URGENTE fe

I. 3. 6. c. 1

06/05/2014
Prot. EWS 313/14

Alla c.a.

Ministero della Salute - Direzione Generale Prevenzione
Ministero della Salute - Direzione generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione
Ministero della Salute - Direzione Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure
Assessorati alla Sanità
Assessorati alle Politiche Sociali
Referenti regionali per le tossicodipendenze
Servizi per le tossicodipendenze
Comunità terapeutiche
Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce
Unità del sistema di emergenza-urgenza

Oggetto: Allerta grado 3 – "Registrati in Svezia 11 casi di decesso, di cui 1 con identificazione analitica della molecola MT-45"

Segnalazione ricevuta

Fonte della segnalazione: Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze
Data della segnalazione: 25 febbraio 2014

Tipo:
☐ osservazionale
☑ supportata da dati
☑ di laboratorio ☑ clinici ☐ anamnestici/comportamentali ☐ epidemiologici

Supervisione tecnico scientifica della presente "Allerta":
C. Locatelli – Centro Antiveleni di Pavia

A. Dati rilevati - descrittiva

Segnalazione

1. A febbraio 2014 il Punto Focale Svedese ha segnalato tramite l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze, 11 decessi con identificazione analitica in sangue femorale della molecola 1-cicloesil-4-(1,2-difeniletil)-piperazina (MT-45).

2. Secondo quanto riportato dallo Swedish National Board of Forensic Medicine (RMV), in uno degli 11 casi sopra riportati, si è ritenuto che il decesso fosse direttamente correlato all'assunzione della molecola MT-45.

3. Le analisi, effettuate sul campione di sangue femorale, prelevato post mortem (soggetto maschio, 21 anni) hanno infatti riscontrato una concentrazione della molecola pari a 1,9 µg/g.

4. Nei restanti 10 casi (tutti maschi, età 18-36 anni), la concentrazione della molecola MT-45 è risultata compresa tra 0,33-1,9 µg/g, ed è stata riscontrata in concomitanza con altre sostanze.

5. Sono stati segnalati, inoltre, dal Punto Focale Svedese, 2 casi di grave intossicazione, esitati positivamente, per i quali è stata riscontrata nel sangue, la molecola MT-45 a concentrazioni pari

Ministero della Salute
DGPRE
0012495-A-06/05/2014
I.3.b.i.1
139106150

a 0,06 µg/g e 0,33 µg/g e un caso di identificazione di MT-45 nel sangue di una persona sospettata di reato per possesso di droga (0,08 µg/g).

6. La sintomatologia dell'overdose è simile a quella dell'eroina, e il trattamento antidotico si basa sulla somministrazione di naloxone.

7. La molecola MT-45 è un oppioide sintetico, brevettato negli anni '70, che presenta attività simile a quella della morfina. Chimicamente, rappresenta una piperazina disostituita.

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

Segnalazioni pregresse (Sequestri)

- A dicembre 2013, il Punto Focale Svedese ha segnalato il sequestro di 50 grammi di polvere bianca in cui è stata identificata la molecola MT-45. Il sequestro è stato effettuato a Stoccolma, da personale delle dogane ad ottobre 2013.
- A marzo 2014 il Punto Focale Belga ha segnalato la presenza della molecola MT-45, e di metilone, in campioni di polvere analizzati dal Laboratorio di Medicina del WIV-ISP.

9. Si trasmette in allegato:
   Scheda tecnica MT-45

C. Note importanti ed indicazioni operative

a. Considerata la registrazione di 11 casi di decesso con identificazione analitica della molecola MT-45 disponibile sul mercato delle droghe e attraverso Internet, valutata la rapidità con cui tale sostanza può essere commercializzata nell'area europea e, quindi, raggiungere l'Italia, si ritiene opportuno attivare un'ALLERTA DI GRADO 3 (condizioni di rischio di gravi danni per la salute) tra le strutture competenti in materia di protezione della salute pubblica e tra i laboratori e le Forze dell'Ordine che fanno parte del network del Sistema Nazionale di Allerta Precoce.

b. Si raccomanda, pertanto, alle strutture competenti di prestare particolare attenzione alle intossicazioni anche potenzialmente correlabili all'assunzione della molecola e di attivare le eventuali misure preventive del caso, anche informando gli operatori in contatto con i potenziali assuntori.

c. Si invitano gli Assessorati alla Sanità e gli Assessorati alle Politiche Sociali a trasmettere questa comunicazione alle direzioni generali e sanitarie e ai servizi di emergenza-urgenza di Aziende Ospedaliere e Aziende Sanitarie (SSUEM 118, Guardia Medica, DEA-Dipartimenti di Emergenza-Accettazione, Pronto Soccorso, Punti di Primo Intervento), e ai Dipartimenti delle Dipendenze.

d. Qualora nei prossimi mesi si osservassero intossicazioni acute associate/associabili al consumo della molecola MT-45 si invita a conservare, con le opportune modalità, aliquote di campioni biologici dei soggetti prelevati nell'immediatezza del ricovero per approfondimenti tossicologici successivi presso laboratori specializzati. Il Centro Antiveleni di Pavia (0382 24444) è a disposizione (24/24 ore, 7/7 gg) per valutare tale indicazione, nonché le modalità di raccolta e di trasferimento dei campioni.

e. In caso di osservazione di intossicazioni o di eventuali riscontri chimico-tossicologici, si prega di inviarne tempestiva segnalazione all'indirizzo e-mail allerta@allertadroga.it o via fax allo 045 8076272.

Per ogni eventuale precisazione, si prega di contattare il numero telefonico 045 8076278-79.

Ringraziando per la collaborazione, si rimane a disposizione per qualsiasi altra informazione o chiarimento.

Cordiali Saluti

Sistema Nazionale di Allerta Precoce
Dipartimento Politiche Antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri

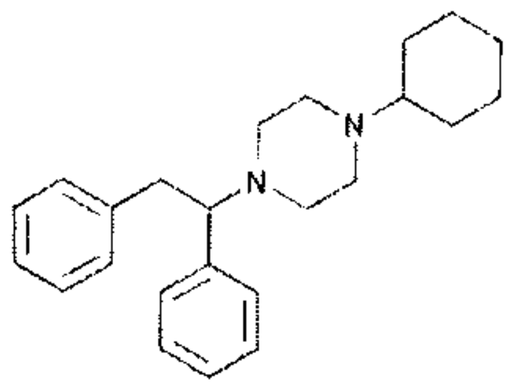
Allegato

Oggetto: "MT-45"

Maggio 2014

Nome
MT-45

Struttura molecolare



Formula di struttura
$C_{24}H_{32}N_2$

Numero CAS
41537-67-1
52694-55-0

Nome IUPAC
1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)-piperazine

Altri nomi
MT45; IC 6; IC-6

Peso molecolare
348.524 g/mol

Aspetto
Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla MT-45[1]:

La molecola MT-45, è un oppioide sintetico, brevettato negli anni '70, il quale presenta attività simile a quella della morfina. Chimicamente, rappresenta una piperazina disostituita.

EMCDDA, EDND database, MT-45. 2014.

Sul sito dell'Osservatorio Europeo viene riportata un'allerta, datata febbraio 2014, relativa a 11 casi di decesso con identificazione analitica della molecola MT-45. Secondo quanto riportato dallo Swedish National Board of Forensic Medicine (RMV), in uno degli 11 casi, si è ritenuto che il decesso fosse direttamente correlato all'assunzione della molecola MT-45. Le analisi effettuate su un campione di sangue femorale, prelevato post mortem, hanno riscontrato una concentrazione di MT-45 pari a 1,9 µg/g. Nei restanti 10 casi la concentrazione della molecola MT-45 è risultata compresa tra 0,33-1,9 µg/g, ed è stata riscontrata in concomitanza ad altre sostanze. Inoltre, sono stati riportati due casi di grave intossicazione nei quali è stata riscontrata nel sangue la molecola a concentrazioni pari a 0,06 µg/g in un caso e a 0,33 µg/g nell'altro, e un caso di identificazione della molecola nel sangue di un soggetto sospettato di reato per possesso di droga (0,08 µg/g).

EMCDDA, EDND database, MT-45. 2014.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, MT-45 risulta solubile a circa 1,4 mg/mL in cloroformio. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno.

https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14082;jsessionid=9984EFE221E9D3051E9ED607F6435D1F; https://www.caymanchem.com/pdfs/14082.pdf

Farmacologia e Tossicologia

Attività analgesica e legame con i recettori per gli oppioidi, della molecola 1-cicloesil-4-(1,2-difeniletil)piperazina (MT-45) sono stati valutati sperimentalmente nei topi. L'enantiomero S(+) e il racemo presentano una potenza superiore rispetto a quella della morfina. Il valore dell'ED_{50}, a seconda della via di somministrazione, è risultato pari a 4,4 mg/Kg (sottocutanea) e 0,35 µg/Kg (intraventricolare) per l'isomero S(+); mentre per il racemo il valore è risultato pari a 1,7 mg/Kg (somministrazione sottocutanea) e 0,12 µg/Kg (intraventricolare).

Fujimura H., Tsurumi K., Nozaki M., Hori M., Imai E. Analgesic activity and opiate receptor binding of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine. Jpn J Pharmacol. 1978. 28(3): 505-6.

L'attività analgesica della molecola MT-45 su modello animale, risulta più elevata per l'isomero S(+) rispetto all'isomero R(-). Tuttavia l'isomero S(+) ha mostrato potenziale di indurre dipendenza.

a) Nakamura H, Shimizu M. Comparative study of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)-piperazine and its enantiomorphs on analgesic and the pharmacological activities in experimental animals. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1976. 221(1):105-21; b) Natsuka K., Nakamura H., Nishikawa Y., Negoro T., Uno H., Nishimura H. Synthesis and structure-activity relationships of 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives having narcotic agonist and antagonist activity. J Med Chem. 1987. 30(10):1779-87;

In letteratura sono disponibili alcuni studi su analoghi strutturali della molecola MT-45 e l'attività analgesica oppioide.

a) Natsuka K., Nakamura H., Nishikawa Y., Negoro T., Uno H., Nishimura H. Synthesis and structure-activity relationships of 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives having narcotic agonist and antagonist activity. J Med Chem. 1987. 30(10):1779-87; b) Natsuka K., Nakamura H., Uno H., Umemoto S. Studies on 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives and their analgesic activities. J Med Chem. 1975. 18(12):1240-4; c) Nozaki M., Niwa M., Imai E., Hori M., Fujimura H. (1,2-Diphenylethyl) piperazines as potent opiate-like analgesics; the unusual relationships between stereoselectivity and affinity to opioid receptor. Life Sci. 1983. 33 Suppl 1: 431-4; d) Natsuka K., Nishikawa Y., Nakamura H. Roles of two basic nitrogen atoms in 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives in production of opioid agonist and antagonist activities. Chem Pharm Bull. 1999. 47(12):1790-3.

---

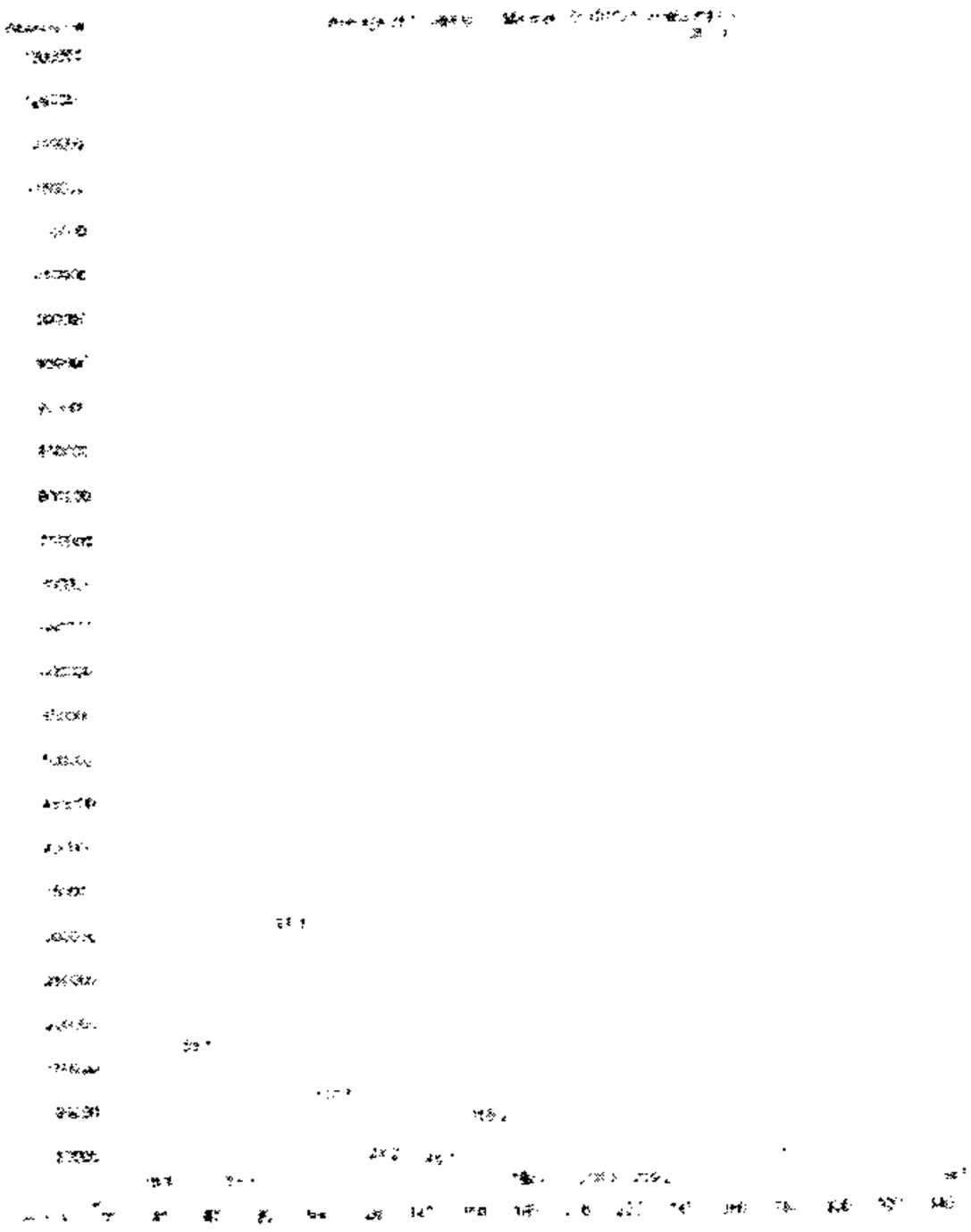
[1] Database consultati
- EMCDDA
- PubMed

Effetti
La molecola MT-45 produce effetti analgesici.

Fujimura H., Tsurumi K., Nozaki M., Hori M., Imai E. Analgesic activity and opiate receptor binding of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine. Jpn J Pharmacol. 1978. 28(3): 505-6.

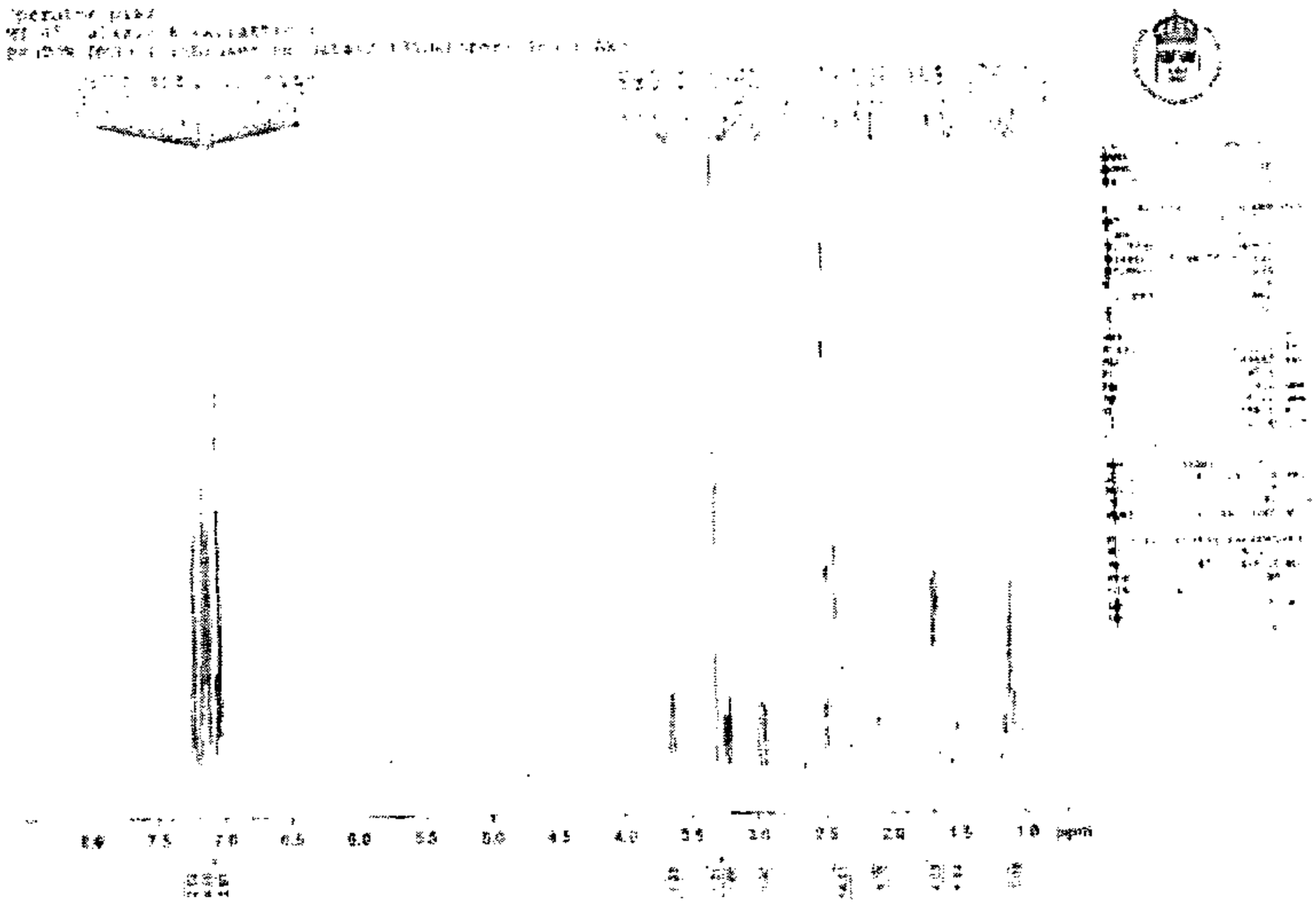
Metabolismo
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola MT-45.

Caratterizzazione analitica
Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola MT-45:

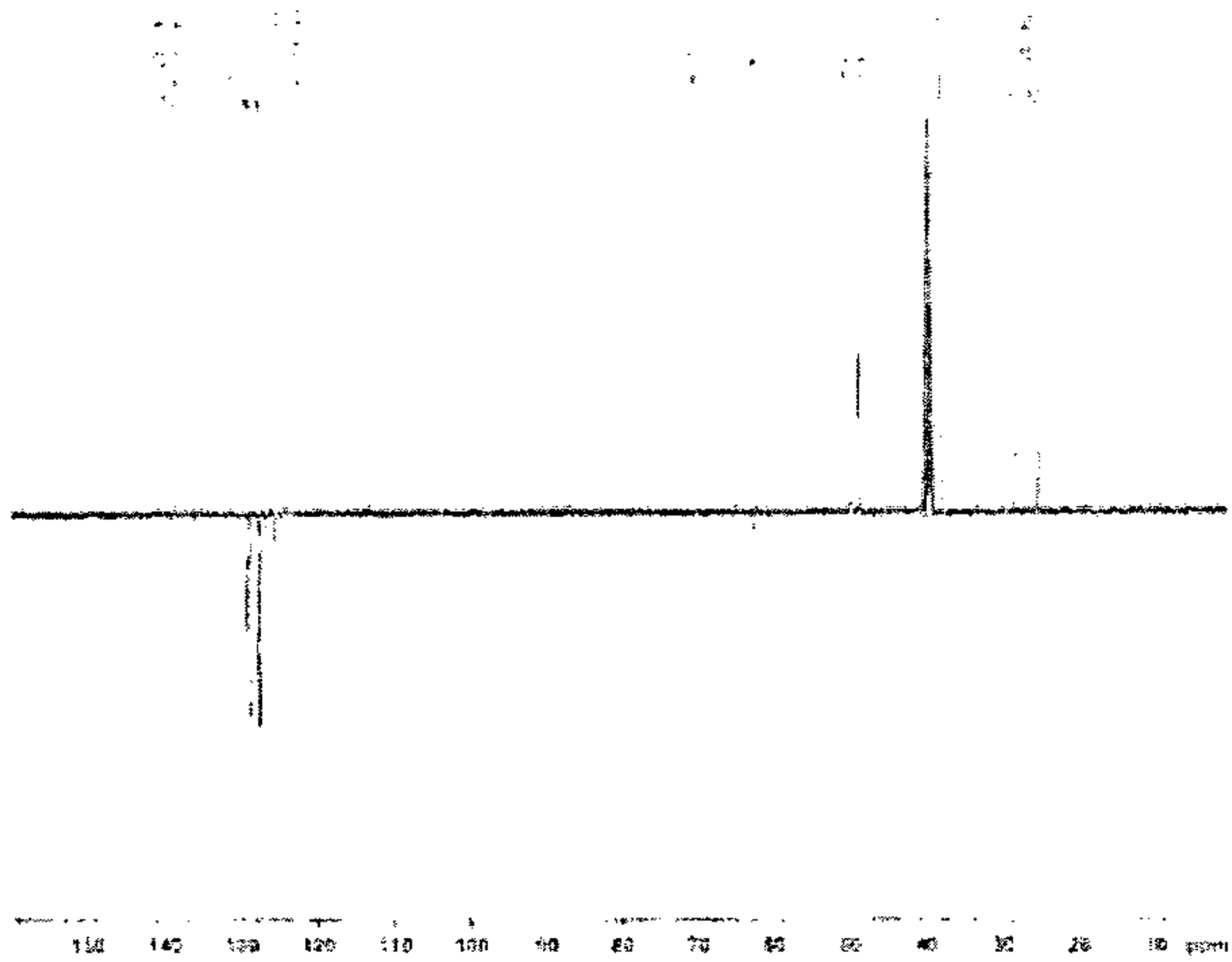


Fonte: Punto Focale Svedese.

Di seguito si riporta la caratterizzazione NMR della molecola MT-45:

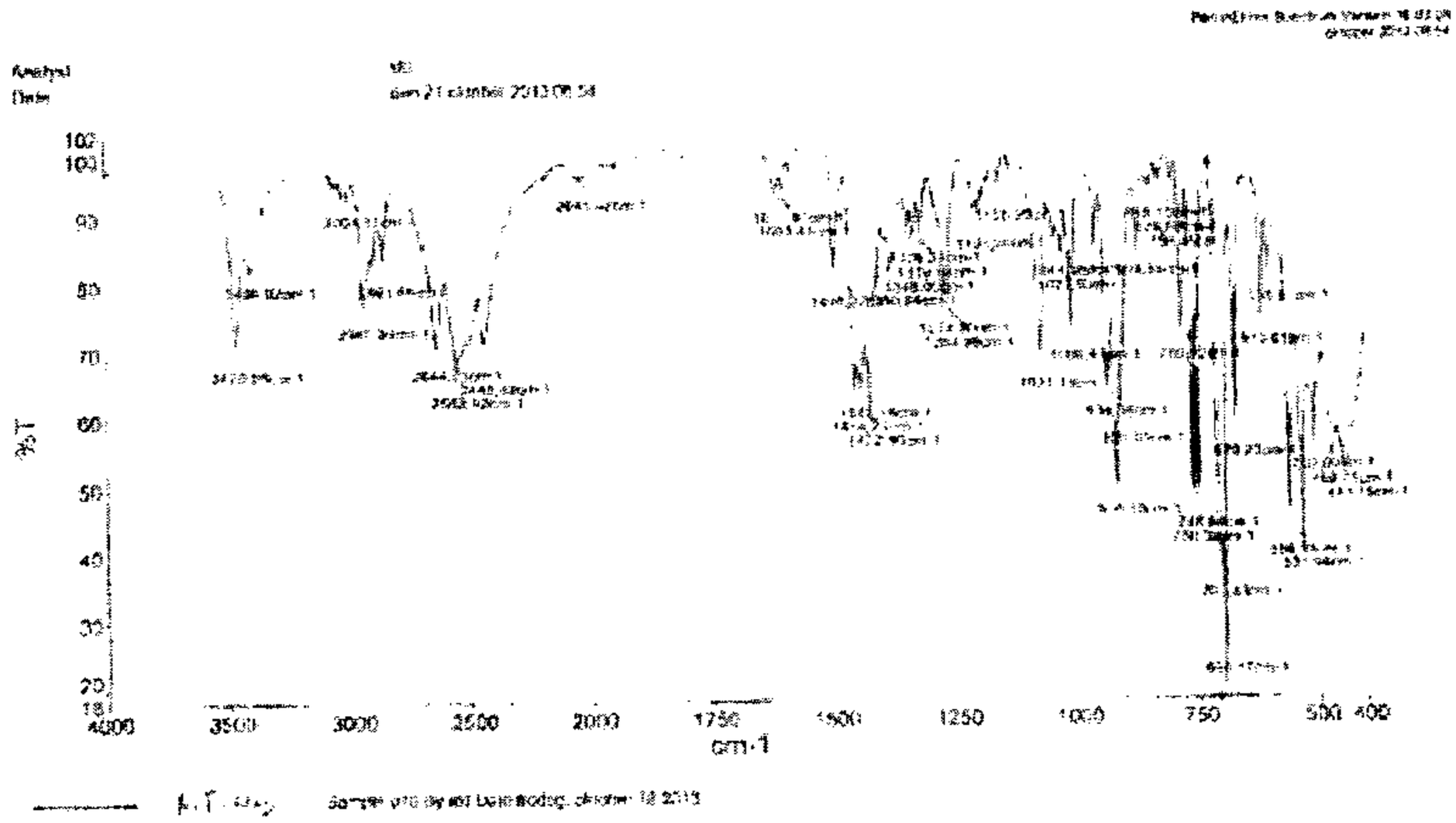


Fonte: Punto Focale Svedese.



Fonte: Punto Focale Svedese.

Di seguito si riporta lo spettro FT-IR della molecola MT-45:



Fonte: Punto Focale Svedese.

La caratterizzazione analitica della molecola MT-45 è descritta anche in un articolo nel quale viene riportata l'identificazione di nuove sostanze psicoattive in prodotti acquistati in Giappone attraverso Internet tra gennaio e marzo 2013. Nello specifico, la molecola MT-45 è stata riscontrata in un prodotto liquido incolore, chiamato "liquid aroma".

Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2013) Identification of two new-type designer drugs, piperazine derivative MT-45 (I-C6) and synthetic peptide Noopept (GVS-111), with synthetic cannabinoid A-834735, cathinone derivative 4-methoxy-a-PVP, and phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products. Forensic Toxicology 32, pp. 9-18.

Informazioni da Internet

Presso il sito Drugs-forum vengono riportate dosi di assunzioni di MT-45 pari a 20-30 mg. Tra gli effetti vengono riportati euforia, nausea e vomito (http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=216091, ultimo accesso 30 aprile 2014). Presso il sito Bluelight un utente riporta di aver assunto 50 mg di MT-45. Gli effetti iniziali sono comparsi dopo 10-15 minuti, con una durata di circa di 2-3 ore. Gli effetti non sono stati troppo intensi; l'unico effetto negativo riportato era bruciore dopo assunzione per via inalatoria. Inoltre viene riportato che questa molecola sembra avere degli effetti dissociativi (http://www.bluelight.ru/vb/threads/640564-MT-45-%281-cyclohexyl-4-%281-2-diphenylethyl%29piperazine%29, ultimo accesso 30 aprile 2014). La molecola risulta acquistabile presso i siti http://www.rechemco.net/mt-45.html e https://en.pharma-chem.biz/cannabinoids/mt-45.html (ultimo accesso 30 aprile 2014).

Stato legale

In Italia la molecola MT-45 non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

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

EMCDDA, EDND database, MT-45. 2014.

Scheda tecnica preparata da Catia Seri[1], Claudia Rimondo[1], Marco Cavallini[1] e Giuseppe Valvo[1], supervisionata da Carlo Locatelli[2].

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, MT-45. 2014.
- Fujimura H., Tsurumi K., Nozaki M., Hori M., Imai E. Analgesic activity and opiate receptor binding of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine. Jpn J Pharmacol. 1978. 28(3): 505-6.
- https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14082;jsessionid=9984EFE221E9D3051E9ED607F6435D1F
- https://www.caymanchem.com/pdfs/14082.pdf
- Nakamura H, Shimizu M. Comparative study of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)-piperazine and its enantiomorphs on analgesic and othe pharmacological activities in experimental animals. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1976. 221(1):105-21.
- Natsuka K., Nakamura H., Nishikawa Y., Negoro T., Uno H., Nishimura H. Synthesis and structure-activity relationships of 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives having narcotic agonist and antagonist activity. J Med Chem. 1987. 30(10):1779-87.
- Natsuka K., Nakamura H., Uno H., Umemoto S. Studies on 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives and their analgesic activities. J Med Chem. 1975. 18(12):1240-4.
- Nozaki M., Niwa M., Imai E., Hori M., Fujimura H. (1,2-Diphenylethyl) piperazines as potent opiate-like analgesics; the unusual relationships between stereoselectivity and affinity to opioid receptor. Life Sci. 1983. 33 Suppl 1: 431-4.
- Natsuka K., Nishikawa Y., Nakamura H. Roles of two basic nitrogen atoms in 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives in production of opioid agonist and antagonist activities. Chem Pharm Bull. 1999. 47(12):1790-3.
- Punto Focale Svedese.
- Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2013) Identification of two new-type designer drugs, piperazine derivative MT-45 (I-C6) and synthetic peptide Noopept (GVS-111), with synthetic cannabinoid A-834735, cathinone derivative 4-methoxy-a-PVP, and phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products. Forensic Toxicology 32, pp. 9-18.

[1] Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Centro di Coordinamento Operativo, Dipartimento delle Dipendenze, Azienda ULSS 20, Verona.
[2] Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Coordinamento aspetti clinico-tossicologici, Centro Antiveleni di Pavia.