzione tra droghe leggere e pesanti (unificando le tabelle del ministero della Salute), insieme all'inasprimento delle sanzioni.

Dal 2006 al 2014, numerosi aggiornamenti sono stati effettuati circa la tabellazione delle "nuove droghe" che sono state scoperte.

Nella V Conferenza Nazionale sulle Droghe (Trieste 12-14 Marzo 2009) è emerso come, in relazione alla comparsa di NSP, fosse indispensabile mettere a punti una rete di fonti di informazione, arricchendo gli strumenti di monitoraggio e controllo. Ne è derivato un Piano di Azione Nazionale (PAN) sulle Droghe 2010-2013, ove viene chiaramente indicata la necessità di mantenere attivo ed efficiente il Sistema Nazionale di Allerta Precoce, ampliando la sua attività di osservazione anche alla rete Internet, agli smart shops ed ai rave illegali.

Stante le segnalazioni effettuate circa le NSP attraverso il "Sistema Nazionale di Allerta Precoce", sistema di comunicazione tra il "Dipartimento Politiche Antidroga" e il "Ministero della Salute", dal 2010 diversi decreti per l'aggiornamento della Tabella I del DPR 309/90 e s.m.i. sono stati prodotti²².

Nel febbraio 2014 la Corte Costituzionale bocciava la c.d. "Fini-Giovanardi" creando dunque un vuoto normativo.

Con il "Decreto legge 20 marzo 2014 n° 36" (c.d. decreto Lorenzin), convertito con Legge 16 maggio 2014, n. 79, sono state apportate alcune modifiche al Testo Unico sugli stupefacenti (DPR 309/90), a seguito della sentenza 32/2014 della Corte Costituzionale che ha ripristinato il sistema sanzionatorio collegato agli illeciti relativi alle sostanze stupefacenti e

²² http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1274/pan_nps_def.pdf

psicotrope suddivise in quattro tabelle (I e III sanzioni maggiori; II e IV sanzioni minori)²³.

La nuova Legge ricomprende tutti gli aggiornamenti intervenuti dal 2006 al 2014, vale a dire la tabellazione delle “nuove droghe” e elude la rilevanza penale della detenzione o l’acquisto per uso personale.

Per i medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope è stata creata una ulteriore tabella.

Ne deriva che tutti gli stupefacenti e le sostanze psicotrope sono inseriti in 5 tabelle che vengono costantemente aggiornate.

Le tabelle I II III IV sono relative alle sostanze stupefacenti e psicotrope poste sotto controllo internazionale e nazionale.

Vedasi in nota i contenuti delle tabelle, ai sensi degli ultimi aggiornamenti, così come indicate nel portale Salute del Governo Italiano^{24,25,26,27,28,29}.

²³ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto

²⁴ “Tabella I (ultimo aggiornamento Decreto 13 marzo 2020)”
“*Oppio e derivati oppiacei (morfina, eroina, metadone ecc)*
Foglie di Coca e derivati
Amfetamina e derivati amfetaminici (ecstasy e designer drugs)
Allucinogeni (dietilammide dell’acido lisergico - LSD, mescalina, psilocibina, fenciclidina, ketamina ecc)”

“Tabella II (ultimo aggiornamento Legge 16 maggio 2014, n° 79)”
“*Cannabis*”

“Tabella III (ultimo aggiornamento Legge 16 maggio 2014, n° 79)”
“*Barbiturici*”

“Tabella IV (ultimo aggiornamento Decreto 13 marzo 2020)”
“*Benzodiazepine*”

“Tabella dei medicinali (ultimo aggiornamento Decreto 23 dicembre 2019)”
“*Medicinali a base di morfina e sostanze analgesiche oppiacee*
Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis
Barbiturici
Benzodiazepine (diazepam, flunitrazepam, lorazepam ecc)”

²⁵ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto

²⁶ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto

Nella tabella dei medicinali sono listati i farmaci a base di sostanze stupefacenti e psicotrope, impiegate ad uso terapeutico umano o veterinario³⁰.

Le predette tabelle sono costantemente aggiornate con Decreto Ministeriale quando:

- vengono effettuate delle modifiche nelle liste a livello internazionale;
- una sostanza non di abuso diviene tale;
- una nuova droga viene commercializzata;
- quando viene segnalato un nuovo medicinale ad azione stupefacente o psicotropa.

²⁷ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto

²⁸ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto

²⁹ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto

³⁰ L'elenco di medicinali con forte attività analgesica che godono di particolari facilitazioni prescrittive per il trattamento dei pazienti affetti da dolore severo costituisce l'Allegato III bis al Testo unico degli stupefacenti:

Buprenorfina

Codeina

Diidrocodeina

Fentanil

Idrocodone

Idromorfone

Medicinali a base di cannabis per il trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard

Metadone

Morfina

Ossicodone

Ossimorfone

Sufentanil per somministrazioni ad uso sublinguale

Tapentadolo".

L'ultimo aggiornamento delle tabelle si è avuto con il decreto 13 marzo 2020 del Ministero della Salute, in vigore dal 14 aprile. In particolare, è stato disposto l'inserimento nella tabella I delle seguenti NSP³¹:

- *“1-(1,3-difenilpropan-2-il)pirrolidina;*
- *1,4-DMAA;*
- *2-FEA;*
- *2F-fenmetrazina;*
- *3-FEA;*
- *3-HO-PCP;*
- *3-metilcrotonilfentanil;*
- *3,4-metilendioxi-U-47700;*
- *4-FEA;*
- *4-fluoro-ciclopropilbenzilfentanil;*
- *4-HO-BF;*
- *5Cl-bk-MPA;*
- *5F-Cumyl-PeGaClone;*
- *5F-MDMB-P7AICA;*
- *7-[2-([1-(4-cloro-2,5-dimetossifenil)propan-2-il]amino);*
3,7-diidro-1H-purina-2,6dione;
- *25E-NBOH;*
- *Acetilbenzilfentanil;*
- *AMT;*
- *benzoilolbenzilfentanil;*

³¹ Decreto 13 marzo 2020 (Inserimento nella tabella I e IV di nuove sostanze psicoattive)

- bromadolina/U4793e;
- descloroketamina;
- estere metilico dell'acido lisergico;
- fluoroketamina;
- furanil benzilfentanil;
- isopropil-u-47700;
- mCPP;
- N-metil-ciclazodone;
- para-fluoro-4-metilaminorex;
- PPAP;
- tianeptina;
- troparil”.

L’inserimento è stato disposto a seguito dei casi di decesso ed intossicazione sul territorio internazionale e dei rischi connessi alla diffusione di nuove sostanze psicoattive sul mercato italiano, riconducibile a sequestri effettuati in Italia.

3.2 LE RATIFICHE NAZIONALI ALLE CONVENZIONI ONU

L'Italia ha recepito le tre Convenzioni Internazionali sulle sostanze stupefacenti e psicotrope³².

3.3 INDICAZIONI NAZIONALI SULLE NSP

Nel 2008, seguendo i dettami Europei in Italia è stato creato il “Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe” – “National Early Warning System (N.E.W.S.)”.

Il Sistema, che ha sede presso “l'Osservatorio Nazionale del Dipartimento Politiche Antidroga”, nasce con l'obiettivo di individuare la comparsa di NSP attivando strategie in risposta alle emergenze³³.

Nella “V Conferenza Nazionale sulle Droghe” (Trieste 12-14 Marzo 2009) è emerso come, in relazione alla comparsa di NSP, fosse necessario creare una rete di informazioni e arricchendo gli strumenti di monitoraggio. Ne è derivato un Piano di Azione Nazionale (PAN) sulle Droghe 2010-2013, ove viene chiaramente indicata la necessità di mantenere attivo ed efficiente il “Sistema Nazionale di Allerta Precoce”, ampliando la sua attività di osservazione anche alla rete Internet e alle feste illegali.

³² “Legge 5 giugno 1974, n° 412 (GU n° 236 del 10 settembre 1974) - Ratifica ed esecuzione della convenzione unica sugli stupefacenti, adottata a New York il 30 marzo 1961 e del protocollo di emendamento, adottato a Ginevra il 25 marzo 1972 (sostanze psicotrope)”; “Legge 25 maggio 1981, n° 385 (GU n° 202 del 24 luglio 1981) - Adesione alla convenzione sulle sostanze psicotrope, adottata a Vienna il 21 febbraio 1971, e sua esecuzione”; “Legge 5 novembre 1990, n° 328 (GU n° 267 del 15 novembre 1990) - Ratifica ed esecuzione della convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e sostanze psicotrope, con annesso, atto finale e relative raccomandazioni, fatta a Vienna il 20 dicembre 1988”.

³³ <http://www.politicheantidroga.gov.it/it/dpa-in-sintesi/attivita-e-progetti/lepubblicazioni/sistema-nazionale-di-allerta-precoce-e-risposta-rapida-per-le-droghe/presentazione/>

Oltre alla gestione delle segnalazioni in entrata (input) e delle comunicazioni in esterno (output), il Sistema ha realizzato una serie di attività che hanno contribuito a ridurre la circolazione di NSP nel nostro Paese.

CAPITOLO 4

LE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE

Definizione secondo la decisione 2005/387/GAI del Consiglio ³⁴

“Nuova sostanza psicoattiva: nuova droga stupefacente o psicotropa, allo stato puro o contenuta in un preparato, che non è disciplinata da quanto stabilito nella Convenzione Unica delle Nazioni Unite del 1961 sugli Stupefacenti o nella Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle Sostanze Psicotrope, ma che può rappresentare una minaccia per la salute pubblica paragonabile a quella posta dalle sostanze elencate in tali convenzioni”.

Generalmente le NSP sono prodotte da aziende chimico-farmaceutiche cinesi e quindi inviate in Europa dove vengono confezionate e vendute, talvolta anche alla luce del sole. Sebbene alcune nazioni abbiano introdotto restrizioni, è possibile ancora reperire tali sostanze nei webstore o nel deepweb.

Alla fine del 2018 l'EMCDDA monitorava più di 730 NSP e solo nel 2018 55 NSP sono state segnalate al sistema di allerta precoce dell'Unione Europea (1/settimana) ³⁵.

Trattasi perlopiù di cannabinoidi e catinoni sintetici sebbene si cominci a registrare anche la comparsa di oppiacei e benzodiazepine sintetiche.

³⁴ https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/645/EMCDDA_DiF22_IT_318771.pdf

³⁵ Relazione Europea sulla Droga 2019 - European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)

Le NSP nascono notevoli insidie: le predette sostanze infatti non sono rintracciabili nelle matrici biologiche ed autoptiche mediante i routinari test tossicologici che vengono normalmente utilizzati nei laboratori preposti. Inoltre tali sostanze, trovando essenzialmente spazio nel mercato via internet possono raggiungere acquirenti disparati tra cui i giovani ed i giovanissimi. L'assunzione di NSP può difatti rimanere non diagnosticata mediante procedure standard di rilevazione; proprio per tale motivo la continua comparsa di NSP sul mercato illecito delle sostanze stupefacenti rappresenta una sfida per i laboratori di analisi.

Le NSP possono essere classificate, a seconda del loro effetto clinico, in droghe stimolanti, sedative, psichedeliche-allucinogene, dissociative e i cannabinoidi sintetici ³⁶.

Le NSP sono per la grande maggioranza rappresentate da cannabinoidi sintetici (spesso contenuti in herbal mixture), catinoni sintetici, fenetilamine, piperazine, triptamine, ketamina, GHB/GBL, in preparati prevalentemente di derivazione sintetica. Trattasi non solo di sostanze di nuova generazione ma anche di principi attivi di medicinali regolarmente autorizzati che vengono utilizzati per finalità non terapeutiche al di fuori di prescrizioni mediche (es. Ketamina, GHB).

Le NSP, in base alla loro struttura chimica, possono essere suddivise in 4 principali categorie:

- **Cannabinoidi sintetici:** imitano gli effetti della cannabis e non mostrano alcuna relazione chimica con il delta-9-

³⁶ Guy N. Ratty. *Essentials of Autopsy Practice - Reviews, Updates, and Advances*. Springer.

tetraidrocannabinolo, il principio psicoattivo della cannabis, ma agiscono sui recettori cerebrali dei cannabinoidi in modo simile a quello della cannabis.

- **Farmaci di tipo stimolante:** simulano gli effetti psicoattivi di sostanze come l'anfetamina, la cocaina e l'ecstasy e includono composti come ad es. Benzilpiperazina, catinoni sintetici (ad es. Mefedrone), metilfenidato e analoghi, metilendiossopirovalerone, 5,6-metilendiossi-2-amminoina-dano, etilfenidato.
- **Nuove benzodiazepine e tranquillanti** (noti anche come farmaci di tipo "Downer" / tranquillanti), progettati per replicare gli effetti dei tranquillanti o dei farmaci ansiolitici, soprattutto della famiglia delle benzodiazepine, tra cui, tra gli altri, etizolam, pirazolam e ubromazepam.
- **Farmaci allucinogeni:** questi farmaci simulano l'azione centrale di sostanze come la dietilamide dell'acido lisergico e includono le sostanze delle fenetilammine 2-C (2-CB, 2-CE, 2C-I), la ketamina, la descloro-N-etil-chetamina.

CAPITOLO 5

APPROFONDIMENTO SUI CATINONI SINTETICI

I catinoni sintetici sono sostanze strutturalmente analoghe al catinone, una molecola psicoattiva presente in natura nella pianta del Khat. Trattasi di molecole spesso coinvolte nella preparazione di sostanze medicamentose.

Come si legge nella Scheda sui Catinoni Sintetici presente sul sito della Direzione Generale per i Servizi Antidroga del Ministero dell'Interno i catinoni presentano le seguenti caratteristiche³⁷.

Presentazione: vengono commercializzati generalmente col nome di Explosion, Blow, Recharge sotto forma di cristalli o polvere bianca o marrone, sali da bagno e fertilizzanti per piante recanti la dicitura "*non adatti al consumo umano*".

Più raramente vengono venduti come pastiche o capsule ed essendo in grado di imitare gli effetti della cocaina, dell'amfetamina o dell'MDMA sono spesso vendute in sostituzione dell'MDMA.

Prime segnalazioni: dagli anni 2000 in poi. Il primo caso fatale direttamente collegato all'uso di mefedrone, è stato registrato in Svezia nel 2008.

Più frequenti: Mefedrone ed il metilone, fino al 2010, fra i più diffusi sul mercato (dose tipica di mefedrone: 100-250 mg).

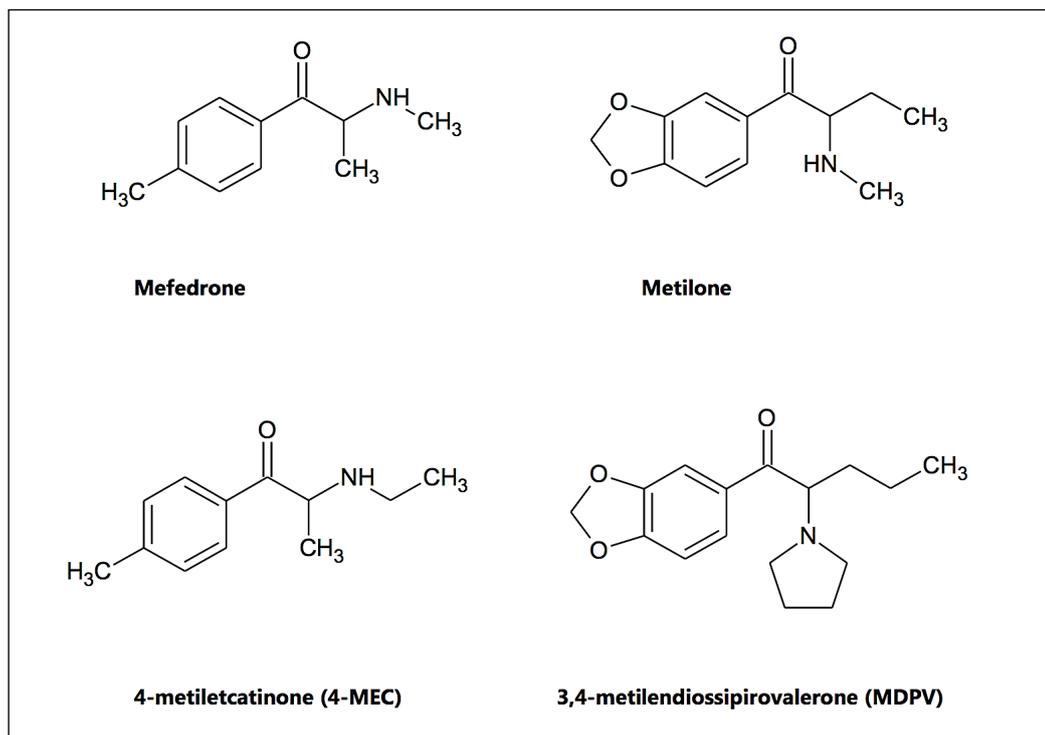
Modalità di assunzione: via orale, rettale, intranasale, sniffati, per insufflazione ed iniettati.

³⁷ <https://antidroga.interno.gov.it/schede/catinoni-sintetici/>

Funzionamento: sono stimolanti del sistema nervoso centrale (SNC), sebbene con una potenza non elevata: ciò è causato dal gruppo β -cheto che crea una molecola non pienamente capace di superare la BEE. Gli effetti sull'uomo risultano assimilabili alle droghe stimolanti ed il picco di azione è di breve durata (al pari della cocaina): i consumatori consumano dunque più dosi in vicinanza temporale, fino a 1 g.

Effetti psicoattivi: simpaticomimetici simili ai derivati delle amfetamine e della cocaina. I più comunemente riportati sono ansia, ridotta capacità di concentrazione e della memoria a breve-termine, irritazione della mucosa nasale, cefalea, tachicardia, ipertensione, iperidrosi, midriasi, trisma, bruxismo, allucinazioni, grave agitazione psicomotoria e aggressività, convulsioni. La clinica di presentazione non è distinguibile dagli effetti acuti da MDMA o da cocaina.

I catinoni sintetici sono annotati nella Tabella I delle sostanze stupefacenti, di cui al D.P.R. n. 309/90.



Con riguardo ai cantinoni sintetici, le indagini di screening non possono essere efficaci stante l'elevato numero di molecole appartenenti a tale classe di sostanze; è stata peraltro notata cross reattività con gli anticorpi per l'anfetamina^{38 39}.

In ambito di tossicologia forense, La cromatografia accoppiata a spettrofotometro di massa (GC-MS) rimane la tecnica più ampiamente utilizzata per la sua robustezza e rodada affidabilità nei risultati.

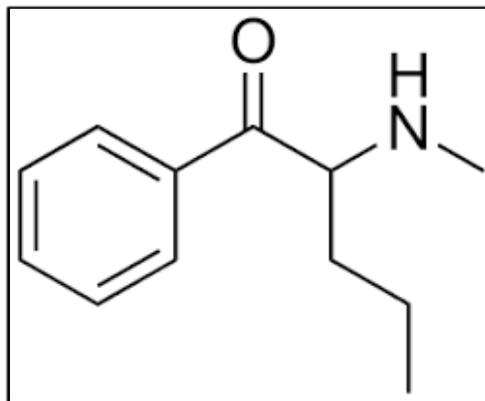
³⁸ L.E. Regester, J.D. Chmiel, J.M. Holler, S.P. Vorce, B. Levine, T.Z. Bosy, (2015) *Determination of designer drug cross-reactivity on five commercial immunoassay screening kits*, J. Anal. Toxicol. 39: 144–151.

³⁹ A. de Castro, E. Lendoiro, H. Fernández-Vega, S. Steinmeyer, M.López-Rivadulla, A. Cruz, (2014) *Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of selected synthetic cathinones and two piperazines in oral fluid. Cross reactivity study with an on-site immunoassay device*, J.Chromatogr. A 1374: 93–101.

Per quanto riguarda i catinoni sintetici è stata notata, tuttavia una alta degradabilità termica con la predetta metodica^{40 41}.

È dunque preferibile l'analisi mediante gascromatografia liquida e spettrometria di massa (LC-MS) stante la possibilità di controllo ed ottimizzazione della ionizzazione elettrospray (ESI).

PENTEDRONE



Il pentedrone è un catinone sintetico relativamente al quale sono disponibili dati limitati su farmacocinetica e farmacodinamica⁴², inoltre, ci sono scarse informazioni sul suo potenziale di dipendenza e sugli effetti secondari a intossicazione acuta^{43 44}.

⁴⁰ R.P. Archer, (2009) *Fluoromethcathinone, a new substance of abuse*, Forensic Sci. Int.185 10-20.

⁴¹ S. Kerrigan, M. Savage, C. Cavazos, P. Bella, (2016) *Thermal degradation of synthetic cathinones: implications for forensic toxicology*, J. Anal. Toxicol. 40 (2016)1-11.

⁴² E. Schlatter, B. Logan, (2013).Emerging designer drug monograph, SOFT Designer Drug Committee Monographs ver. 1.1

⁴³ M. Sykutera, M. Cychowska, E. Bloch-Boguslawska, (2015) *A fatal case of pentedrone and alpha-pyrrolidinovalerophenone poisoning*. J. Anal. Tox. 39 324-329.

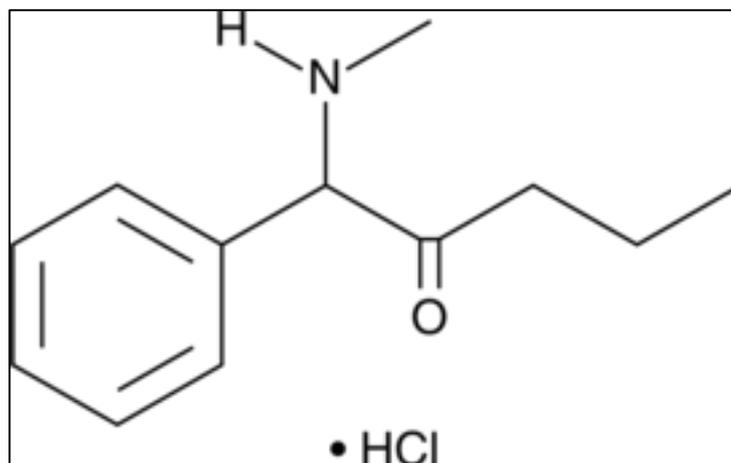
⁴⁴ Who, Pentedrone Critical Review Report Agenda item 4.6 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-eighth Meeting Geneva, 14-18 November 2016

Infatti in Letteratura sono presenti perlopiù singoli case report di identificazione del pentedrone e generalmente in combinazione con altre sostanze.

Come da ... la sostanza era rinvenuta in un caso di annegamento in combinazione con Methylenedioxypropylvalerone (MDPV) ed altre sostanze⁴⁵.

La sostanza era anche rilevata unitamente all'uso di α -PVP negli Stati Uniti⁴⁶: trattavasi di soggetto di sesso maschile di 31 aa, ucciso a colpi di arma da fuoco dalla polizia dopo aver mostrato un comportamento aggressivo e paranoico. Il livello ematico di pentedrone era di 8,794 ng/ml.

ISOPENTEDRONE, 1-(metilamino)-1-phenylpentan-2-one



⁴⁵ EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). 2014. EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: MDPV (3,4-methylenedioxypropylvalerone). EMCDDA-Europol, Lisbon.

⁴⁶ Richards-Waugh LL, Bailey KM, Clay DJ, Gebhardt MA, Newsome-Sparks CL, Mahmoud HE, et al. 2013. Deaths involving the recreational use of α -PVP pyrrolidinopentiophenone). AAFS Proceedings, Abstract K16, Washington, D.C. Available

L'Isopentedrone è un isomero strutturale del pentedrone, rappresentando un prodotto secondario di sintesi chimica nella reazione tra α -alochetone e ammina. Non sono disponibili informazioni sulla sua farmacologia e tossicologia, né sui suoi effetti sul metabolismo umano.

L'isopentedrone è stato per la prima volta identificato in Austria nell'anno 2011 ed è stato poi descritto anche da altri Autori^{47 48 49 50}.

Allo stato attuale in Italia è presente nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. dal 2018.⁵¹

⁴⁷ F. Westphal, T. Junge, U. Girreser, W. Greibl, C. Doering (2012) *Mass, NMR and IR spectroscopic characterization of pentedrone and pentylone and identification of their isocathinone by-products* Forensic Science International 217 157-167

⁴⁸ C. Grumann, V. Auwärtera, *Separation of positional isomers of nine 2-phenethylamine-derived designer drugs by LC-MS/MS*, Drug Test Anal. 2018 Feb 18.

⁴⁹ V. A. Garmathya, A. Péterfic, T. Figeczki, J. Kissd, K. Medgyesi-Frankd, J. Postae, J. Csorbad *Diverted medications and new psychoactive substances—A chemical network analysis of discarded injecting paraphernalia in Hungary* International Journal of Drug Policy 46 (2017) 61-65

⁵⁰ AM Araújo, MJ Valente, M Carvalho, D Dias da Silva, H Gaspar, F Carvalho, M de Lourdes Bastos, P Guedes de Pinho. (2015) *Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones*. Arch Toxicol. May;89(5):757-71.

⁵¹ DECRETO 18 maggio 2018 Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella tabella I e nella tabella IV di nuove sostanze psicoattive.

CAPITOLO 6

STUDIO SPERIMENTALE

6.1 MATERIALI E METODI

Rappresentando le NSP un fenomeno relativamente nuovo, la maggior parte dei laboratori di tossicologia non è in grado di rilevarle routinariamente: ne deriva un vuoto epidemiologico circa la reale presenza di tali sostanze sul territorio italiano.

Il presente progetto di ricerca si pone l'obiettivo di valutare la diffusione del consumo di NSP nel territorio umbro.

Il lavoro di studio è stato condotto presso il laboratorio di Tossicologia Forense della Sezione di Medicina Legale dell'Università di Perugia dotato della seguente strumentazione:

- 1 Analizzatore DV 990 BV4 per saggi immuno-chimici (ELISA);
- 2 Gascromatografi spettrometri di massa;
- 2 Gascromatografi con rivelatore FID di cui due dotati di campionatore automatico dello spazio di testa;
- 1 Cromatografo liquido con spettrometro di massa tandem;
- 1 Spettrofotometro.

Prima fase

La prima fase dello studio ha previsto la ricerca bibliografica di letteratura già prodotta a livello internazionale e nazionale relativamente al fenomeno, ed ampiamente esposta nei capitoli da 1 a 5 del presente elaborato.

Seconda fase

La seconda fase del lavoro è quindi consistita nell'individuazione di una metodica di screening generale per la ricerca di alcune NSP, mediante cromatografia nelle urine.

Allo scopo sono stati utilizzati gli standard ufficiali di riferimento delle principali e più note NSP fornite dall'Istituto Superiore di Sanità che sono stati aggiunti ad urine bianche di sintesi.

È stato quindi studiato l'andamento chimico e cromatografico delle sostanze al fine di individuare un metodo rapido e semplice per la determinazione del maggior numero di molecole nel più breve tempo possibile.

La costruzione del metodo qualitativo ha previsto un'attenta valutazione dei seguenti parametri:

- selettività;
- linearità;
- stabilità;
- accuratezza;
- precisione;
- limite di qualificazione e determinazione (LOD);
- recupero;

- riproducibilità;
- robustezza.

Si è poi proceduto alla messa a punto e validazione di metodiche analitiche di conferma, che prevedono una procedura di estrazione dalla matrice urina mediante l'utilizzo della tecnica SPE (estrazione in fase solida) e la determinazione analitica eseguita adoperando la gas-cromatografia e la liquido-cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC/MS e LC-MS-MS).

Per la validazione della procedura analitica quantitativa sono stati valutati i seguenti parametri:

- costruzione di curve di calibrazione per la quantificazione di sostanze in matrice;
- studio dei parametri di specificità, sensibilità, accuratezza e precisione delle metodiche adottate;
- studio del recupero di estrazione.

Terza fase

Nella terza fase del lavoro è stata effettuata l'analisi tossicologica su un campione di soggetti potenzialmente esposti: a tal scopo, nei mesi di Gennaio e Febbraio 2020 sono stati analizzati i campioni di urina pervenuti all'Istituto di Medicina Legale di Perugia ai sensi dell'art. 186 e 187 del Codice della Strada e 589 bis del Codice Penale, negli anni 2018 e 2019.

I campioni di urina pervengono all'Istituto di Medicina Legale già sottoposti al routinario screening per le sostanze stupefacenti mediante CEDIA. Tale test è volto alla ricerca nella matrice urinaria di:

- Oppiacei;
- Cocaina;
- Cannabinoidi;
- Anfetamina;
- Metadone;
- Benzodiazepine.

Per consolidata procedura, i campioni di urina con CEDIA negativo vengono trattenuti in catena di custodia ma non ulteriormente esaminati, mentre i positivi vengono sottoposti ad analisi di conferma mediante GC-MS per sostanze standard.

Nel corso del presente studio, tutti i 157 campioni di urina pervenuti (sia quelli con CEDIA negativo, sia quelli con CEDIA positivo) sono stati sottoposti sia ad analisi di conferma mediante GC-MS per sostanze standard, sia a screening mediante LC-MS anche per le NSP.

I risultati sono stati raccolti in una griglia di rilevazione, utilizzata poi per l'analisi statistica dei risultati.

I campioni sono stati trattati in forma anonima e non è riconoscibile la fonte.

Alla raccolta dei dati, mediante la predetta griglia di rilevazione, è seguita una fase di analisi degli stessi al fine di ottenere informazioni, utili ad esaminare il fenomeno dell'assunzione delle NSP nel territorio umbro, anche al fine di elaborare considerazioni dal punto di vista statistico epidemiologico e sociale.

CAPITOLO 7

RISULTATI

7.1 RISULTATI EPIDEMIOLOGICI

Distribuzione per sesso

L'analisi dei dati consente di affermare che il campione esaminato è composto per la maggioranza da uomini essendo la popolazione composta di:

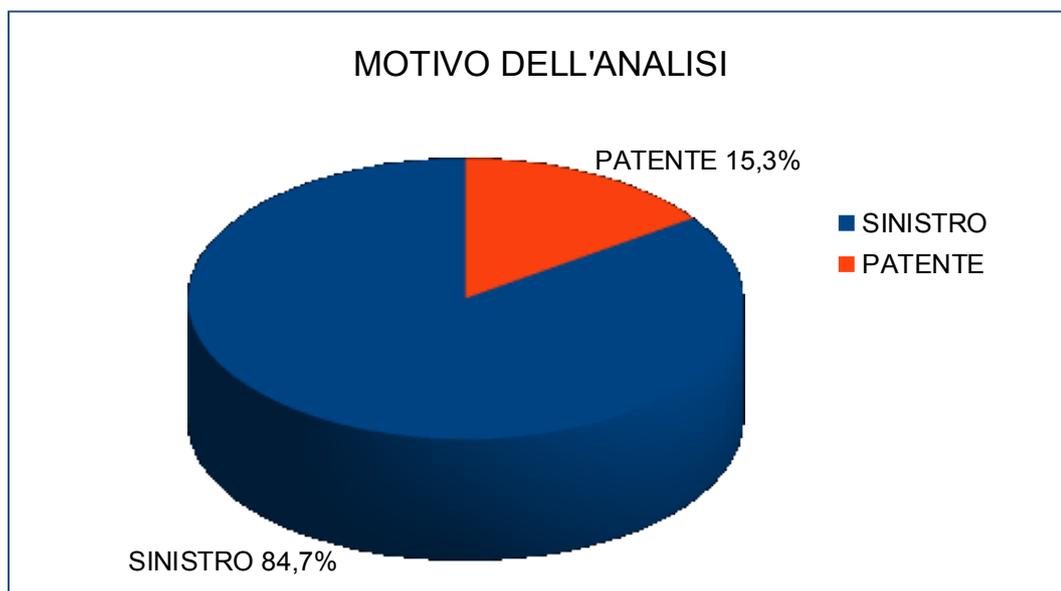
- 119 soggetti di sesso maschile (pari al 75,8 %);
- 38 soggetti di sesso femminile (pari al 24,2%).



Distribuzione per motivo dell'analisi

Valutando il fattore "motivo dell'analisi" risulta che:

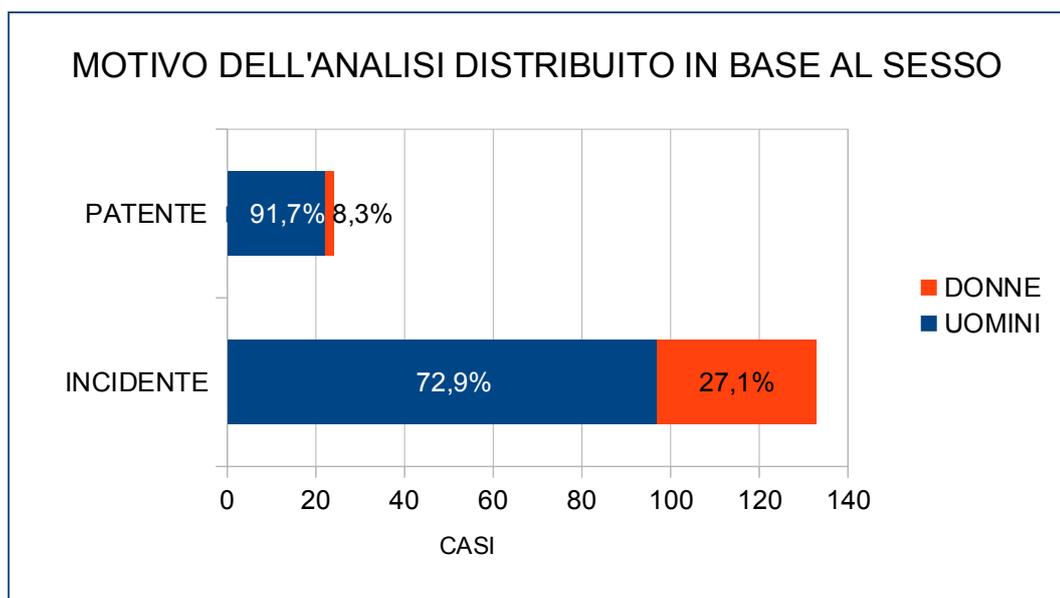
- 133 campioni su 157 sono stati raccolti a seguito di un sinistro stradale (pari al 84,7%);
- 24 campioni su 157 sono stati raccolti a seguito di un routinario controllo della patente di guida (pari al 15,3%).



Stratificazione del motivo dell'analisi in base al sesso

Analizzando la distribuzione per sesso in relazione al motivo dell'analisi risulta che:

- nei 133 casi di incidente, in 97 casi si trattava di soggetti di sesso maschile e 36 di soggetti di sesso femminile (pari al 72,9 % per gli uomini e 27,1% per le donne);
- nei 24 casi di controllo della patente, in 22 casi si trattava di soggetti di sesso maschile e 2 di soggetti di sesso femminile (pari al 91,7 % per gli uomini e 8,3% per le donne).



Distribuzione per età

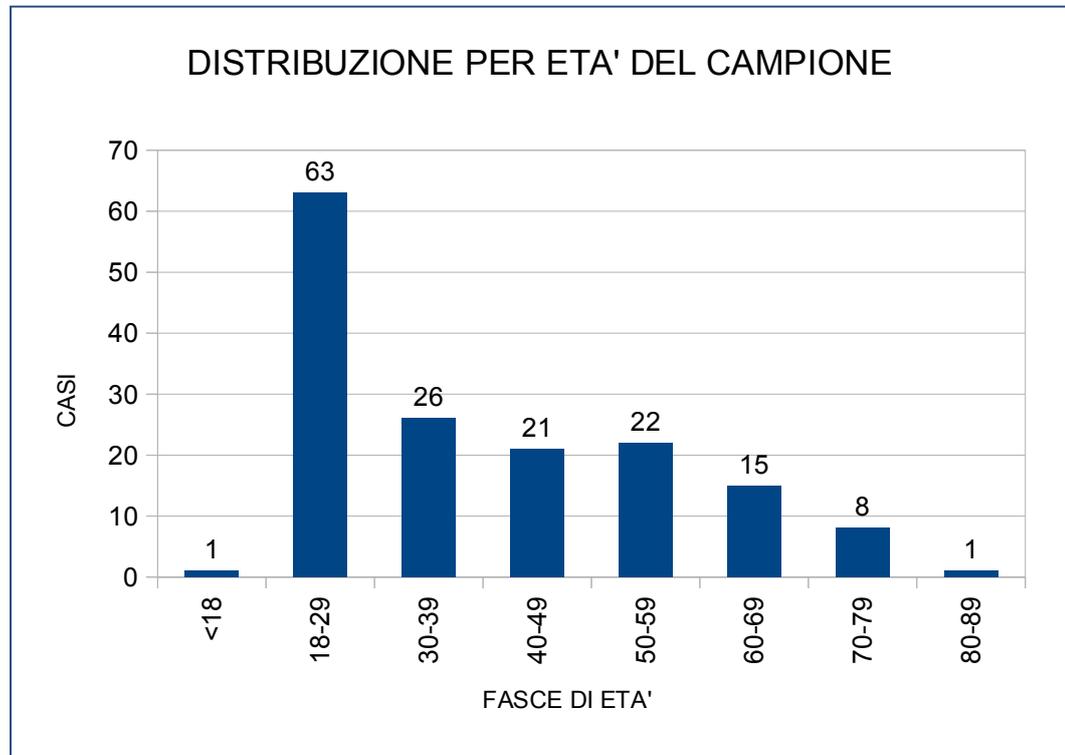
Dapprima si è calcolata l'età media del campione in toto, che è risultata essere 39 anni.

Si è quindi proceduto a suddividere l'età dei soggetti nei seguenti sottogruppi: 1) soggetti minorenni; 2) soggetti di età compresa tra 18 e 29 anni; 3) soggetti di età compresa tra 30 e 39 anni; 4) soggetti di età compresa tra 40 e 49 anni; 5) soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni; 6) soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni; 7) soggetti di età compresa tra 70 e 79 anni; 8) soggetti di età a partire dagli 80 anni in su.

I risultati sono così composti:

- 1) gruppo soggetti minorenni: n. 1 su 157 (pari al 0,64 %);
- 2) gruppo soggetti di età compresa tra 18 e 29 anni: n. 63 su 157 (pari al 40,13 %);
- 3) gruppo soggetti di età compresa tra 30 e 39 anni: n. 26 su 157 (pari al 16,56 %);
- 4) gruppo soggetti di età compresa tra 40 e 49 anni: n. 21 su 157 (pari al 13,38 %);
- 5) gruppo soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni: n. 22 su 157 (pari al 14,01 %);
- 6) gruppo soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni: n. 15 su 157 (pari al 9,55 %);
- 7) gruppo soggetti di età compresa tra 70 e 79 anni: n. 8 su 157 (pari al 5,10 %);

8) gruppo soggetti di età a partire dagli 80 anni in su: n. 1 su 157 (pari al 0,64 %).



L'analisi dei dati consente di poter affermare che la fascia di età maggiormente rappresentata, è stata quella compresa tra i 18 ed i 29 anni.

Tale fascia di età è stata ulteriormente suddivisa in tre sottogruppi:

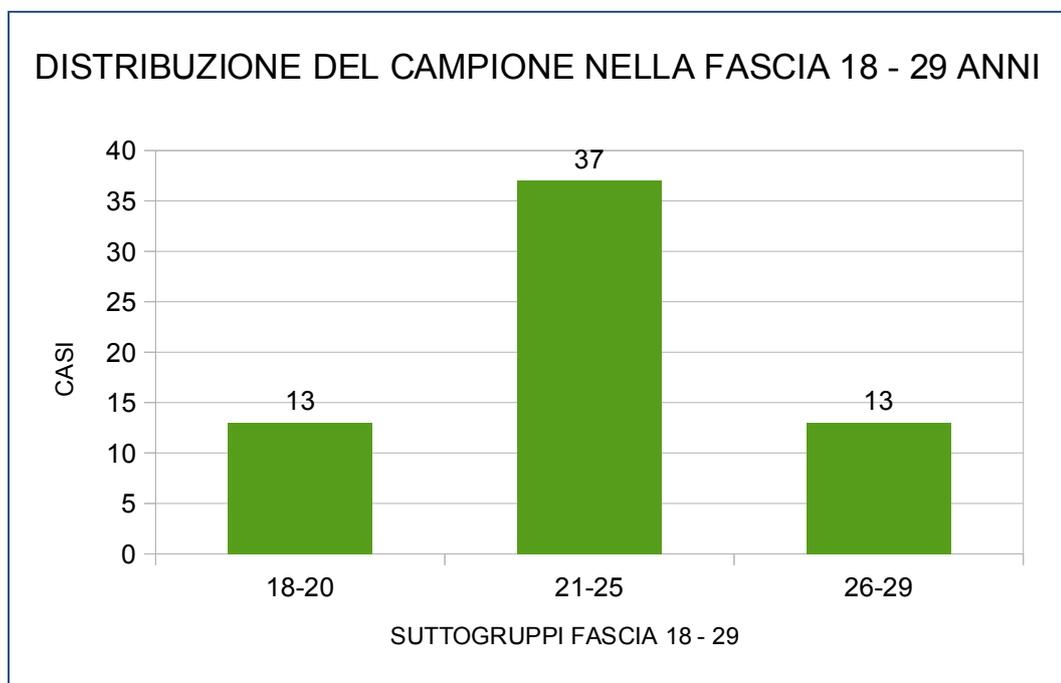
- 1) soggetti di età compresa tra 18 e 20;
- 2) soggetti di età compresa tra 21 e 25;
- 3) soggetti di età compresa tra 26 e 29.

Ne sono derivati i seguenti risultati:

1) gruppo soggetti di età compresa tra 18 e 20 anni: n. 13 su 63 (pari al 20,63 %);

2) gruppo soggetti di età compresa tra 21 e 25 anni: n. 37 su 63 (pari al 58,73 %);

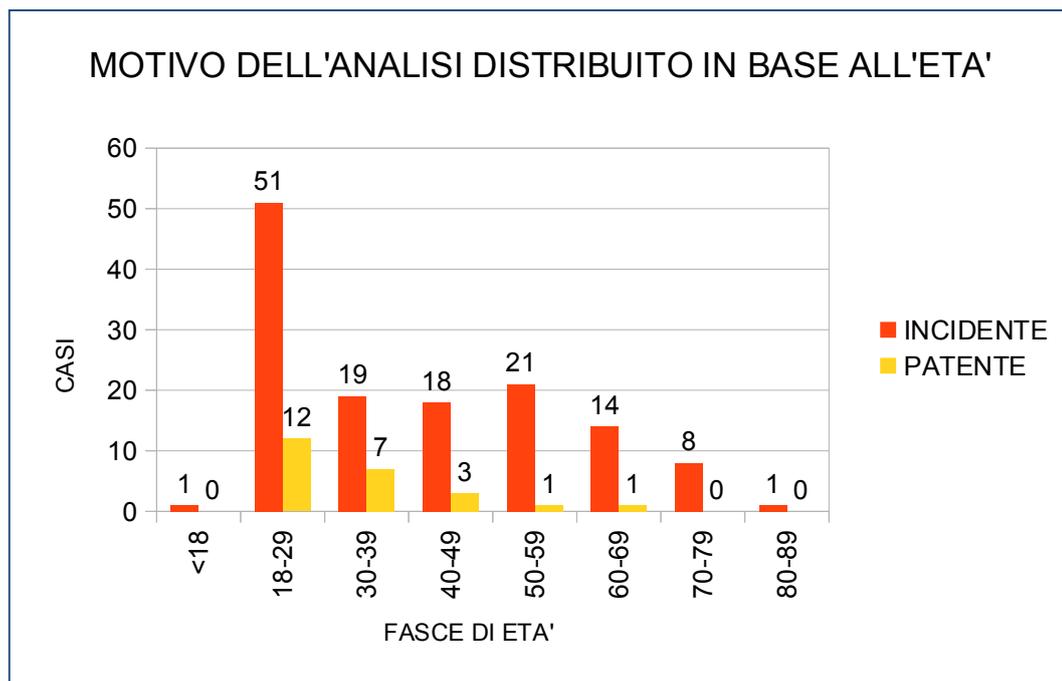
3) gruppo soggetti di età compresa tra 26 e 29 anni: n. 13 su 63 (pari al 20,63 %).



Stratificazione del motivo dell'analisi in base all'età

Stratificando il campione in base al motivo dell'analisi (campione pervenuto a seguito di incidente stradale o a seguito di controllo da parte delle forze dell'ordine) in base all'età risulta quanto segue:

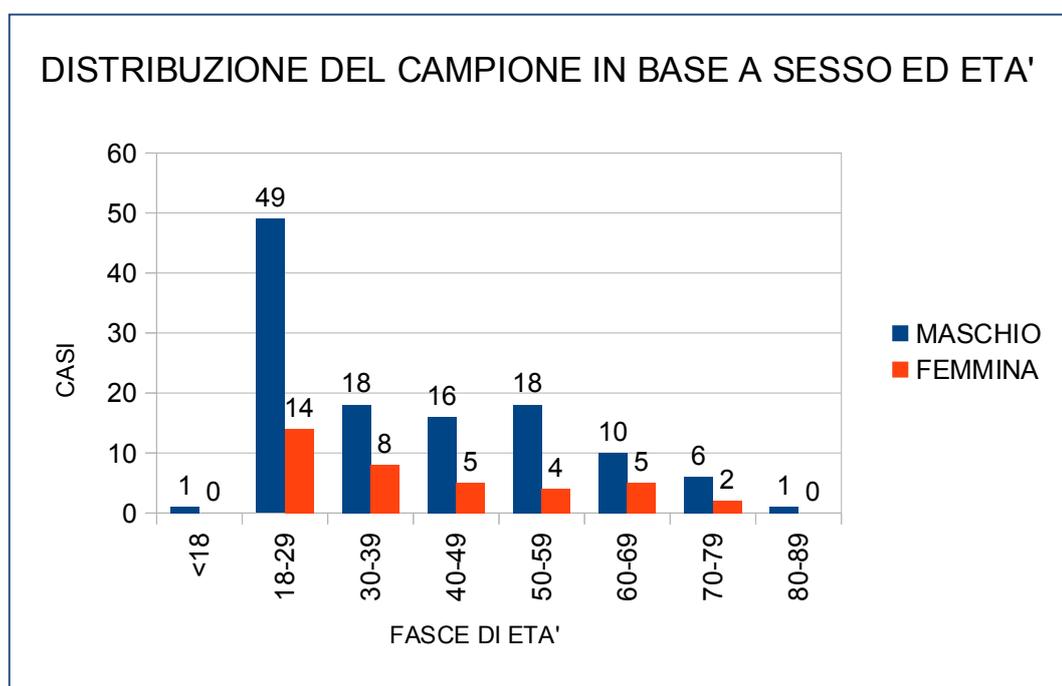
- i 133 soggetti della categoria "incidente" hanno età media pari a 40 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 (con 51 casi);
- i 24 soggetti della categoria "patente" hanno età media pari a 32 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 (con 12 casi).



Stratificazione del campione in base a sesso ed età

Stratificando il campione in base al sesso ed all'età risulta quanto segue:

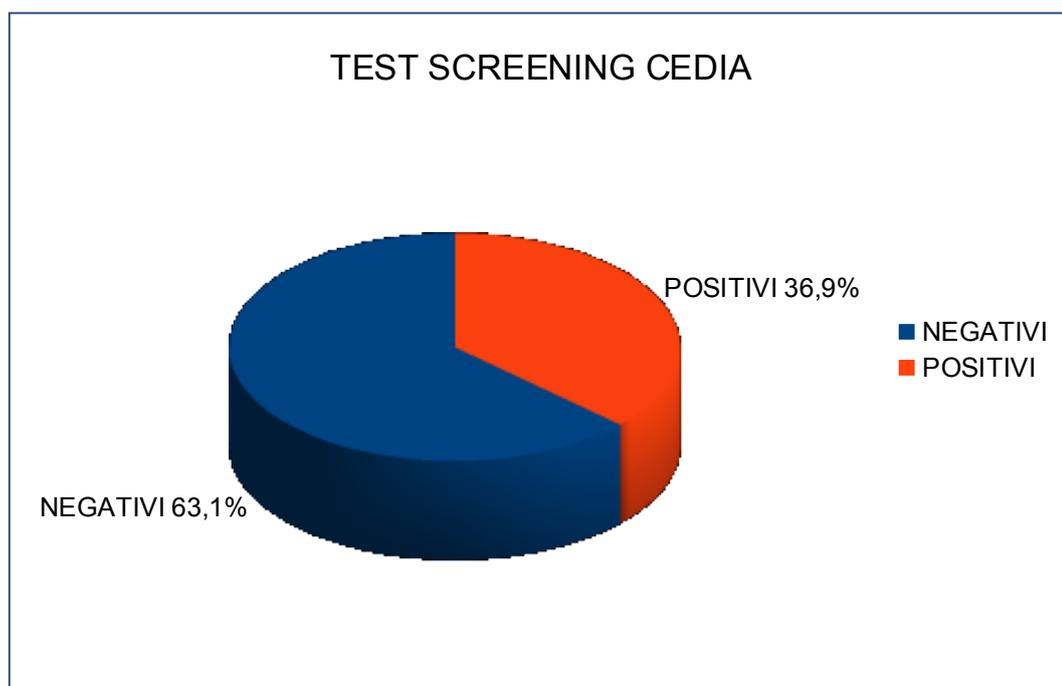
- i 119 soggetti di sesso maschile hanno età media pari a 38 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 anni (con 49 casi);
- i 38 soggetti di sesso femminile hanno età media pari a 39 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 anni (con 14 casi).



Risultato del test di screening CEDIA

Le urine dei 157 soggetti inclusi nello studio sono state sottoposte a test di screening per la ricerca di sostanze stupefacenti o psicotrope:

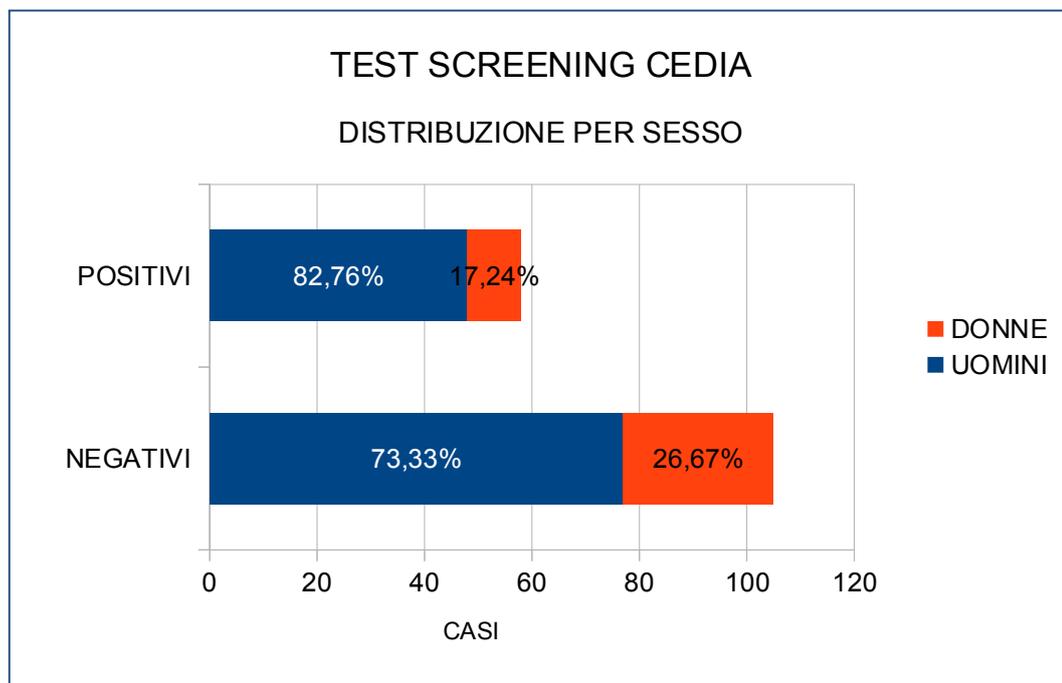
- 99 soggetti sono risultati negativi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope;
- 58 soggetti sono risultati positivi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope.



Stratificazione dei soggetti positivi e negativi al CEDIA in base al sesso

Stratificando quindi il campione dei soggetti risultati positivi e negativi al CEDIA in base al sesso è possibile estrapolare le seguenti risultanze:

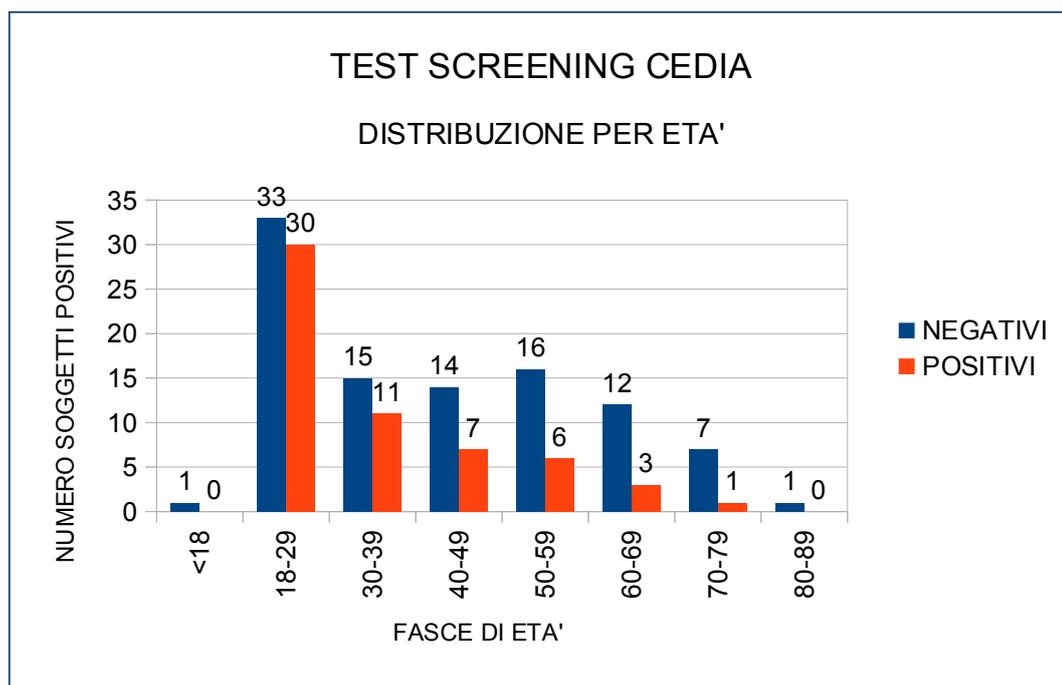
- i 99 soggetti risultati negativi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope erano:
 - o 77 di sesso maschile;
 - o 28 di sesso femminile;
- i 58 soggetti risultati positivi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope erano:
 - o 48 di sesso maschile;
 - o 10 di sesso femminile.



Stratificazione dei soggetti positivi e negativi al CEDIA in base all'età

Stratificando quindi il campione in soggetti risultati positivi e negativi al CEDIA in base all'età è possibile estrapolare le seguenti risultanze:

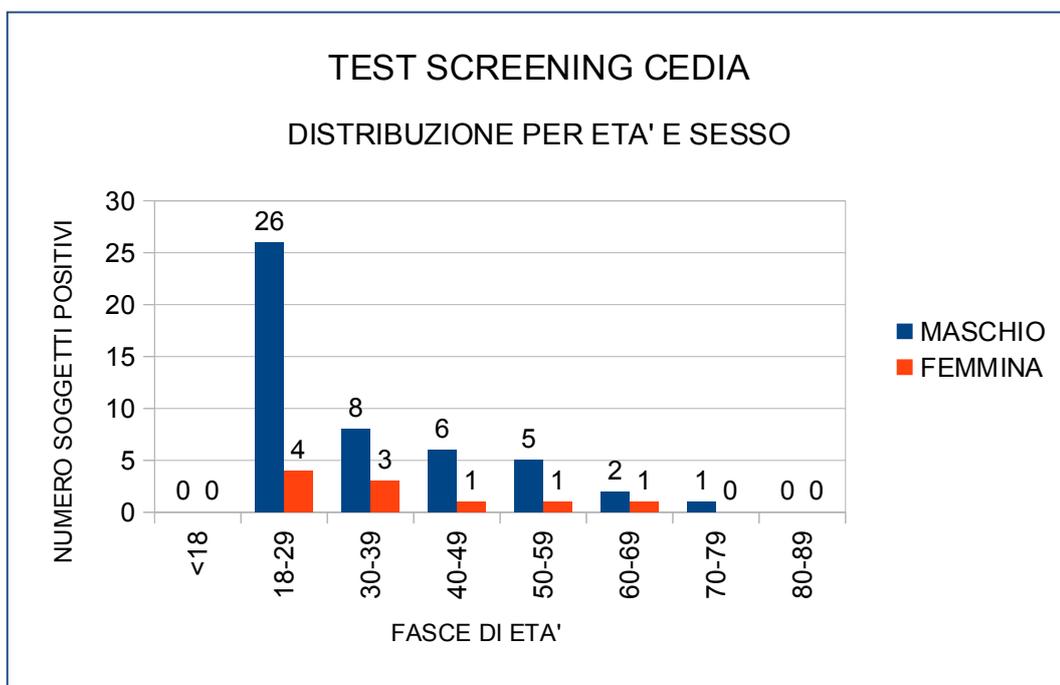
- i 99 soggetti risultati negativi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope hanno età media pari a 42 con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 (con 33 casi);
- i 58 soggetti risultati positivi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope hanno età media pari a 33 con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 (con 30 casi).



Stratificazione dei soggetti positivi in base all'età ed al sesso

Stratificando la positività al CEDIA in base all'età ed al sesso è possibile rilevare quanto segue:

- i 10 soggetti femminili positivi al CEDIA presentavano età media pari a 35 anni: 18-29 era la classe di età più rappresentata;
- i 48 soggetti maschili positivi al CEDIA presentavano età media pari a 33 anni: 18-29 era la classe di età più rappresentata.

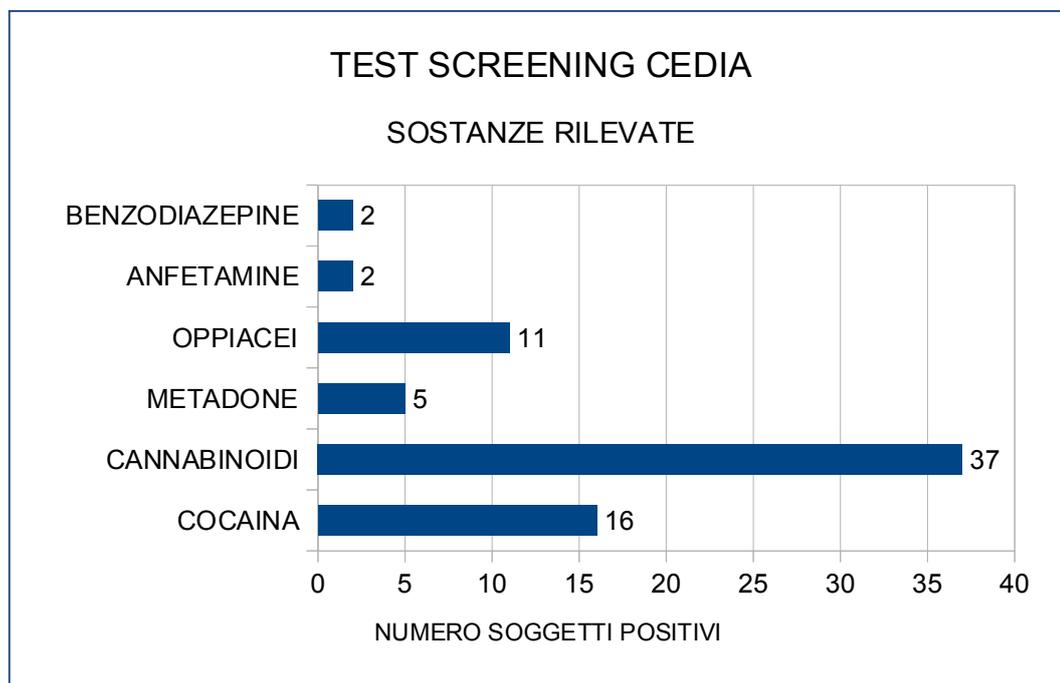


Distribuzione per classi di sostanze identificate al test di screening

CEDIA

58 soggetti su 157 sono risultati positivi al test di screening. Si è indagato nel dettaglio a quali classi di sostanze ognuno dei soggetti sia risultato positivo:

- 37 soggetti sono risultati positivi ai cannabinoidi;
- 16 soggetti sono risultati positivi alla cocaina;
- 11 soggetti sono risultati positivi agli oppiacei;
- 5 soggetti sono risultati positivi al metadone;
- 2 soggetti sono risultati positivi alle anfetamine;
- 2 soggetti sono risultati positivi alle benzodiazepine.



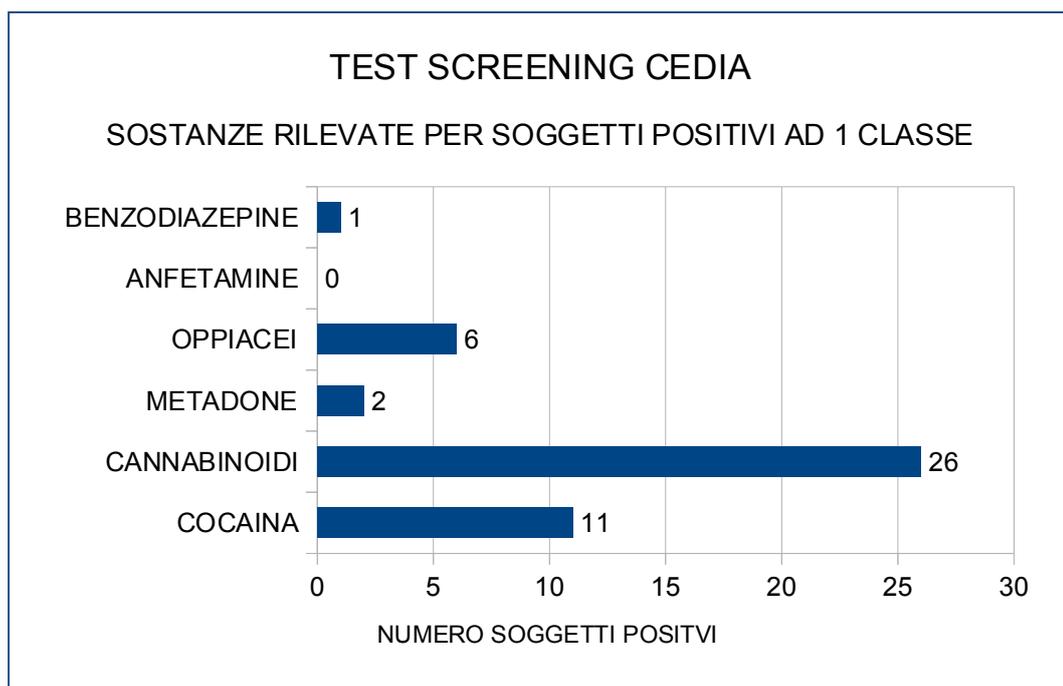
Distribuzione per numero di classi di sostanze identificate al test di screening CEDIA

58 soggetti su 157 sono risultati positivi al test di screening. Si è indagato nel dettaglio a quante classi di sostanze ognuno dei soggetti sia risultato positivo. Si ricorda infatti che con ogni indagine di screening vengono ricercate le seguenti classi di sostanze:

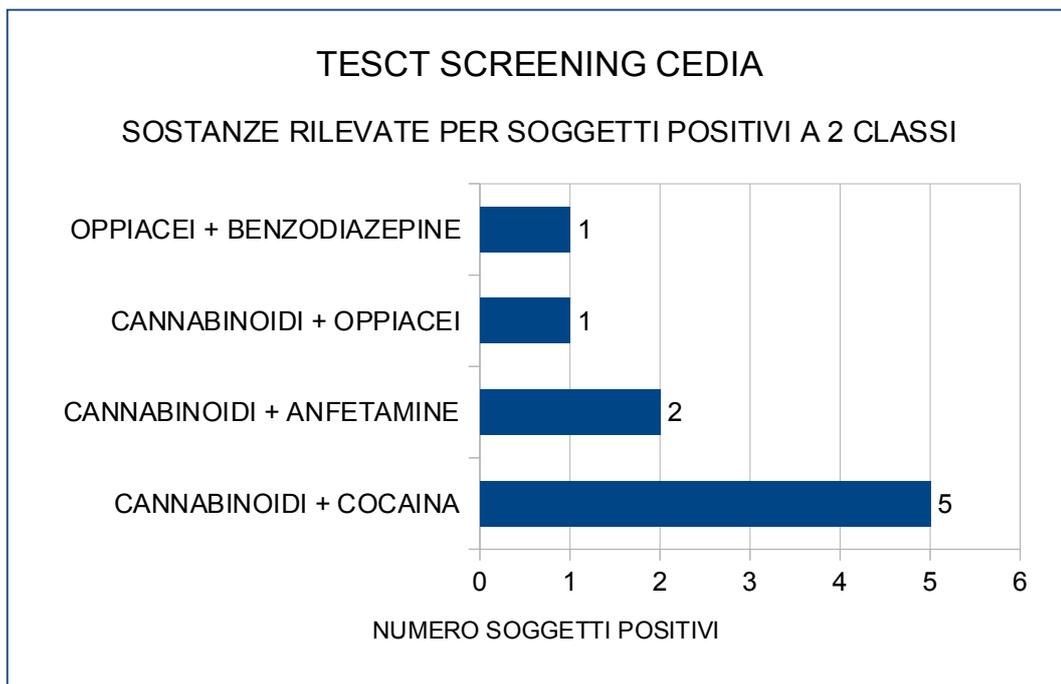
- Oppiacei;
- Cocaina;
- Cannabinoidi;
- Anfetamina;
- Metadone;
- Benzodiazepine.

Dall'analisi dei dati è possibile affermare che:

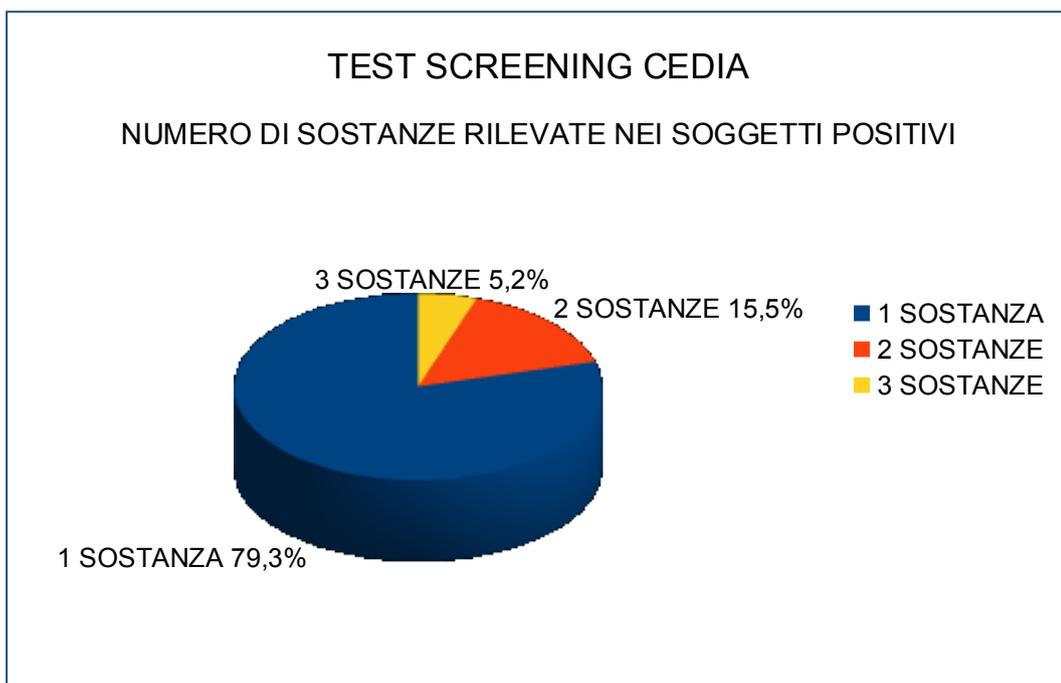
- 46 soggetti su 58 sono risultati positivi ad una sola classe di sostanze:
 - 26 ai cannabinoidi;
 - 11 alla cocaina;
 - 6 agli oppiacei;
 - 2 al metadone;
 - 1 alle benzodiazepine;



- 9 soggetti su 58 sono risultati positivi a due classi di sostanze:
 - 5 ai cannabinoidi + cocaina;
 - 2 ai cannabinoidi + amfetamina;
 - 1 ai cannabinoidi + oppiacei;
 - 1 agli oppiacei + benzodiazepine;



- 3 soggetti su 58 sono risultati positivi a tre classi di sostanze:
 - 3 agli oppiacei + cannabinoidi + metadone.

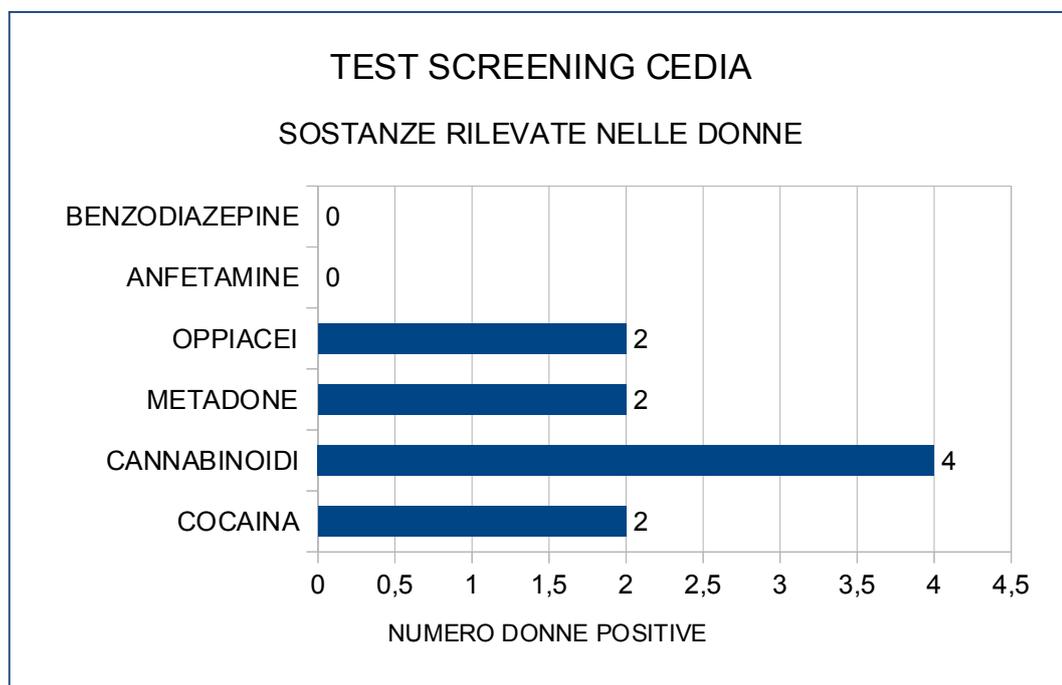


Stratificazione dei soggetti femminili positivi al CEDIA in base all'età ed alla classe di sostanza

I soggetti femminili risultati positivi al CEDIA presentavano età media pari a 35 anni: 18-29 era la classe di età più rappresentata.

Stratificando in base alla classe di sostanze, risulta che ogni soggetto femminile è risultato positivo ad una sola classe di sostanza. Si riportano le sostanze identificate e l'età dei soggetti:

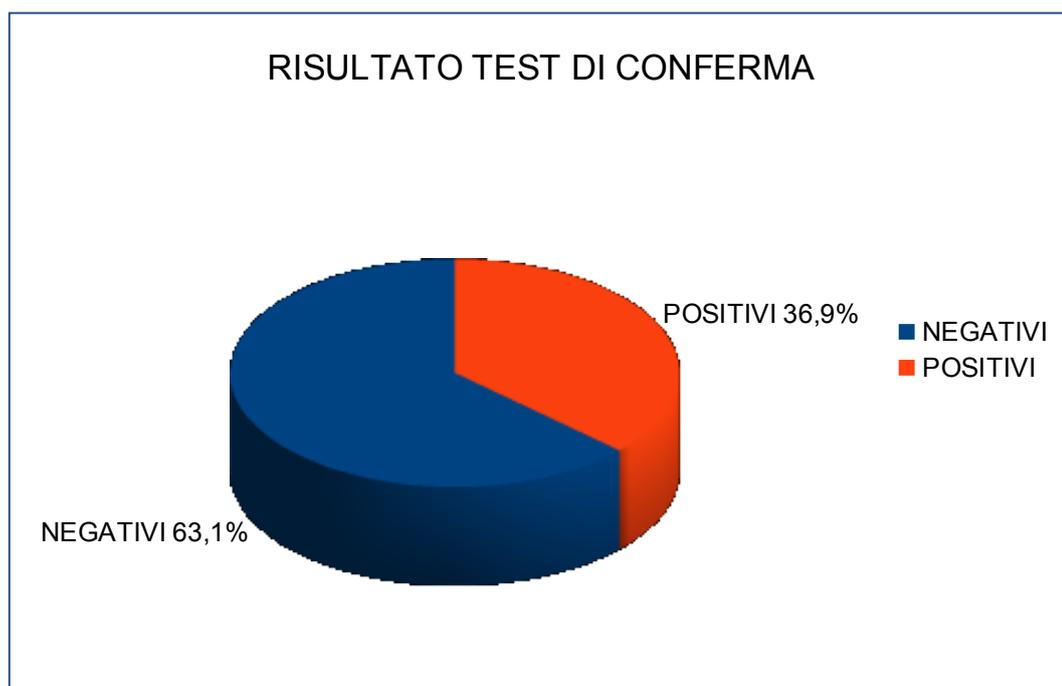
- 4 ai cannabinoidi (età 23, 25, 30, 30);
- 2 alla cocaina (età 22, 30);
- 2 agli oppiacei (età 57, 67);
- 2 al metadone (età 19, 47).



Risultato del test di conferma

Le urine dei 157 soggetti inclusi nello studio sono state sottoposte a test di conferma per la ricerca di sostanze stupefacenti o psicotrope:

- i 99 soggetti risultati negativi allo screening CEDIA sono risultati negativi al test di conferma;
- i 58 soggetti sono risultati positivi allo screening CEDIA sono risultati positivi al test di conferma.



Concordanza del test di screening CEDIA con il test di conferma

Si è analizzata la concordanza di risultati ottenuti mediante screening CEDIA e mediante test di conferma:

- in 53 casi la comparazione è risultata concordante;
- in 5 casi la comparazione è risultata discordante in quanto:
 - in 2 casi la positività CEDIA alle anfetamine è invece risultata al test di conferma una positività ad NPS (pari al 2,74%);
 - in 2 casi il test di conferma ha rilevato anche la presenza di ketamina (pari al 2,74%);
 - in 1 caso la positività CEDIA agli oppiacei è risultata al test di conferma una positività all'ossicodone (pari al 1,36%).

Stratificazione delle NSP in base all'età ed al sesso

- I 2 soggetti positivi per NPS presentavano sesso maschile ed età pari a 25 e 27 anni.
- I 2 soggetti positivi alla ketamina presentavano sesso maschile ed età pari a 23 e 32 anni.
- Il soggetto positivo ad ossidone presentava sesso femminile ed età pari a 57 anni.

7.2 RISULTATI TOSSICOLOGICI

È stata individuata una metodica di screening generale per la ricerca di alcune NSP, mediante cromatografia nelle urine. È stato dapprima costruito il metodo qualitativo e si è poi proceduto alla messa a punto e validazione di metodiche analitiche di conferma, con una procedura di estrazione dalla matrice urina mediante l'utilizzo della tecnica SPE (estrazione in fase solida) e la determinazione analitica eseguita adoperando la gas-cromatografia e la liquido-cromatografia unita alla spettrometria di massa (GC/MS e LC-MS-MS).

Preparazione ed estrazione del campione

Aliquote da 3 millilitri di urina sono state trasferite in provette da centrifuga in vetro con tappo a vite da 16 × 125 mm con tampone fosfato a pH 8. L'estrazione è avvenuta mediante 6 millilitri di una soluzione di acetato di etile in isopropanolo al 70:30. I campioni sono stati quindi agitati delicatamente per 10 minuti, seguiti da centrifugazione a 3.000 giri/min per 10 minuti per separare la matrice dal solvente di estrazione. Dopo la centrifugazione, il surnatante è stato trasferito su provette da centrifuga in vetro da 13 × 100 mm trattate con 25µL di acido cloridrico al 2% in metanolo. Dopo il trasferimento, i campioni sono stati essiccati sotto un flusso di azoto a 40°C. I campioni sono stati ricostituiti in una soluzione di 200 µL di acqua e metanolo ultra puro al 90:10 ed accuratamente agitati su vortex. I campioni sono stati lasciati riposare per 10 minuti per ottenere la ricostituzione completa di tutti gli analiti prima dell'analisi. Questo tempo di seduta è stato determinato sulla base di procedure operative standard stabilite in precedenza.

Condizioni LC

Un sistema LC 1260 Agilent Technologies dotato di colonne Poroshell 120 EC-C18 (3 mm × 50 mm, 2,7 µm) è stato utilizzato per la separazione cromatografica delle varie sostanze. Le colonne LC sono state mantenute a 60°C nel comparto colonne termostataato. Le fasi mobili erano costituite da (A) 0,01% di acido formico in acqua deionizzata ultrapura e (B) acido formico allo 0,01% in metanolo (Sigma-Aldrich). La velocità di flusso della fase mobile era 0,4 ml/min. Il tempo di analisi cromatografico è stato di 7,00 minuti + 2,00 minuti di post-analisi.

	Time	A	B	Flow	Pressure
1	0.50 min	85.0 %	15.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
2	3.00 min	50.0 %	50.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
3	4.00 min	5.0 %	95.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
4	6.00 min	5.0 %	95.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
5	7.00 min	90.0 %	10.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar

Parametri di eluizione dei campioni

Condizioni MS-MS

Uno spettrometro di massa Agilent Technologies 6460-triplo quadrupolo con una sorgente elettrospray Jetstream è stato utilizzato in modalità di ioni positivi con i seguenti parametri:

Parameter	Value (+)	Value (-)
Gas Temp (°C)	320	320
Gas Flow (l/min)	8	8
Nebulizer (psi)	45	45
SheathGasHeater	380	380
SheathGasFlow	12	12
Capillary (V)	3750	3750
VCharging	500	0

Parametri

Il metodo di monitoraggio dinamico della reazione multipla (dMRM) è stato monitorato per 180 transizioni.

Una transizione MRM è servita da quantificatore e la seconda transizione MRM da qualificatore e due transizioni MRM sono state monitorate per gli standard interni deuterati per garantire l'identificazione in conformità con le procedure operative standard stabilite.

I parametri delle transizioni MRM e MS/MS sono riportati nella seguente tabella:

Cpd Name	ISTD?	Prec Ion	Prod Ion	Dwell	Frag (V)	CE (V)	Cell Acc (V)	Polarity
1m-CPP	No	197	154	1	135	20	7	Positive
1m-CPP	No	197	140	1	135	20	7	Positive
2-C-C	No	216.1	199	1	135	8	7	Positive
2-C-C	No	216.1	184	1	135	16	7	Positive
2-C-E	No	210.1	193	1	135	8	7	Positive
2-C-E	No	210.1	178	1	135	16	7	Positive
2-C-I	No	308	290.9	1	135	8	7	Positive
2-C-I	No	308	175.9	1	135	20	7	Positive
2-fluoroamphetamine	No	154.1	137	1	135	4	7	Positive
2-fluoroamphetamine	No	154.1	109	1	135	16	7	Positive
2-methyl-alpha-PBP	No	232.2	112.1	1	135	24	7	Positive
2-methyl-alpha-PBP	No	232.2	105.1	1	135	24	7	Positive
25B-NBOMe	No	380.1	121	1	135	16	7	Positive
25B-NBOMe	No	380.1	91	1	135	30	7	Positive
25C-NBOMe	No	336.1	121	1	135	16	7	Positive
25C-NBOMe	No	336.1	91.1	1	135	30	7	Positive
25I-NBOH	No	414.1	290.8	1	135	20	7	Positive
25I-NBOH	No	414.1	107	1	135	30	7	Positive
25I-NBOMe	No	428.1	121	1	135	20	7	Positive
25I-NBOMe	No	428.1	91	1	135	30	7	Positive
3-fluoromethcathinone	No	182.1	164	1	135	20	7	Positive
3-fluoromethcathinone	No	182.1	149	1	135	5	7	Positive
3-MeO-PCP	No	274.2	121.1	1	135	28	7	Positive

Cpd Name	ISTD?	Prec Ion	Prod Ion	Dwell	Frag (V)	CE (V)	Cell Acc (V)	Polarity
3-MeO-PCP	No	274.2	86.2	1	135	8	7	Positive
3-methoxymethcathinone	No	194.1	176	1	135	8	7	Positive
3-methoxymethcathinone	No	194.1	161	1	135	20	7	Positive
3-methyl-alpha-PBP	No	232.2	161	1	135	16	7	Positive
3-methyl-alpha-PBP	No	232.2	105.1	1	135	24	7	Positive
3,4-DMMC	No	192.1	159.1	1	135	14	5	Positive
3,4-DMMC	No	192.1	133.1	1	135	14	5	Positive
3,4-MDMA	No	194.1	163.1	0.5	84	10	5	Positive
3,4-MDMA	No	194.1	105	0.5	84	20	5	Positive
4-FA	No	154	137	1	135	14	7	Positive
4-FA	No	154	109	1	135	25	7	Positive
4-fluoromethcathinone	No	182.1	149	1	135	14	5	Positive
4-fluoromethcathinone	No	182.1	123	1	135	14	5	Positive
4-MA	No	150	133	1	135	20	7	Positive
4-MA	No	150	120	1	135	10	7	Positive
4-MEC	No	192.2	159	1	135	14	5	Positive
4-MEC	No	192.2	145	1	135	14	5	Positive
4-MEC metabolite	No	194.2	147	1	135	14	5	Positive
4-MEC metabolite	No	194.2	131	1	135	14	5	Positive
4-methoxy-methcathinone	No	194.2	161	1	135	14	5	Positive
4-methoxy-methcathinone	No	194.2	146	1	135	14	5	Positive
4-methyl-alpha-PBP	No	232.2	161	1	135	16	7	Positive
4-methyl-alpha-PBP	No	232.2	105	1	135	24	7	Positive
4-methylephedrine	No	180.1	147	1	135	14	5	Positive
4-methylephedrine	No	180.1	131	1	135	14	5	Positive
4-MPBP	No	232.3	112.1	1	135	14	5	Positive
4-MPBP	No	232.3	105.1	1	135	14	5	Positive
4-MPPP	No	218	119	1	135	25	7	Positive
4-MPPP	No	218	98	1	135	25	7	Positive
5-IT	No	175.1	158	1	135	8	7	Positive
5-IT	No	175.1	130	1	135	24	7	Positive
5-MeO-DMT	No	219.1	174	1	135	12	7	Positive
5-MeO-DMT	No	219.1	58.2	1	135	12	7	Positive
6-APB	No	176	159	1	135	10	7	Positive
6-APB	No	176	131	1	135	10	7	Positive
7-hydroxymitragynine	No	415.2	397.1	1	135	24	7	Positive
7-hydroxymitragynine	No	415.2	190	1	135	28	7	Positive
a-PBP	No	218.2	112	1	135	24	7	Positive
a-PBP	No	218.2	91	1	135	24	7	Positive
a-PPP	No	204.1	105	1	135	24	5	Positive

Cpd Name	ISTD?	Prec Ion	Prod Ion	Dwell	Frag (V)	CE (V)	Cell Acc (V)	Polarity
a-PPP	No	204.1	98	1	135	28	5	Positive
A-PVP	No	232.2	126.1	1	135	28	5	Positive
A-PVP	No	232.2	91	1	135	24	5	Positive
amfetamina	No	136.11	119	1	135	4	7	Positive
amfetamina	No	136.11	91.1	1	135	16	7	Positive
amfetamina-D5	Yes	141.13	124	0.5	66	6	5	Positive
amfetamina-D5	Yes	141.13	93	0.5	66	14	5	Positive
benzedrone	No	254.2	236.1	1	135	14	5	Positive
benzedrone	No	254.2	91	1	135	14	5	Positive
benzylpiperazine	No	177	91	1	135	20	7	Positive
benzylpiperazine	No	177	85	1	135	20	7	Positive
BK-2C-B	No	274	177	1	135	10	7	Positive
BK-2C-B	No	274	162	1	135	30	7	Positive
Bromo-DragonFLY	No	294	276.9	1	135	8	7	Positive
Bromo-DragonFLY	No	294	198	1	135	20	7	Positive
buphedrone	No	178.2	145	1	135	14	5	Positive
buphedrone	No	178.2	131	1	135	14	5	Positive
buphedrone ephedrine	No	180.1	133	1	135	14	5	Positive
buphedrone ephedrine	No	180.1	129	1	135	14	5	Positive
butylone	No	222.2	204	1	135	8	5	Positive
butylone	No	222.2	174	1	135	16	5	Positive
cathinone	No	150.1	117	1	135	14	7	Positive
cathinone	No	150.1	105	1	135	14	7	Positive
clephedrone	No	198	145	1	135	20	7	Positive
clephedrone	No	198	103	1	135	40	7	Positive
deschloroketamine	No	204.1	173	1	135	8	7	Positive
deschloroketamine	No	204.1	91.1	1	135	30	7	Positive
diethylcahtinone	No	206.1	105	1	135	14	5	Positive
diethylcahtinone	No	206.1	100	1	135	14	5	Positive
diphenidine	No	266	181	1	135	20	7	Positive
diphenidine	No	266	166	1	135	30	7	Positive
DMT	No	189.1	144	1	135	20	7	Positive
DMT	No	189.1	58.2	1	135	8	7	Positive
DOB	No	274.1	256.9	1	135	8	7	Positive
DOB	No	274.1	228.9	1	135	16	7	Positive
DOI	No	322	304.9	1	135	8	7	Positive
DOI	No	322	178	1	135	20	7	Positive
ephedrine	No	166.1	148	1	135	8	7	Positive
ephedrine	No	166.1	133	1	135	20	7	Positive
ethylcathinone	No	178.2	131	1	135	14	5	Positive
ethylcathinone	No	178.2	105	1	135	14	5	Positive

Cpd Name	ISTD?	Prec Ion	Prod Ion	Dwell	Frag (V)	CE (V)	Cell Acc (V)	Polarity
ethylfenidate	No	166	91	1	135	10	7	Positive
ethylfenidate	No	166	84	1	135	40	7	Positive
ethylone	No	222.2	174	1	135	16	5	Positive
ethylone	No	222.2	146	1	135	14	5	Positive
flephedrone	No	182	164	1	135	10	7	Positive
flephedrone	No	182	149	1	135	10	7	Positive
isopentredrone	No	192	174	1	135	18	5	Positive
isopentredrone	No	192	91	1	135	35	5	Positive
KETAMINA	No	238.2	220	1	135	12	5	Positive
KETAMINA	No	238.2	125	1	135	28	5	Positive
LSD	No	324.2	223.1	1	135	20	7	Positive
LSD	No	324.2	208.1	1	135	30	7	Positive
MBDB	No	208	147	1	135	10	7	Positive
MBDB	No	208	135	1	135	14	7	Positive
MBZP	No	191	99	1	135	10	7	Positive
MBZP	No	191	91	1	135	40	7	Positive
MDA	No	180.1	163.1	1	135	10	5	Positive
MDA	No	180.1	105.1	1	135	17	5	Positive
MDAI	No	178	161	1	135	10	7	Positive
MDAI	No	178	131	1	135	18	7	Positive
MDEA	No	208.1	163.1	1	135	8	5	Positive
MDEA	No	208.1	133.1	1	135	17	5	Positive
MDMA	No	194.1	163.1	1	135	5	5	Positive
MDMA	No	194.1	105.1	1	135	21	5	Positive
MDPBP	No	262.2	161	1	135	14	5	Positive
MDPBP	No	262.2	112.1	1	135	14	5	Positive
MDPPP	No	248.2	147	1	135	20	5	Positive
MDPPP	No	248.2	98	1	135	28	5	Positive
MDPV	No	276.2	175	1	135	20	5	Positive
MDPV	No	276.2	126.1	1	135	28	5	Positive
mephedrone	No	178.2	160	1	135	8	5	Positive
mephedrone	No	178.2	145	1	135	30	5	Positive
mescalina	No	212.12	195.1	1	135	10	7	Positive
mescalina	No	212.12	165	1	135	20	7	Positive
Metamfetamina	No	150.1	119	0.5	80	4	5	Positive
Metamfetamina	No	150.1	91	0.5	80	16	5	Positive
Metamfetamina-D5	Yes	155.15	121	0.5	90	6	5	Positive
Metamfetamina-D5	Yes	155.15	92	0.5	90	18	5	Positive
methcathinone	No	164.2	131	1	135	14	5	Positive
methcathinone	No	164.2	105	1	135	14	7	Positive
methedrone	No	194.1	176	1	135	8	7	Positive

Cpd Name	ISTD?	Prec Ion	Prod Ion	Dwell	Frag (V)	CE (V)	Cell Acc (V)	Polarity
methedrone	No	194.1	161	1	135	20	7	Positive
methylone	No	208.2	160	1	135	16	5	Positive
methylone	No	208.2	132	1	135	28	5	Positive
methylphenidate	No	234.1	84.1	1	135	20	7	Positive
methylphenidate	No	234.1	56.2	1	135	30	7	Positive
metossietamina	No	248.16	203	1	135	10	5	Positive
metossietamina	No	248.16	175	1	135	18	5	Positive
mitragynine	No	399.2	226.1	1	135	24	7	Positive
mitragynine	No	399.2	174	1	135	30	7	Positive
MTA	No	182	165	1	135	10	7	Positive
MTA	No	182	137	1	135	18	7	Positive
N-ethylpentylone	No	250.1	232.1	1	135	12	7	Positive
N-ethylpentylone	No	250.1	202.1	1	135	16	7	Positive
Nor-Ketamina	No	224	207	0.5	92	5	5	Positive
Nor-Ketamina	No	224	125	0.5	92	25	5	Positive
normephedrone	No	164.1	131	1	135	14	7	Positive
normephedrone	No	164.1	119	1	135	14	7	Positive
PCP	No	244.2	91.1	1	135	30	7	Positive
PCP	No	244.2	86.2	1	135	8	7	Positive
pentedrone	No	192.2	174	1	135	8	5	Positive
pentedrone	No	192.2	132	1	135	16	5	Positive
pentylone	No	236.2	218	1	135	8	5	Positive
pentylone	No	236.2	188	1	135	16	5	Positive
phentermine	No	150	133.1	1	135	8	7	Positive
phentermine	No	150	91.1	1	135	24	7	Positive
psilocin	No	205.1	160	1	135	16	7	Positive
psilocin	No	205.1	58.2	1	135	12	7	Positive
pyrovalerone	No	246.2	126	1	135	14	5	Positive
pyrovalerone	No	246.2	105	1	135	14	5	Positive
THFF	No	379.5	188.3	0.5	130	22	7	Positive
THFF	No	379.5	105.1	0.5	130	42	7	Positive
U-47700	No	329	284	0.5	120	20	7	Positive
U-47700	No	329	204	0.5	120	25	7	Positive
U-50488	No	369	298	0.5	115	20	7	Positive
U-50488	No	369	218	0.5	115	35	7	Positive

Avendo il presente studio consentito di individuare nella matrice biologica (urina) di due soggetti la presenza di isopentedrone, si riporta di seguito nel dettaglio il metodo tossicologico per la sua identificazione.

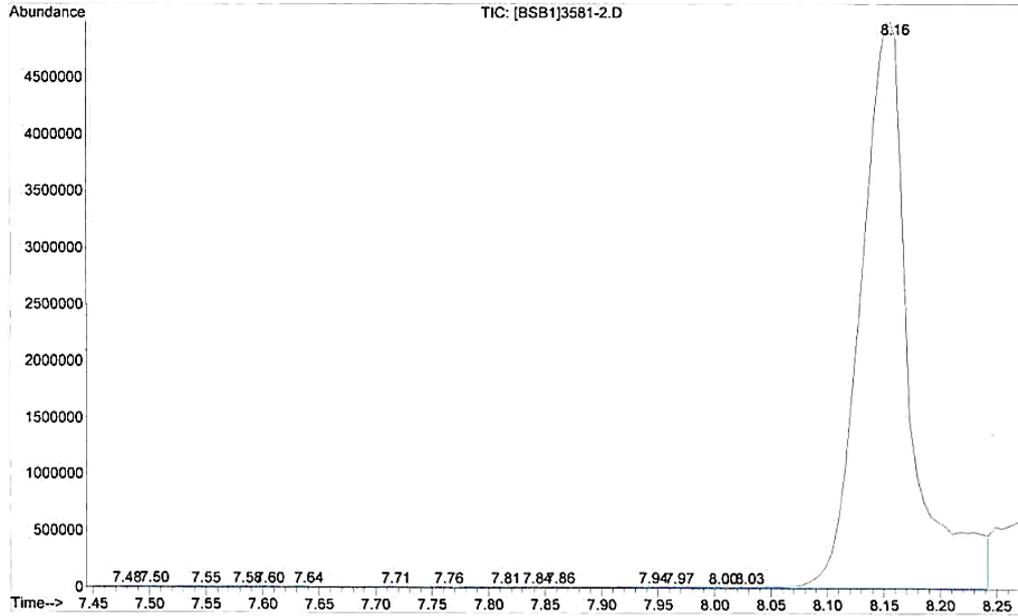
7.2.1 Analisi di screening

Un'aliquota di 3 ml dei campioni 1 e 2 è stata sottoposta ad analisi di screening mediante gascromatografia accoppiata a spettrometro di massa. Per l'analisi è stato utilizzato un sistema GC/MSD HP 6850/5973 Network della ditta Agilent Technologies. Alla sorgente ionica è stata connessa una colonna capillare HP5ms, 25 mm ID, della lunghezza di metri 30 avente un film dello spessore di μm 25 posto nelle seguenti condizioni operative:

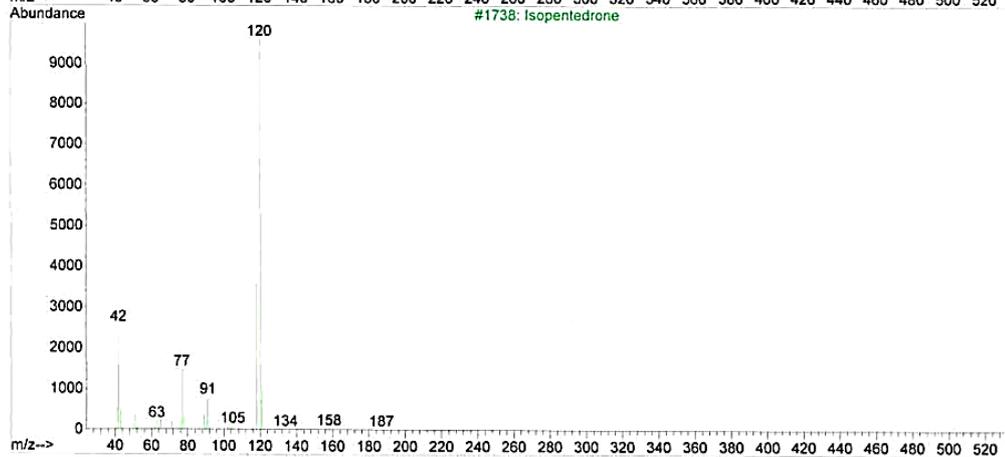
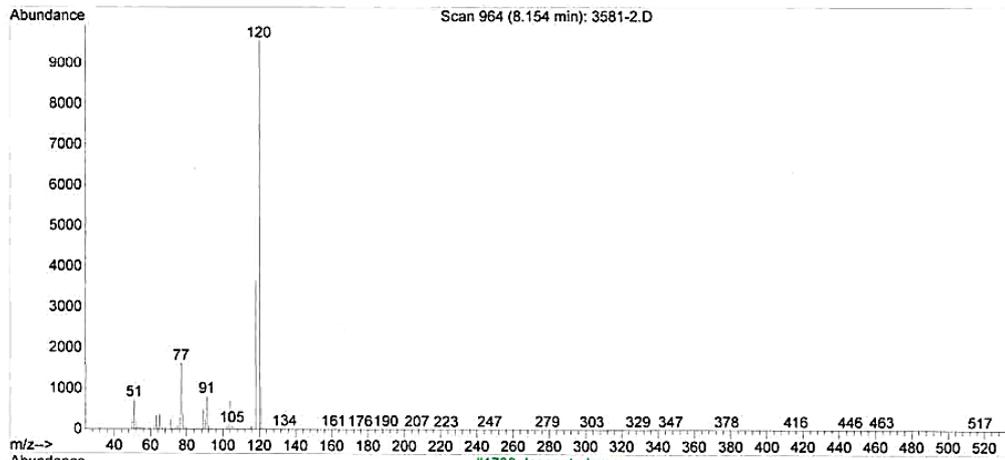
- temperatura colonna: programmata da 120 a 300°C con incremento di 10 °C/min.;
- temperatura iniettore e rilevatore: 280 °C;
- flusso di elio: 1 ml/min.;
- tipo di iniezione: Split-splitless 50 sec.;
- scansione masse: da 50 a 600 a.m.u..

L'impostazione dei programmi analitici e l'elaborazione dei dati sono stati gestiti da un processore computerizzato HED - PC HP Vectra Pentium III dotato di due MS Drug Library: G 1039C - PMW-tox3 e SWGDRUG per la ricerca o il confronto con 6300 spettri di massa di sostanze stupefacenti e loro metaboliti. Le analisi eseguite hanno evidenziato la presenza in ambedue i campioni di Isopentadrone, caratterizzato dallo ione immonio $m/z = 120$ (ione N-metilbenzilimmonio) formato nello spettro EI dopo la scissione alfa.

Sample Name: 3581-2
Misc Info : 3581-2 polvere+dieldrin scan
Vial Number: 1



Analisi FULL SCAN



Spettro di massa della molecola Isopentredone presente nel campione e in Letteratura.

7.2.2 Analisi quantitativa

Al fine di procedere all'analisi quali-quantitativa 3 ml di matrice sono posti in una provetta in plastica.

Gli estratti sono stati iniettati in un sistema LC/MS/MS con ionizzazione elettrospray.

Le analisi LC-MS/MS sono state effettuate utilizzando un sistema HPLC Agilent 1260 Infinity (Varian, Palo Alto, CA, USA) interfacciato con uno spettrometro di massa triplo quadrupolo Agilent 6460. E' stata utilizzata una colonna Agilent Poroshell Poroshell 120 EC-C18 (3 mm × 50 mm, 2,7 µm). L'eluizione dei campioni è stata effettuata in gradiente con l'utilizzo di due solventi: le fasi mobili erano costituite da (A) 0,01% di acido formico in acqua deionizzata ultrapura e (B) acido formico allo 0,01% in metanolo (Sigma-Aldrich). acqua con acido formico allo 0,1% (solvente A) e metanolo con acido formico allo 0,1% (solvente B).

Channel	Solvent	Name	Used	Percentage
A	H2O	0,1% Ac. Formico	Yes	98,00%
B	ACN	0,1% Ac. Formico	Yes	2,00%

Composizione dei solventi

Il gradiente utilizzato è il seguente:

	Time	A	B	Flow	Pressure
1	0.50 min	85.0 %	15.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
2	3.00 min	50.0 %	50.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
3	4.00 min	5.0 %	95.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
4	6.00 min	5.0 %	95.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar
5	7.00 min	90.0 %	10.0 %	0.400 mL/min	450.00 bar

Parametri di eluizione dei campioni

Il detector è accoppiato al cromatografo HPLC mediante un'interfaccia elettrospray (ESI) che lavora in modalità ESI positiva. I parametri ottimizzati per i campioni sono i seguenti: voltaggio del capillare, 4000 V; temperatura e pressione dell'azoto rispettivamente 300°C e 20 PSI; voltaggio dell'eletromoltiplicatore, 200 V. Per operare in modalità MS/MS, è stato utilizzato l'azoto come gas di collisione.

Parameter	Value (+)	Value (-)
Gas Temp (°C)	320	320
Gas Flow (l/min)	8	8
Nebulizer (psi)	45	45
SheathGasHeater	380	380
SheathGasFlow	12	12
Capillary (V)	3750	3750
VCharging	500	0

Parametri

Nelle fasi iniziali dello sviluppo del metodo, abbiamo ottimizzato i parametri dello strumento con l'iniezione di una soluzione standard di Isopentadrone, (Isopentadrone (hydrochloride) 1-(methylamino)-1-phenylpentan-2-one, monoydrochloride fornito dalla ditta Cayman Chemical) e individuato le frammentazioni principali della nostra molecola e le transizioni caratteristiche. Per le analisi è stato scelto uno standard interno: anfetamina D5.

Sono state monitorate due transizioni, sia per l'analita, sia per la molecola scelta come standard interno anfetamina-D5. Gli specifici parametri delle transizioni MRM e MS/MS per isopentadrone e anfetamina-D5, sono mostrate nella seguente tabella.

Cpd Name	ISTD?	Prec Ion	Prod Ion	Dwell	Frag (V)	CE (V)	Cell Acc (V)	Polarity
isopentedrone	No	192	174	1	135	18	5	Positive
isopentedrone	No	192	91	1	135	35	5	Positive
amfetamina-D5	Yes	141.13	124	0.5	66	6	5	Positive
amfetamina-D5	Yes	141.13	93	0.5	66	14	5	Positive

Parametri delle transizioni MRM e MS/MS per isopentedrone e anfetamina-D5

Con lo standard interno sono state preparate delle soluzioni della concentrazione di 1 µg/mL, dalla quale sono state prelevate concentrazioni note per la curva di calibrazione. Le soluzioni suddette sono state preparate in metanolo e conservate a -20°C prima dell'uso.

7.2.3 Validazione del metodo

La validazione del metodo è stata fatta secondo le linee guida del Gruppo Tossicologi Forensi e secondo quanto presente nella letteratura scientifica ^{52,53}.

Curva di calibrazione

La curva di calibrazione a sette punti (1 ng/ml; 2,5 ng/ml; 5 ng/ml; 10 ng/ml; 100 ng/ml e 500 ng/ml) è stata realizzata, mediante cinque repliche di ciascuno standard, sui rapporti dell'area del picco dell'analita (Isopentedrone) rispetto allo standard interno (Anfetamina-D5) includendo l'origine.

⁵² Gruppo tossicologi forensi italiani (gtfi) linee guida per la determinazione di sostanze stupefacenti e psicotrope su materiale non biologico con finalità tossicologico-forensi *revisione n. 01 del 29 maggio 2017*

⁵³ Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0. <http://www.eurachem.org>.

Campioni di controllo qualità

Sono stati preparati tre campioni di controllo qualità: uno negativo, uno al 40% del cut off positivo e uno maggiore del 25% rispetto al cut off positivo. Il cut off positivo è stato arbitrariamente fissato a 25 ng/ml, pertanto la concentrazione dei controlli di qualità è stata fissata a 10 ng/ml, 25 ng/ml e 31 ng/ml.

Linearità

La linearità della risposta è stata stimata calcolando l'equazione della curva di calibrazione e il relativo coefficiente di correlazione (R^2). L'equazione della curva di calibrazione ($y = ax + b$), e il coefficiente di correlazione, sono sotto riportati.

Curva di calibrazione	Equazione della retta di taratura	R^2
1-500 ng/ml	$Y = 2,092843 * x + 0,123141$	0,99918

Curva di calibrazione, equazione della retta di taratura, R^2 .

Specificità e Sensibilità

La specificità è stata determinata analizzando cinque campioni privi dell'analita e addizionati del solo standard interno. La sensibilità analitica è stata calcolata come la minima quantità di analita rilevabile in un campione.

Accuratezza e Precisione

L'accuratezza indica quanto un valore medio si scosta dal valore atteso. Un metodo di analisi è tanto più accurato, quanto più si avvicina ai valori

determinati mediante un metodo di riferimento.

La precisione è il grado di convergenza di dati individualmente rilevati su un valore medio della serie cui appartengono. Essa è collegata alla variabilità intrinseca di ogni metodo e si valuta in base alla concordanza tra misure ripetute.

Accuratezza e precisione sono state calcolate rispettivamente come la deviazione percentuale dalle concentrazioni nominali (acc%) e il coefficiente di variazione percentuale (CV%), analizzando le soluzioni QC (10, 25, 31 ng/mL) per cinque volte ciascuna, preparate indipendentemente dai punti della retta.

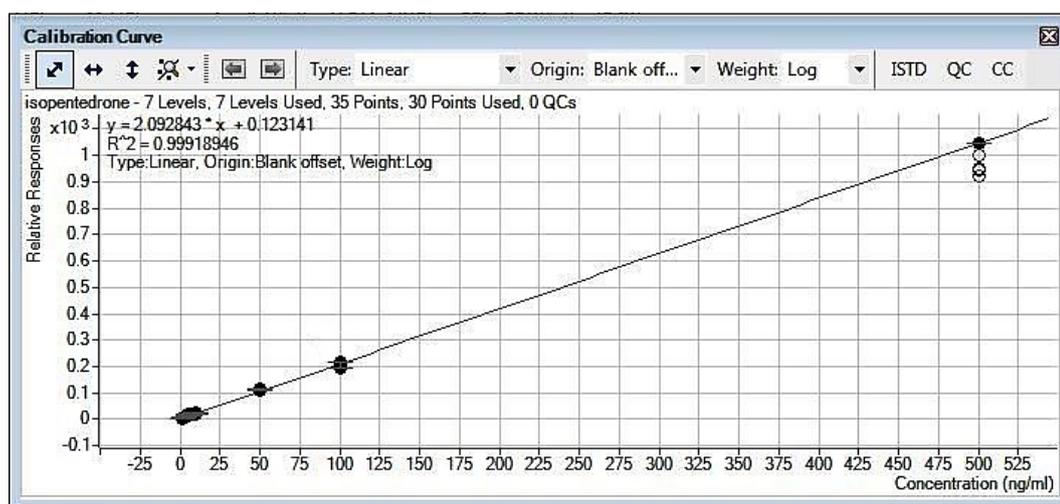
Limite di rilevabilità (LOD), limite di quantificazione (LOQ)

Per Limite di rilevabilità, *Limit of Detection (LOD)*, si intende la più piccola quantità di un analita in un campione che determina un segnale distinguibile dal segnale prodotto da un controllo negativo (bianco). Per Limite di quantificazione *Limit of Quantification (LOQ)* si intende la concentrazione o quantità minima di analita che un metodo è in grado di misurare con sufficiente accuratezza e precisione. Per la valutazione di tali parametri è stato quindi utilizzato il rapporto tra l'area relativa al rumore di fondo in corrispondenza del tempo di ritenzione dell'Isopentadrone e l'area dello standard interno, per quantificare, mediante la curva di calibrazione, la concentrazione apparente presente in ciascun bianco. Sono state, quindi, ricavate le concentrazioni medie e le deviazioni standard (SD) e sono stati

calcolati i parametri di LOD e LOQ come la somma tra la media delle concentrazioni apparenti e rispettivamente 3 e 10 volte la SD.

7.2.4 Risultati del metodo

Per l'elevata selettività della tecnica LC/MS/MS il rumore di fondo è risultato trascurabile e la risposta elevata. La curva di calibrazione realizzata con concentrazioni crescenti della sostanza nel range compreso da 1 ng/ml a 500.000 ng/ml è mostrata nella figura riportata di seguito.



Curva di calibrazione

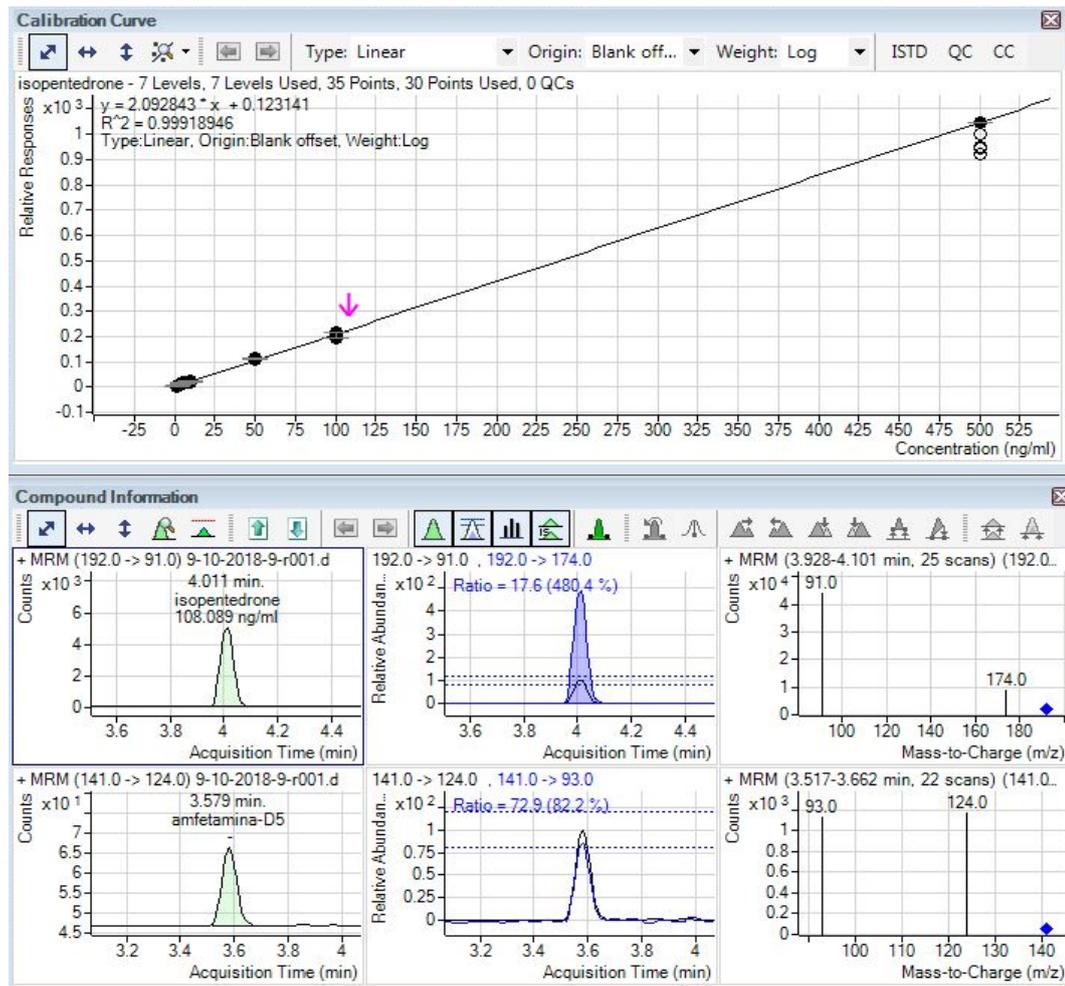
La linearità del metodo stimata calcolando l'equazione della curva di calibrazione e il relativo coefficiente di correlazione (R^2) è risultata prossima all'unità, con un valore di 0,99918 risultando eccellente nel range di concentrazione scelto.

Le analisi dei campioni in LC/MS-MS hanno mostrato un'ottima specificità della metodica, in quanto non sono stati rilevati composti interferenti

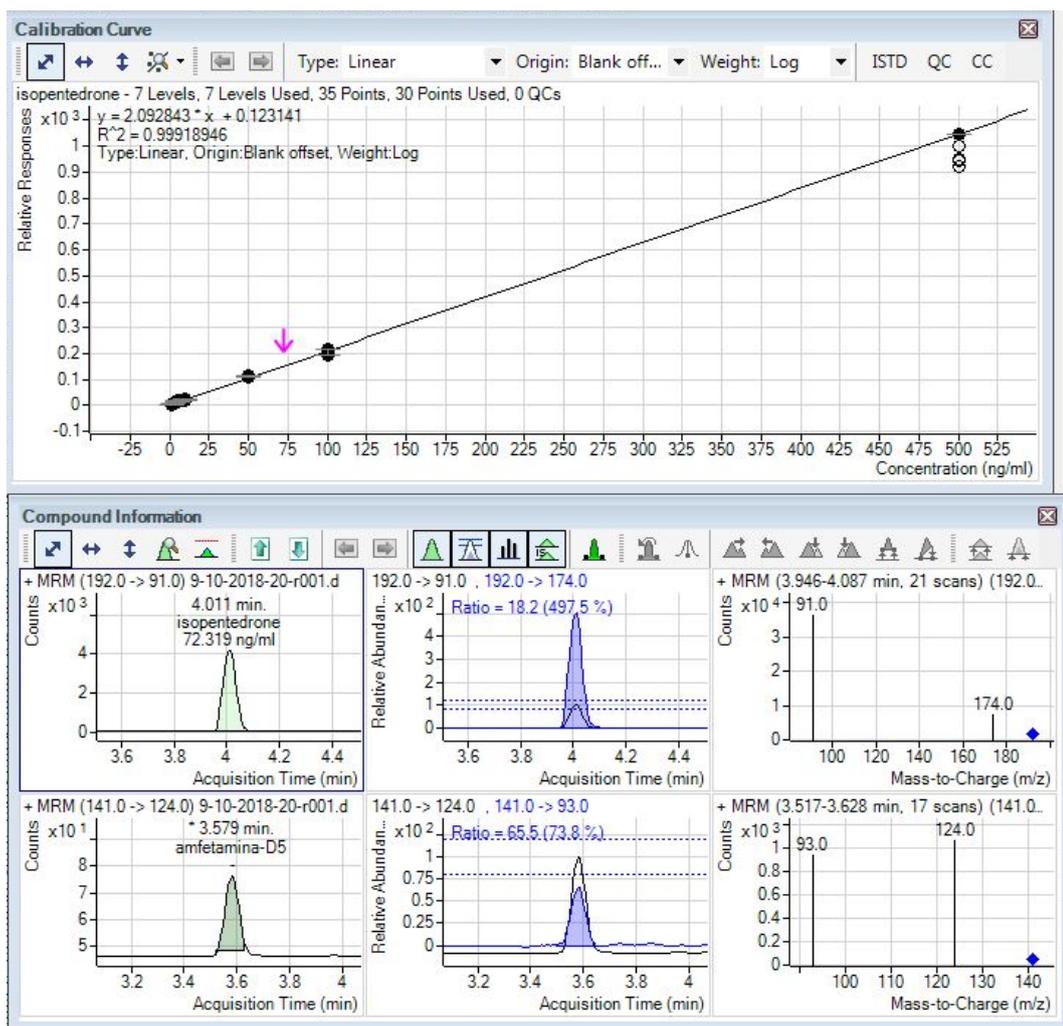
caratterizzati da ioni con rapporto m/z uguali a quelli degli analiti ed eluenti allo stesso tempo di ritenzione.

Per quanto riguarda la sensibilità a una concentrazione di 1ng/ml, il picco dell'Isopentredone è risultato chiaramente separato dal rumore di fondo.

Il metodo è risultato accurato e preciso, con un'imprecisione inferiore al 5% della deviazione standard relativa (RDS). A 10 ng e per concentrazioni superiori è stata ottenuta un'accuratezza dell'80% o superiore. Il limite inferiore di rilevazione (LOD) è risultato di 1 ng mentre a 10 ng è stato definito il limite inferiore di quantificazione (LOQ).



Analisi del campione a concentrazione maggiore (campione nr. 1)



Analisi del campione a concentrazione inferiore

I risultati delle analisi tossicologiche hanno condotto a rilevare nel campione numero 1 l'Isopentredrone alla concentrazione di 26,784 e nel campione numero 2 pari a 5,619.

CAPITOLO 8

DISCUSSIONE

È ormai nota la comparsa, sul mercato illecito delle sostanze stupefacenti, di nuove sostanze psicoattive (NSP) ^{54,55}.

Per NPS si intende una: *“nuova droga stupefacente o psicotropa, allo stato puro o contenuta in un preparato, che non è disciplinata da quanto stabilito nella Convenzione Unica delle Nazioni Unite del 1961 sugli Stupefacenti o nella Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle Sostanze Psicotrope, ma che può rappresentare una minaccia per la salute pubblica paragonabile a quella posta dalle sostanze elencate in tali convenzioni⁵⁶”*.

Trattandosi di sostanze non ancora disciplinate, la loro produzione e la loro distribuzione sono legali, almeno finché ogni specifica molecola non venga identificata e dichiarata illegale, venendo quindi sostituita, nel mercato illecito degli stupefacenti, da una ulteriore molecola con struttura chimica di poco differente, con un circolo vizioso assai rapido, potenzialmente senza fine e scarsamente monitorabile ed arginabile.

Le NSP sono sostanze chimiche comparse sul mercato in forma solida o liquida o presenti in forma di medicamento, compresse o capsule e sono per

⁵⁴ New Drugs: Update e Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove sostanze Psicoattive (NSP) e dell'offerta in internet. Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri. Settembre 2013.

⁵⁵ <https://www.farmacovigilanza.eu/content/farmaci-e-stupefacenti-online-un-rischio-reale>

⁵⁶ Council Decision 2005/387/JHA of 20 May 2005 on the information exchange, risk-assessment and control of new psychoactive substances. *Official Journal of the European Union* 2005, L 127-32 (Decisione 2005/387/GAI del Consiglio).

la grande maggioranza rappresentate da cannabinoidi sintetici, catinoni sintetici, oppioidi sintetici, fenetilamine, piperazine.

Trattasi non solo di sostanze di nuova generazione ma anche di principi attivi di medicinali regolarmente autorizzati che vengono utilizzati per finalità non terapeutiche al di fuori di prescrizioni mediche (Ketamina, GHB).

“L'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze” (“European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA”), con sede a Lisbona, riveste un ruolo centrale strategico a livello Europeo, per il controllo di tali sostanze, mediante filoni informativi di allerta rapida, sull'analisi del rischio connesso a tale fenomeno e sulla ideazione e promulgazione delle strategie volte al tentativo di contenzione della problematica.

Attualmente l'EMCDDA monitora circa 730 nuove sostanze, 55 delle quali segnalate nell'anno 2018⁵⁷.

In Italia il Sistema Nazionale di Allerta Precoce, istituito nel 2009 presso il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, in conformità alle disposizioni europee in materia, tiene monitorata la comparsa di tali sostanze sul territorio italiano.

Nonostante queste strategie europee e nazionali, le NSP risultano ancora disponibili sulla rete Internet attraverso la quale la loro offerta e commercializzazione avviene rapidamente, a causa della difficoltà di monitorare un ambiente in continuo movimento e sviluppo come il world wide web.

⁵⁷ EMCDDA – 2019. Relazione Europea sulla droga - Tendenze e Sviluppi.

I livelli di assunzione di NSP in Europa sono bassi, sebbene due terzi dei paesi della UE abbiano segnalato come il consumo di tali sostanze desti preoccupazioni dal punto di vista sanitario⁵⁸.

Nel complesso in Europa poche persone accedono ai servizi di trattamento delle tossicodipendenze per NSP sebbene il 19% degli utenti in Turchia, il 6% degli utenti Ungheria, lo 0,2% degli utenti della Gran Bretagna, siano acceduti ai servizi di trattamento per l'assunzione di catinoni sintetici⁵⁹.

Trattandosi di sostanze relativamente alle quali poco è conosciuto circa gli effetti a breve e lungo termine e per le quali le informazioni raccolte a tutt'oggi derivano perlopiù da singoli case-reports, particolare attenzione va conferita al fenomeno.

Proprio per il carattere altamente sperimentale delle NSP, raramente sono disponibili in letteratura dati relativi alla tossicità conseguente all'uso null'uomo e spesso non esistono nemmeno informazioni generiche di tossicologia preclinica.

Oltre alle preoccupazioni destinate in ambito sanitario per i loro effetti, le NSP destano un'altra grande preoccupazione: la loro assunzione può rimanere non diagnosticata mediante le procedure standard di rilevazione che vengono comunemente messe in atto presso i laboratori di analisi, e la cui ricerca rappresenta una vera e propria sfida.

⁵⁸ https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001_ITN_PDF.pdf

⁵⁹ https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001_ITN_PDF.pdf

Inoltre la velocità con cui vengono rilasciate le NSP può superare la capacità di molti laboratori di tossicologia forense di sviluppare e convalidare metodi di analisi.

In sostanza, rappresentando le NSP un fenomeno relativamente nuovo, la maggior parte dei laboratori di tossicologia non è in grado di rilevarle routinariamente: ne deriva un vuoto epidemiologico circa la reale presenza di tali sostanze sul territorio italiano.

A tal proposito, il presente progetto di ricerca si pone l'obiettivo di valutare la diffusione del consumo di NSP nel territorio umbro.

Lo studio è dapprima consistito nell'individuazione di una metodica di screening generale per la ricerca di alcune NSP, mediante cromatografia nelle urine. È stato dapprima costruito il metodo qualitativo e si è poi proceduto alla messa a punto e validazione di metodiche analitiche di conferma, con una procedura di estrazione dalla matrice urina mediante l'utilizzo della tecnica SPE (estrazione in fase solida) e la determinazione analitica eseguita adoperando la gas-cromatografia e la liquido-cromatografia unita alla spettrometria di massa (GC/MS e LC-MS-MS). Il metodo in dettaglio è descritto al capitolo "Risultati".

È stata quindi effettuata l'analisi tossicologica su un campione di soggetti potenzialmente esposti: a tal scopo, nei mesi di Gennaio e Febbraio 2020, sono stati analizzati i campioni di urina pervenuti nel 2018 e nel 2019 all'Istituto di Medicina Legale di Perugia ai sensi dell'art. 186 e 187 del Codice della Strada e 589 bis del Codice Penale.

Tutti i 157 campioni di urina sono pervenuti all'Istituto di Medicina Legale già sottoposti al routinario screening per le sostanze stupefacenti CEDIA.

Lo studio ha previsto l'effettuazione di analisi di II livello su tutti i 157 campioni di urina pervenuti (sia quelli con CEDIA negativo, sia quelli con CEDIA positivo) mediante GC-MS ed LC-MS, prevedendo la ricerca anche di NSP.

L'analisi dei 157 campioni di urina ha reso possibile uno studio epidemiologico: 133 campioni di urine su 157 (pari al 84,7%) sono stati raccolti a seguito di sinistro stradale mentre i restanti sono stati raccolti a seguito di routinario controllo della patente di guida. Il campione esaminato è risultato composto per la maggioranza da uomini essendo la popolazione composta di 119 soggetti di sesso maschile su 157 (pari al 75,8 %). Analizzando poi la distribuzione per sesso in relazione al motivo dell'analisi risulta che relativamente ai 133 casi di incidente, in 97 casi si è trattato di soggetti di sesso maschile ed in 36 casi di soggetti di sesso femminile (pari al 72,9 % per gli uomini e 27,1% per le donne) mentre nei 24 casi di controllo della patente, in 22 casi si è trattato di soggetti di sesso maschile ed in 2 casi di soggetti di sesso femminile (pari al 91,7 % per gli uomini e 8,3% per le donne). Analizzando l'età dei soggetti è emerso che l'età media del campione in toto, è risultata essere 39 anni. Suddividendo poi in fasce di età, quella maggiormente rappresentata, è risultata quella compresa tra i 18 ed i 29 anni e più precisamente il gruppo soggetti di età compresa tra 21 e 25 anni.

Stratificando il campione in base al motivo dell'analisi ed in base all'età, è emerso che i 133 soggetti della categoria "incidente" presentavano età media

pari a 40 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 (con 51 casi) mentre i 24 soggetti della categoria "patente" presentavano età media pari a 32 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 (con 12 casi). Stratificando il campione in base al sesso ed all'età risulta i 119 soggetti di sesso maschile hanno mostrato età media pari a 38 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 anni (con 49 casi) e che i 38 soggetti di sesso femminile hanno mostrato età media pari a 39 anni con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 anni (con 14 casi).

Addivenendo quindi alle risultanze tossicologiche, le urine dei 157 soggetti inclusi nello studio sono state sottoposte a test di screening per la ricerca di sostanze stupefacenti o psicotrope: 99 soggetti sono risultati negativi allo screening CEDIA per sostanze stupefacenti o psicotrope, 58 soggetti sono risultati positivi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope.

I 99 soggetti risultati negativi allo screening CEDIA per sostanze stupefacenti o psicotrope erano 77 di sesso maschile e 22 di sesso femminile; i 58 soggetti risultati positivi allo screening CEDIA per sostanze stupefacenti o psicotrope erano 48 di sesso maschile e 10 di sesso femminile.

Inoltre 58 soggetti risultati positivi allo screening per sostanze stupefacenti o psicotrope presentavano età media pari a 33 con fascia di età maggiormente rappresentata da 18-29 (con 30 casi).

Stratificando la positività al CEDIA in base all'età ed al sesso è possibile rilevare che i 10 soggetti femminili positivi al CEDIA presentavano età media pari a 35 anni (18-29 era la classe di età più rappresentata); i 48 soggetti

maschili positivi al CEDIA presentavano età media pari a 33 anni (18-29 era la classe di età più rappresentata).

Si è quindi indagato nel dettaglio a quali classi di sostanze ognuno dei soggetti è risultato positivo:

- 37 soggetti sono risultati positivi ai cannabinoidi;
- 16 soggetti sono risultati positivi alla cocaina;
- 11 soggetti sono risultati positivi agli oppiacei;
- 5 soggetti sono risultati positivi al metadone;
- 2 soggetti sono risultati positivi alle anfetamine;
- 2 soggetti sono risultati positivi alle benzodiazepine.

In particolare:

- 46 soggetti su 58 sono risultati positivi ad una sola classe di sostanze:
 - 26 ai cannabinoidi;
 - 11 alla cocaina;
 - 6 agli oppiacei;
 - 2 al metadone;
 - 1 alle benzodiazepine;
- 9 soggetti su 58 sono risultati positivi a due classi di sostanze:
 - 5 ai cannabinoidi + cocaina;
 - 2 ai cannabinoidi + amfetamina;
 - 1 ai cannabinoidi + oppiacei;
 - 1 agli oppiacei + benzodiazepine;
- 3 soggetti su 58 sono risultatati positivi a tre classi di sostanze:
 - 3 agli oppiacei + cannabinoidi + metadone.

Con riguardo ai soggetti femminili risultati positivi al CEDIA, questi presentavano età media pari a 35 anni: 18-29 era la classe di età più rappresentata.

Stratificando in base alla classe di sostanze, risulta che ogni soggetto femminile è risultato positivo ad una sola classe di sostanza:

- 4 ai cannabinoidi (età 23, 25, 30, 30);
- 2 alla cocaina (età 22, 30);
- 2 agli oppiacei (età 57, 67);
- 2 al metadone (età 19, 47).

Con riguardo al test di conferma, i 99 soggetti risultati negativi allo screening CEDIA sono risultati negativi al test di conferma ed i 58 soggetti sono risultati positivi allo screening CEDIA sono risultati positivi al test di conferma.

Si è analizzata quindi la concordanza di risultati ottenuti mediante screening CEDIA e mediante test di conferma:

- in 53 casi la comparazione è risultata concordante;
- in 5 casi la comparazione è risultata discordante in quanto:
 - in 2 casi la positività CEDIA alle anfetamine è invece risultata al test di conferma una positività ad NPS (pari al 2,74%);
 - in 2 casi il test di conferma ha rilevato anche la presenza di ketamina (pari al 2,74%);
 - in 1 caso la positività CEDIA agli oppiacei è risultata al test di conferma una positività all'ossicodone (pari al 1,36%).

Analizzando quindi l'età dei soggetti positivi alle NPS è emerso quanto segue:

- I 2 soggetti positivi per NPS presentavano sesso maschile ed età pari a 25 e 27 anni.
- I 2 soggetti positivi alla ketamina presentavano sesso maschile ed età pari a 23 e 32 anni.
- Il soggetto positivo ad ossidone presentava sesso femminile ed età pari a 57 anni.

Le analisi effettuate hanno quindi evidenziato:

- in 2 campioni, la presenza di isopentedrone, caratterizzato dallo ione immonio $m/z = 120$ (ione N-metilbenzilimmonio) formato nello spettro EI dopo la scissione alfa;
- in 2 campioni, la presenza di ketamina (spesso annoverata tra le NSP comprendendo queste non solo sostanze di nuova generazione ma anche principi attivi di medicinali regolarmente autorizzati che vengono utilizzati per finalità non terapeutiche al di fuori di prescrizioni mediche);
- in 1 campione, la presenza di ossicodone (rientrante nella categoria dei nuovi oppioidi semi-sintetici).

Relativamente all'isopentedrone^{60,61,62,63} trattandosi di una NSP (isomero del pentedrone) non routinariamente ricercata dalla maggioranza dei laboratori

⁶⁰ F. Westphal, T. Junge, U. Girreser, W. Greibl, C. Doering (2012) *Mass, NMR and IR spectroscopic characterization of pentedrone and pentylone and identification of their isocathinone by-products* Forensic Science International 217 157–167

⁶¹ C. Grumann, V. Auwärtera, *Separation of positional isomers of nine 2-phenethylamine-derived designer drugs by LC-MS/MS*, Drug Test Anal. 2018 Feb 18.

⁶² V. A. Garmathya, A. Péterfic, T. Figeczki, J. Kissd, K. Medgyesi-Frankd, J. Postae, J. Csorbad *Diverted medications and new psychoactive substances—A chemical network analysis of*

di tossicologia, si è proceduto, alla sua determinazione mediante tecnica LC/MS/MS tecnica che è risultata altamente affidabile per questa classe di sostanze come riportato in letteratura ^{64,65}.

Si è quindi elaborato un metodo per effettuare un'analisi qualitativa e quantitativa in LC/MS/MS del catinone sintetico isopentedrone: il metodo ha mostrato un'eccellente linearità, sensibilità, specificità, precisione e accuratezza. La curva di calibrazione a sette punti (1 ng/ml; 2,5 ng/ml; 5 ng/ml; 10 ng/ml; 100 ng/ml e 500 ng/ml) realizzata, mediante cinque repliche di ciascuno standard, sui rapporti dell'area del picco dell'analita (Isopentedrone) rispetto allo standard interno (Anfetamina-D5) includendo l'origine, si è dimostrata idonea per la quantificazione della sostanza.

discarded injecting paraphernalia in Hungary International Journal of Drug Policy 46 (2017) 61–65

⁶³ AM Araújo, MJ Valente, M Carvalho, D Dias da Silva, H Gaspar, F Carvalho, M de Lourdes Bastos, P Guedes de Pinho. (2015) *Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones*. Arch Toxicol. May;89(5):757-71.

⁶⁴ Glicksberg L, Bryand K, Kerrigan S. *Identification and quantification of synthetic cathinones in blood and urine using liquid chromatography-quadrupole/time of flight (LC-Q/TOF) mass spectrometry*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016 Nov 1;1035:91-103.

⁶⁵ Concheiro M, Anizan S, Ellefsen K, Huestis MA. *Simultaneous quantification of 28 synthetic cathinones and metabolites in urine by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry*. Anal Bioanal Chem. 2013 Nov;405(29):9437-48.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha consentito una miglior conoscenza del fenomeno del consumo delle NSP sul territorio umbro, sia dal punto di vista epidemiologico che tossicologico.

Ha inoltre messo in luce la fallacità della sola applicazione del classico metodo di screening CEDIA in quanto, essendo limitato ad un ristretto panel di sostanze, elude completamente lo screening volto alla ricerca di sostanze non incluse, tra cui le NSP.

Alle analisi di II livello infatti, 2 soggetti con positività CEDIA alle anfetamine sono invece risultati positivi a NSP, 2 soggetti con positività CEDIA per alcune sostanze sono risultati positivi anche a ketamina, mentre un soggetto con positività CEDIA agli oppiacei è risultato invece realmente positivo all'ossicodone.

È pertanto necessario, al fine della corretta applicazione della Legge, che tutti i soggetti sottoposti al CEDIA (anche i negativi) vengano sottoposti ad analisi di II livello, al fine di determinare con esattezza quali molecole vengano assunte per tracciare correttamente il mercato illecito delle sostanze ed anche al fine di non considerare come negativi, soggetti assuntori e potenzialmente sotto l'effetto di sostanze stupefacenti o psicotrope.

Si prevede, sulla base dei risultati ottenuti, la creazione di protocolli da distribuire presso i reparti di Pronto Soccorso al fine di consentire una precoce diagnosi di assunzione di NSP, nonché la collaborazione tra le predette strutture ed i laboratori di tossicologia forense.

Tutto ciò permetterà la definizione di una migliore strategia di prevenzione e cura, sia dal punto di vista tossicologico, che clinico, che socio-epidemiologico, allo scopo di combattere il fenomeno e di essere pronti anche in un futuro eventuale momento di emergenza.

BIBLIOGRAFIA

- A. de Castro, E. Lendoiro, H. Fernández-Vega, S. Steinmeyer, M.López-Rivadulla, A. Cruz, (2014) *Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of selected synthetic cathinones and two piperazines in oral fluid. Cross reactivity study with an on-site immunoassay device*, J.Chromatogr. A 1374: 93–101.
- AM Araújo, MJ Valente, M Carvalho, D Dias da Silva, H Gaspar, F Carvalho, M de Lourdes Bastos, P Guedes de Pinho. (2015) *Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones*. Arch Toxicol. May;89(5):757-71.
- C. Grumann, V. Auwärtera, *Separation of positional isomers of nine 2-phenethylamine-derived designer drugs by LC-MS/MS*, Drug Test Anal. 2018 Feb 18.
- Concheiro M, Anizan S, Ellefsen K, Huestis MA. *Simultaneous quantification of 28 synthetic cathinones and metabolites in urine by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry*. Anal Bioanal Chem. 2013 Nov;405(29):9437-48.
- Convenzione delle Nazioni Unite contro il Traffico Illecito di Stupefacenti e Sostanze Psicotrope del 1988.
- Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle Sostanze Psicotrope.

- Convenzione Unica delle Nazioni Unite del 1961 sui Narcotici modificata dal Protocollo di Emendamenti del 25 marzo 1972.
- Council Decision 2005/387/JHA of 20 May 2005 on the information exchange, risk-assessment and control of new psychoactive substances. *Official Journal of the European Union* 2005, L 127-32 (Decisione 2005/387/GAI del Consiglio).
- Decreto 13 marzo 2020 (Inserimento nella tabella I e IV di nuove sostanze psicoattive)
- Decreto 18 maggio 2018 Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella tabella I e nella tabella IV di nuove sostanze psicoattive.
- Direttiva (UE) 2017/2103 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 novembre 2017.
- E. Schlatter, B. Logan, (2013). Emerging designer drug monograph, SOFT Designer Drug Committee Monographs ver. 1.1.
- EMCDDA – 2019. Relazione Europea sulla droga - Tendenze e Sviluppi.
- EMCDDA - 2014. EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: MDPV (3,4-methylenedioxypropylone). EMCDDA-Europol, Lisbon.
- EMCDDA - 2013. EU Drug Markets Report – A strategic analysis.

- Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0. <http://www.eurachem.org>.
- F. Westphal, T. Junge, U. Girreser, W. Greibl, C. Doering (2012) *Mass, NMR and IR spectroscopic characterization of pentedrone and pentylone and identification of their isocathinone by-products* Forensic Science International 217 157–167
- Glicksberg L, Bryand K, Kerrigan S. *Identification and quantification of synthetic cathinones in blood and urine using liquid chromatography-quadrupole/time of flight (LC-Q/TOF) mass spectrometry*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016 Nov 1;1035:91-103.
- Gruppo Tossicologi Forensi Italiani (GTFI): Linee guida per la determinazione di sostanze stupefacenti e psicotrope su materiale non biologico con finalità tossicologico-forensi *revisione n. 01 del 29 maggio 2017*.
- Guy N. Ruttly. *Essentials of Autopsy Practice - Reviews, Updates, and Advances*. Springer.
- Helander A, Bäckberg M, Hultén P, Al-Saffar Y, Beck O. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project. Forensic Sci Int. 2014;243:23–9.
- L.E. Regester, J.D. Chmiel, J.M. Holler, S.P. Vorce, B. Levine, T.Z. Bosy, (2015) *Determination of designer drug cross-reactivity on five commercial immunoassay screening kits*, J. Anal. Toxicol. 39: 144–151.

- M. Sykutera, M. Cychowska, E. Bloch-Boguslawska, (2015) *A fatal case of pentedrone and α -pyrrolidinovalerophenone poisoning*. J. Anal. Tox. 39 324-329.
- New Drugs: Update e Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove sostanze Psicoattive (NSP) e dell'offerta in internet. Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri. Settembre 2013.
- R.P. Archer, (2009) *Fluoromethcathinone, a new substance of abuse*, Forensic Sci. Int.185 10–20.
- Regulation (Eu) 2017/2101 of the European Parliament and of the Council of 15 November 2017.
- Richards-Waugh LL, Bailey KM, Clay DJ, Gebhardt MA, Newsome-Sparks CL, Mahmoud HE, et al. 2013. Deaths involving the recreational use of a-PVP (pyrrolidinopentiophenone). AAFS Proceedings, Abstract K16, Washington, D.C.
- S. Kerrigan, M. Savage, C. Cavazos, P. Bella, (2016) *Thermal degradation of synthetic cathinones: implications for forensic toxicology*, J. Anal. Toxicol. 40 (2016)1–11.
- V. A. Garmathya, A. Péterfic, T. Figeckid, J. Kissd, K. Medgyesi-Frankd, J. Postae, J. Csorbad *Diverted medications and new psychoactive substances—A chemical network analysis of discarded injecting paraphernalia in Hungary* International Journal of Drug Policy 46 (2017) 61–65.

- Who, Pentedrone Critical Review Report Agenda item 4.6 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-eighth Meeting Geneva, 14-18 November 2016.
- World Drug Report- 2019. UNODC.

SITOGRAFIA

- <http://www.politicheantidroga.gov.it/it/dpa-in-sintesi/attivita-e-progetti/lepubblicazioni/sistema-nazionale-di-allerta-precoce-e-risposta-rapida-per-le-droghe/presentazione/>
- <http://www.politicheantidroga.gov.it/it/dpa-in-sintesi/attivita-e-appuntamenti-internazionali/attivita-internazionali/nazioni-unite/organo-internazionale-per-il-controllo-degli-stupefacenti-incb/>
- http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1226/048-l-5_06_1974-n-412.pdf
- http://www.politicheantidroga.gov.it/media/1274/pan_nps_def.pdf
- http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto
- http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto
- <https://antidroga.interno.gov.it/schede/catinoni-sintetici/>
- <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-5260-2018-INIT/IT/pdf>
- <https://lospiegone.com/2020/01/28/traffico-di-droga-gli-accordi-internazionali/>
- https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/645/EMCDDA_DiF22_IT_318771.pdf

- https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001ITN_PDF.pdf
- <https://www.farmacovigilanza.eu/content/farmaci-e-stupefacenti-online-un-rischio-reale>