

Caleidoscopio



Cesare Baccini

Le droghe d'abuso (I)

Oppioidi, cocaina, cannabinoidi
(Chimica, biochimica, farmacologia e
tossicologia)

15

Direttore Responsabile
Sergio Rassu



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51
Stampato a Genova 1990.

Caleidoscopio



Cesare Baccini

Le droghe d'abuso (I)

Oppioidi, cocaina, cannabinoidi
(Chimica, biochimica, farmacologia e
tossicologia)

Servizio di Laboratorio Analisi
Chimico-Cliniche e Microbiologiche
Ospedale S.M. delle Croci
Ravenna

15

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

 **MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51
Stampato a Genova 1990.

Editoriale

Il successo raccolto con il primo volume dedicato alle droghe d'abuso ci porta a presentare questa ristampa che conserva la struttura ed i contenuti presenti nella prima edizione pubblicata cinque anni fa, ma con un aggiornamento ricco ed articolato dei dati che completano il volume e lo rendono ancora più interessante.

Il rilievo che ha assunto in Italia e nel mondo questo problema è notevole e si calcola, in base ai dati ufficiali più recenti, che oggi gli assuntori di oppiacei in Italia sino oltre 160 mila (oltre 5 milioni in tutto il mondo secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità), di questi, circa il 25% sarebbero dei veri tossicodipendenti e quasi tutti dediti all'assunzione di eroina. Questi dati sono ancor più drammatici se si tiene conto del fatto che la tossicodipendenza si è arricchita di nuovi connotati di estrema importanza per il rischio con cui si associa alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

L'impostazione del volume è strettamente indirizzata alla valutazione delle droghe dal punto di vista chimico, biochimico, farmacologico e tossicologico: base per poter, in una fase successiva, costruire regole, comportamenti e leggi.

Il Professor Cesare Baccini, Autore del volume, è, come formazione culturale, un chimico e biochimico, socio della Società Italiana di Biochimica Clinica all'interno della quale ha ricoperto ruoli di prestigio.

Dopo esser stato ricercatore universitario presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pisa opera attualmente, come direttore chimico, presso l'Ospedale S. Maria della Croci di Ravenna, con la responsabilità della sezione di Ricerche Radiochimiche, Ormonali, Farmacologiche e Tossicologiche del Servizio di Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche diretto dal Professor Bruno Giuliani.

Autore di oltre cento pubblicazioni scientifiche, di nove volumi di interesse chimico-clinico, endocrinologico, farmacologico e tossicologico, ha svolto oltre centoquaranta relazioni scientifiche a convegni e congressi nazionali ed internazionali ed è stato a sua volta promotore di Congressi e Simposi di assoluto valore scientifico.

Dal 1979 collabora con l'Istituto Superiore di Sanità nel settore della diagnostica delle sostanze d'abuso ed ha contribuito alla progettazione ed alla realizzazione del "Progetto Tossicodipendenze" del Ministero della Sanità e del Ministero della Difesa.

Da alcuni anni è stato inoltre incaricato dell'insegnamento di Biochimica Endocrina presso la scuola di Specializzazione di Andrologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa.

Sergio Rassu

A mia moglie Mara ed ai miei figli David ed Umberto con la speranza che abbiano un futuro sereno e privo di droghe.

Introduzione

Il termine di “droga” comprende una tale varietà di sostanze chimiche (naturali, semi-sintetiche e sintetiche), di effetti farmacologici, di sintomi e segni clinici e di alterazioni comportamentali da perdere un significato preciso.

Al fine di introdurre degli “elementi scientifici” (e quindi razionali) in un settore egemonizzato da interessi sociologici, psicologici e politici, con questo studio si vuole utilizzare un “metodo” diverso da quelli “totalizzanti” usati sino a pochi anni addietro. Anche se lo studio scientifico, di natura chimica e biologica, comporta necessariamente alcune semplificazioni della realtà fenomenica, esso permette anche di effettuare considerazioni, ed ottenere delle acquisizioni che possono avere notevole significato nella comprensione del fenomeno della tossicodipendenza da “droghe d’abuso”. In questa prospettiva è dunque necessario “frammentare” e “specificare” e del “problema droga” scegliere solo pochi aspetti correlati strettamente tra loro. L’aspetto che viene scelto in questo studio è quello chimico e biochimico, con particolare riferimento alle strutture chimiche delle droghe esaminate ed alle correlazioni esistenti tra struttura chimica di una data droga e gli effetti farmaco-tossicologici da essa indotti nel soggetto che la assume. Questo modo di vedere il fenomeno droga è riconducibile essenzialmente al “dogma centrale della biologia molecolare” e trova una chiara spiegazione nelle parole di uno dei più importanti biologi molecolari del nostro tempo, il Prof. C.U.M. Smith: “...L’ambizione della Biologia Molecolare, ancora largamente inappagata, è dimostrare che l’attività biologica degli enzimi, degli ormoni, degli anticorpi, dei geni e via dicendo, scaturisce proprio dai particolari della loro struttura molecolare. Quest’ultima ambizione è in linea con uno dei principali filoni della storia del pensiero scientifico, secondo cui: **“la funzione è fondata sulla struttura....”**”

Desideriamo precisare che il fenomeno droga deve essere valutato e studiato in un’ottica multidisciplinare e ciò comporta che ogni disciplina (chimica, biologica, medica, sociologica, psicologica etc) non studi tutto il fenomeno, ma solo uno dei diversi aspetti. Con questo limite ben chiaro e presente costantemente nella nostra mente ci accingiamo ad esporre una visione “molecolare” del fenomeno droga.

Prima di tutto è indispensabile spiegare cosa si intende per “droga”. Dal punto di vista medico una droga è un farmaco (un farmaco è una qualsiasi sostanza chimica che agisce sull’organismo in senso terapeutico) con delle caratteristiche particolari:

a) può creare una *dipendenza* che può essere *fisica*, *psicologica*, oppure comprendere entrambe le componenti ed essere di tipo *psicofisico*.

La dipendenza fisica da una data droga sviluppa la cosiddetta *sindrome da astinenza*;

b) può sviluppare il fenomeno della *tolleranza* (è la possibilità che l’organismo ha di sopportare dosi via via più elevate di un farmaco, reagendovi in modo via via più moderato); occorrono, cioè, dosi progressivamente crescenti di droga per ottenere l’effetto, inizialmente dato da dosi minori.

Le droghe possono essere classificate in vario modo (Tab. 1).

Particolarmente importanti sono la classificazione chimica e quella sintomatologica.

- 1-**Criterio storico:** droghe antiche e moderne
- 2-**Criterio preparativo:** droghe naturali, sintetiche e semisintetiche
- 3-**Criterio chimico:** le droghe vengono riunite secondo criteri strutturali
- 4-**Criterio legislativo:** l'art.12 della legge speciale sugli stupefacenti e sostanze psicotrope n.685 del 22.12.1975, suddivide in 6 tabelle le sostanze che possono dare farmacodipendenza
- 5-**Criterio sintomatologico:** legato al tipo di modificazioni psichiche prodotte dalle diverse droghe

Tabella 1. Classificazione delle droghe d'abuso secondo criteri diversi.

Nel nostro paese, l'art. 12 della legge speciale sugli stupefacenti e sostanze psicotrope n. 685 del 22-12-1975, suddivide in 6 tabelle le sostanze che possono dare farmacodipendenze.

Attualmente (Marzo 1990) è in via di definizione una nuova legge sul traffico e consumo di sostanze stupefacenti che vieta l'uso personale di droghe leggere e pesanti, elimina le barriere della "modica quantità" (l'articolo 11 della nuova legge ribalta la filosofia "permissiva" della vecchia legge 685, tuttora in vigore). In questi ultimi anni prevale, in quasi tutti i paesi del mondo, (soprattutto in Europa, USA e Giappone) (Tab. 1a) una forte tendenza repressiva con grandi differenze che vanno dalla inflessibilità del Giappone all'eccessiva tolleranza dei Paesi Bassi.

Tipo di droghe		Illiceità	Punibilità	Pene
Pesanti	Francia	Si	Si	da 1 a5 anni
	Regno Unito	Si	Si	da 2 a 4 anni
	Svezia	Si	Si	da 6 mesi a 3 anni
	Paesi Bassi	No	No	-
	Svizzera*	Si	Si	variabili
	Spagna	No	No	-
	Germania Fed.*	No	No	-
Leggere	Giappone	Si	Si	da 3 a 7 anni
	Francia	Si	No	-
	Regno Unito	Si	No	-
	Svezia	Si	No	-
	Paesi Bassi	No	No	-
	Svizzera*	Si	No	-
	Spagna	No	No	-
Germania Fed.*	No	No	-	
Giappone	Si	Si	da 3 mesi a 1 anno	

Tabella 1a. Leggi sul consumo degli stupefacenti in alcune Nazioni del mondo (al 1/12/89).* In Svizzera e Germania esistono delle differenze regionali.

Secondo il criterio sintomatologico possiamo suddividere le droghe in base all'attività da loro esercitata sul sistema nervoso centrale (S.N.C.). Le droghe d'abuso sono suddivise in tre sottogruppi diversi (Tab. 2):deprimenti l'attività del S.N.C. (narcotici, barbiturici, alcool etilico e solventi organici), stimolanti l'attività del S.N.C. (cocaina, anfetamine, caffeina ed antidepressivi) e psichedelici (derivati della cannabis ed allucinogeni).

Deprimenti l'attività del S.N.C.	Stimolanti l'attività del S.N.C.	Psichedelici
-Alcool etilico -Inalanti, solventi organici -Narcotici (oppio, morfina, eroina) -Barbiturici	-Cocaina -Amfetamine -Caffeina -Antidepressivi	-Cannabis* (hashish, marijuana) -Allucinogeni (LSD, Mescalina, psilocibina, scopolamina)

Tabella 2. Classificazione sintomatologica delle principali droghe psicoattive.
S.N.C.=Sistema Nervoso Centrale. * La cannabis provoca effetti tipici non raggruppabili con quelli delle altre droghe.

La dipendenza di un soggetto da una data droga è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Comitato degli esperti sulle droghe tossicomano gene del 1964) nel seguente modo: ".....La dipendenza da droga è uno stato di dipendenza psichica o fisica o psicofisica, da una droga, che si sviluppa in un soggetto in seguito a somministrazione periodica o continua di una droga. La caratteristiche di tale stato varieranno con l'agente e devono essere sempre indicate mediante la segnalazione del particolare tipo di dipendenza da eroina, dipendenza da anfetamina, dipendenza da barbiturici etc".

Le droghe che danno i principali tipi di dipendenza appartengono ai seguenti gruppi chimici:

- a) sostanze di "tipo morfinitico" (morfina, eroina, etc);
- b) sostanze di "tipo cocainico";
- c) sostanze attive contenute nella cannabis ("cannabinoidi");
- d) sostanze di "tipo anfetaminico".

Ogni droga d'abuso ha delle caratteristiche farmaco-tossicologiche particolari (Tab. 3) e non è possibile fare delle pregiudiziali semplificazioni senza incorrere in grossolani errori di valutazione del fenomeno droga. I dati riportati in questa importantissima tabella indicano chiaramente le grandi differenze esistenti tra le diverse droghe d'abuso; gli oppiacei (morfina, eroina, etc.) si distinguono da tutte le altre droghe per il più alto grado di dipendenza fisica, dipendenza psichica e tolleranza provocati nel consumatore cronico. La cocaina ed i derivati della cannabis (essenzialmente marijuana e hashish) danno, invece, soprattutto una dipendenza psichica.

Purtroppo i fattori che determinano gli effetti farmaco-tossicologici (Tab. 4) di una

SOSTANZA D'ABUSO	Dipendenza fisica	Dipendenza psicologica	Tolleranza
Deprimenti del S.N.C.			
Oppioidi (morfina, eroina)	++++	++++	++++
Barbiturici	+++	+++	++
Altri ipnotici sedativi	+++	+++	++
Alcool etilico	+++	+++	++
Meprobamato	+++	+++	+
Benzodiazepine	+	+++	+
Stimolanti del S.N.C.			
Anfetamina, metanfetamina, anfetamino-simili	+	+++	++++
Cocaina	-/+**	+++	++++
Tabacco (nicotina)	-/+	+++	+**
Allucinogeni			
LSD*	-	++	++
Mescalina	-	++	+
Cannabinoidi (bassa dose THC)	-	++	+
(alta dose THC)	-	++	?

Tabella 3. Sostanze d'abuso comunemente usate che determinano dipendenza fisica, psicologica e tolleranza. * LSD=Dietilammide dell'acido lisergico; **Dose dipendente a dosaggi elevati; THC=Tetraidrocannabinoli; (-)=assenza di effetti; (++++)=effetti marcati.

<p>Fattori chimici e farmacologici</p> <ul style="list-style-type: none"> -Stato chimico-fisico in cui viene assunta -Dose -Via di introduzione nell'organismo (parenterale, inalatoria, orale) -Frequenza in cui viene assunta (l'organismo può accumulare la droga o sviluppare una tolleranza nei suoi confronti) <p>Fattori socio-psicologici</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ambiente e circostanze in cui viene assunta -Aspettative del consumatore -Storia e personalità del consumatore.
--

Tabella 4. Fattori che influenzano gli effetti di una droga nel consumatore: i principali sono i fattori chimico-farmacologici ed i fattori socio-psicologici. (In uno stato di tossicodipendenza provocato dall'uso cronico di una particolare droga è molto difficile stabilire quanta parte debba essere attribuita all'ambiente ed alle aspettative del consumatore).

droga nel consumatore sono molteplici e di difficile valutazione. Importanti sono i fattori chimici e farmacologici come lo stato chimico fisico in cui la droga viene assunta, la dose, la via di introduzione nell'organismo del consumatore e la frequenza di assunzione. Però, da soli, questi fattori chimico-farmacologici sarebbero del tutto insufficienti a spiegare correttamente gli effetti di una precisa droga d'abuso nel consumatore. In sintesi, gli effetti delle droghe psicoattive dipendono, almeno, da quattro variabili principali:

- a) natura chimica e proprietà farmacologiche della droga;
- b) ambiente e circostanza in cui la droga viene assunta;
- c) aspettativa da chi la assume;
- d) storia e personalità del consumatore.

Le quantità di stupefacenti sequestrate in Italia dal 1977 al 1981 (Tab. 5), (Tab 5a), (Tab. 5b) pur essendo delle frazioni esigue del totale presente sul mercato clandestino degli stupefacenti, indicano il costante aumento di oppio-narcotici (morfina ed eroina) dal 1977 al 1980 (un sensibile calo è stato osservato dal 1980 al 1982), un costante aumento della cocaina nel mercato nazionale (attualmente, nel 1990, si stima che l'eroina sia stata

Stupefacente sequestrato	1977	1978	1979	1980	1981
Morfina	0,5	2	76	268	82
Eroina	63	80	85	197	139
Cocaina	16	9	17	53	64
Marijuana	697	774	777	853	615
Hashish	2117	3880	3453	4125	10587

Tabella 5. Quantitativi di sostanze stupefacenti sequestrate in Italia dal 1977 al 1981.
(Dati forniti dalla Guardia di Finanza, valori espressi in Kg).

Sostanze stupefacenti	Quantitativi sequestrati (Kg)
Eroina	1,309
Cocaina	0,802
Hashish	44,154
Marijuana	0,279
Canapa indiana (semi)	0,063
Olio di hashish	0,098
Eptadone	n. 7 fiale

Tabella 5a. Sostanze stupefacenti sequestrate dagli organi di Polizia giudiziaria nella provincia di Ravenna nel 1987.

Anno	Droghe sequestrate (Kg)	N° fiale dosi e compresse sequestrate	Operazioni forze dell'ordine	Persone arrestate e denunciate per traffico e spaccio	Morti per "overdose"
1975	1816	7568	980	1055	26
1976	2755	19204	1046	2122	31
1977	3216	30354	1432	2714	40
1978	4819	50197	2279	4159	62
1979	4675	21854	2915	5242	129
1980	5462	27264	4199	7785	206
1981	11500	34041	5796	9496	239
1982	5259	1271	7126	12982	255
1983	5811	251993	7610	15184	259
1984	6613	83105	8319	17876	397
1985	1851	166610	8694	18571	242
1986	16487	25365	9798	17860	292
1987	13694	301186	11964	22737	540
1988	11498	148000	10015	25554	606
1989	24448	223000	12742	27899	970

Tabella 5b. Diffusione del fenomeno droga in Italia dal 1975 al 1989. (Dati forniti dalle Preture e dalle UU.SS.LL.)

raggiunta e superata dalla cocaina come principale droga d'abuso).

Tra i cannabinoidi la marijuana (ingombrante e poco attiva) è rimasta più o meno costante dal 1977 al 1981 mentre il derivato più attivo della cannabis, l'hashish, ha subito un netto incremento, passando da 2117 Kg. nel 1977 a 10.587 Kg. sequestrati nel 1981.

La società italiana deve pagare un altissimo costo per la diffusione dell'uso di stupefacenti. Basti pensare che nel 1989 i soli mercati illeciti di Roma, Milano e Bologna hanno assorbito una media giornaliera di 40 Kg circa di eroina, di 50 Kg circa di cocaina e di 80 Kg circa di cannabinoidi (hashish e marijuana) ed ogni giorno i tossicodipendenti di queste città hanno dovuto procurarsi dai 2 ai 2,5 miliardi di lire per l'acquisto delle varie droghe (Tab. 5c).

Droga	Costo a Roma (lire)	Costo a Milano (lire)
1 dose di eroina (200 mg)	120.000-180.000	100.000-160.000
1 dose di cocaina (250 mg)	140.000-200.000	125.000-200.000
1 dose di metadone (1 fiala)	circa la metà di una dose di eroina	circa la metà di una dose di eroina
1 stecca di hashish (4 gr)	12.000-16.000	10.000-13.000
1 pane di hashish (300 gr)	950.000	1.000.000
1 dose di marijuana (2 gr)	10.000-12.000	10.000-12.000
1 dose di LSD (1 fiala)	35.000-55.000	25.000-45.000

Tabella 5c. Costo della droga su due principali mercati di spaccio: Roma e Milano nel 1989.

L'uso della droga ha però un altro importante costo per la società, quello necessario per curare gli effetti della droga sul tossicodipendente. Basti pensare che solo per l'acquisto del metadone per i tossicodipendenti lo Stato ha speso circa 600 miliardi negli ultimi cinque anni. Infine, il CENSIS due anni fa ha calcolato che il giro d'affari della criminalità organizzata in Italia è stato, per il 1987, di circa 150.000 miliardi di lire dei quali una fetta molto importante si deve intendere connessa direttamente o indirettamente al traffico ed allo spaccio di droga.

In questa monografia verranno esaminate tre delle principali droghe d'abuso: gli oppioidi, la cocaina, i derivati della cannabis.

Oppioidi (morfina ed eroina)

In questo capitolo vengono trattate le principali proprietà chimiche, biochimiche, farmacologiche e tossicologiche di un numeroso gruppo di composti chimici denominati oppioidi.

Il termine oppioide (è usato anche il termine “oppiaceo” o “oppiato”) viene usato dai chimici, dai farmacologi e dai medici per designare un gruppo di sostanze chimiche correlate strutturalmente e farmacologicamente alla molecola della morfina (come vedremo in seguito la morfina è il principale alcaloide dell’oppio). Gli oppioidi dal punto di vista chimico-preparativo, possono suddividersi in tre gruppi diversi: a) naturali; b) semi-sintetici; c) sintetici (Tab. 6). Gli oppioidi hanno la caratteristica comune di legarsi in modo specifico a particolari proteine denominate recettori degli oppioidi.

Naturali	Semisintetici	Sintetici
Morfina	Eroina	Meperidina
Codeina	Diidromorfina	Anileridina
Tebaina	Etilmorfina	Alfaprodina
	Idromorfone	Pentazocina
	Idrocodone	Fenazocina
	Ossimorfone	Levorfanolo
	Ossicodone	Metadone
	Metopon	Fentanile
	Tebacone	Destromoramide
	Diidrotebaina	Destromorfano
	Didrocodeina	Propossifene

Tabella 6. Oppioidi naturali, semisintetici e sintetici ad attività analgesica.

Storia, botanica e chimica dell’oppio

Nell’anno 1680 il medico inglese Thomas Sydenham scriveva: “Tra i rimedi che l’Onnipotente si è compiaciuto di offrire all’umanità per lenire le sue sofferenze, nessuno è così universale ed efficace come l’oppio”.

Con il passare degli anni, però, queste eccelse qualità attribuite all’oppio venivano sempre più offuscate dall’evidente riconoscimento della sua altissima tossicità e dalla sua facile tendenza a sviluppare una forte tossicomania nel consumatore.

Gli effetti psicologici dell’oppio sono noti da millenni e se ne hanno delle documentazioni nelle civiltà dei Sumeri e dei Caldei (circa 4000 a.C.) ed in quella degli Egizi (circa 3.000 a.C.). In Cina l’oppio viene conosciuto intorno al 2800 a.C. e la sua diffusione si

sviluppo con l'espandersi della dottrina di Lao-Tze (teosofa cinese, avversario di Confucio, vissuto nel VI secolo a.C.).

Il più sicuro riferimento all'oppio come farmaco si deve ai filosofi Greci, ed in particolare a Nicandro (circa 100 a.C.) e Teofrasto (circa 300 a.C.). Teofrasto (filosofo e scienziato greco, nato ad Ereso, nell'isola di Lesbo, nel 370-371 e morto nel 288-286 a.C.) è stato il primo grande studioso occidentale delle piante e può essere considerato il fondatore della scienza botanica. Nelle sue opere principali: "Ricerche sulle piante" e "Cause delle piante", è infatti raccolto tutto quanto era possibile accertare, direttamente o indirettamente, con i pochi e rudimentali strumenti disponibili a quell'epoca. Lo stesso termine "oppio" deriva dal greco « *ὀππιο* » che significa "succo" (è inteso il riferimento al succo del papavero).

Nell'antica Roma se ne ha notizia in base a quanto ci hanno trasmesso Virgilio (circa 40 a.C.) che parla delle diverse proprietà terapeutiche dell'oppio e Dioscoride e Plinio il Vecchio (circa 100 d.C.) che parlano degli effetti tossici del "meconium", un particolare decotto dell'oppio.

Anche nel mondo arabo l'uso dell'oppio si diffonde rapidamente, soprattutto ad opera di Avicenna (filosofo e medico musulmano, autore di opere di medicina che influenzarono in maniera profonda la medicina occidentale; nato a Buchara, nel 980 e morto a Hamadam nel 1037).

Nel Medio Evo l'oppio entra a far parte della farmacologia ufficiale e solo nel periodo dell'Inquisizione (1478-1609) se ne proibì l'uso.

L'oppio è costituito dall'essudato (lattice) proveniente dalle capsule seminali immature del *Papaver Somniferum*, pianta indigena dell'Asia Minore, ma ora coltivata, legalmente od illegalmente, anche in molte altre parti del mondo: India, Cina, Turchia U.R.S.S. Attualmente (inizio 1990) una enorme quantità di oppio ed eroina sta invadendo l'Europa e gli U.S.A., partendo da quattro diverse zone geografiche il "triangolo d'oro" (Birmania, Laos e Thailandia), il "crescente d'oro" (Pakistan, Iran ed Afghanistan) il Messico ed il Libano. Il territorio compreso tra i confini di Birmania, Laos e Thailandia, nel 1990 produrrà circa 30 tonnellate di eroina. Dalla Birmania arriveranno tra le 2200-2600 tonnellate di oppio (erano 1600 nel 1988, 2000 nel 1989); dalla Thailandia 50 tonnellate (invariato negli ultimi due anni) mentre dal Laos dovrebbero arrivare circa 400 tonnellate (100 in più rispetto al 1989). La Thailandia è l'ultima nella lista dei produttori di oppio nella zona del Sud-Est asiatico ma è la prima nella organizzazione del traffico della droga. Nelle zone del "Crescente d'Oro", l'Afghanistan avrà, per il 1990 una produzione di 585 tonnellate d'oppio, l'Iran di 300 tonnellate ed il Pakistan di 130 tonnellate. Se questi paesi sono i principali produttori di oppio di quella zona, alla Turchia è affidato il compito di raffinazione della morfina e di preparazione dell'eroina. Il 70% dell'eroina consumata sul mercato illecito italiano arriva da questi ultimi quattro paesi.

Tra le rotte seguite dalla droga le più importanti (attualmente) sono:

- la "via dei Balcani": la droga arriva a bordo di grossi "tir" gestiti dalla mafia turca;
- le "spedizioni marittime": la mafia turca (soprattutto di Istanbul) invia la droga sfruttando le piccole compagnie di navigazione (soprattutto turche e greche);
- l' "Africa": per aggirare i crescenti controlli i trafficanti fanno transitare gli stupe-

facenti attraverso alcuni paesi africani (la Nigeria è la più coinvolta in questo traffico verso l'Europa), usando corrieri locali. Nella tabella 6a sono riportati alcuni dati sui costi di queste produzioni.

Nazioni	Produzione oppio (Kg)	Costo alla produzione oppio (\$/Kg)	Costo all'ingrosso di eroina (USA) (\$/Kg)	Costo sulla strada di eroina (USA) (\$/gr)
<u>"Crescente d'oro"</u>		al confine Pakistano		
Afganistan	585.000			
Iran	300.000	60-130	70.000-200.000	90-200
Pakistan	130.000			
<u>"Triangolo d'oro"</u>		negli Stati Shan:		
Birmania	2.400.000	37	100.000-210.000	90-200
Laos	400.000	al confine tra Thailandia e		
Thailandia	50.000	Birmania		
		155-170		

Tabella 6a. Principali produttori di oppio e costo dell'oppio alla fonte di produzione e dell'eroina all'ingrosso e sulla strada negli U.S.A. (dollari USA; 1989-1990).

Negli ultimi anni anche il Libano (soprattutto nella valle della Bekaa), oltre ad essere il paradiso dei terroristi politici di mezzo mondo è diventato uno dei principali produttori di oppio la cui coltivazione e traffico è protetto dall'esercito siriano e molto spesso la droga viene scambiata con armi per fini terroristici.

L'oppio si può anche estrarre dal *Papaver Khocas*. La coltivazione del *Papaver Somniferum* e la raccolta dell'oppio sono procedimenti molto semplici e non richiedono particolari conoscenze tecnico-scientifiche da parte degli agricoltori addetti alla raccolta del lattice. La pianta del *Papaver Somniferum* si sviluppa completamente dopo circa tre mesi dalla semina e la germinazione dura da due a quattro settimane; dopo la fioritura (che dura circa quaranta ore) e la caduta dei petali, le capsule sono pronte per la raccolta dell'oppio. A questo stadio della maturazione delle piante, le capsule vengono incise con appropriati coltelli (con incisioni a forma di "liscia di pesce") solo superficialmente e fuoriesce un succo di colore biancastro, denso e lattiginoso, di sapore amaro, che a contatto con l'aria si imbrunisce, rapprendendosi in gocce che poi (alcune ore dopo l'incisione) vengono raccolte, mediante raschiamento, e foggiate in "pani" di varie dimensioni, del peso di 200-1000 grammi. Generalmente, l'oppio di recente produzione si presenta sotto forma di masse brune abbastanza molli; con il tempo i pani di oppio induriscono costantemente fino a diventare fragili e di colore bruno nerastro ed emanano un caratteristico odore, molto acuto e piccante. Più del 50% dell'oppio è costituito da usuali sostanze vegetali di scarso interesse farmacologico: mucillagini, gomme, zuccheri, grassi, proteine, acidi organici (meconico, lattico, acetico), acidi inorganici (solforico, fosforico), sostanze peptiche, coloranti, tannini. Circa il 25% dell'oppio (rispetto al peso secco) è costituito da numerosi alcaloidi.

Alcaloidi dell'oppio

I più importanti alcaloidi dell'oppio sono almeno 25 ed appartengono a distinte famiglie chimico strutturali (Tab. 7 e Fig. 1):

a) alcaloidi benzilisoquinolinici: i più importanti sono la papaverina (circa 1% dell'oppio), la noscapina o narcotina (circa il 5% dell'oppio), la narceina (circa lo 0,2% dell'oppio).

b) alcaloidi fenantrenici: i più importanti sono la morfina (circa il 10% dell'oppio, la codeina (circa lo 0,4% dell'oppio) e la tebaina (circa lo 0,4% dell'oppio).

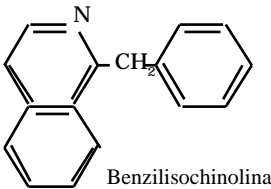
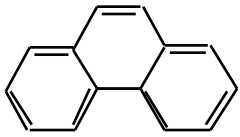
Tipo di struttura	Alcaloide naturale	Media (%)
 <p>Benzilisoquinolina</p>	<p>Papaverina Noscapina (narcotina) Narceina</p>	<p>1,0 5,0 0,2</p>
 <p>Fenantrene</p>	<p>Morfina Codeina Tebaina</p>	<p>10,0 0,4 0,4</p>

Tabella 7. Principali alcaloidi dell'oppio suddivisi nei due diversi gruppi strutturali.

E' importante sottolineare che soltanto gli alcaloidi fenantrenici presentano un'attività stupefacente, mentre gli alcaloidi benzilisoquinolinici sono caratterizzati da importanti attività farmacologiche ma di tipo non stupefacente (azione spasmolitica simile a quella prodotta dalla papaverina). Trattandosi di composti naturali, la percentuale degli alcaloidi dell'oppio varia in funzione della natura del terreno in cui germoglia la pianta di papavero e delle condizioni climatiche (Tab. 8).

Il contenuto in alcaloidi dell'oppio diminuisce con il progredire del tempo; si ritiene che ciò sia dovuto ad un enzima del tipo "perossidasi" che può essere inattivato riscaldando i pani dell'oppio a circa 100°C per almeno due ore. Per studiare dettagliatamente le vie biosintetiche sfruttate dalle piante per sintetizzare sostanze organiche complesse, come appunto gli alcaloidi dell'oppio da parte del *Papaver Somniferum*, si sono impiegate, delle apposite sostanze marcate con isotopi radioattivi (soprattutto ³H

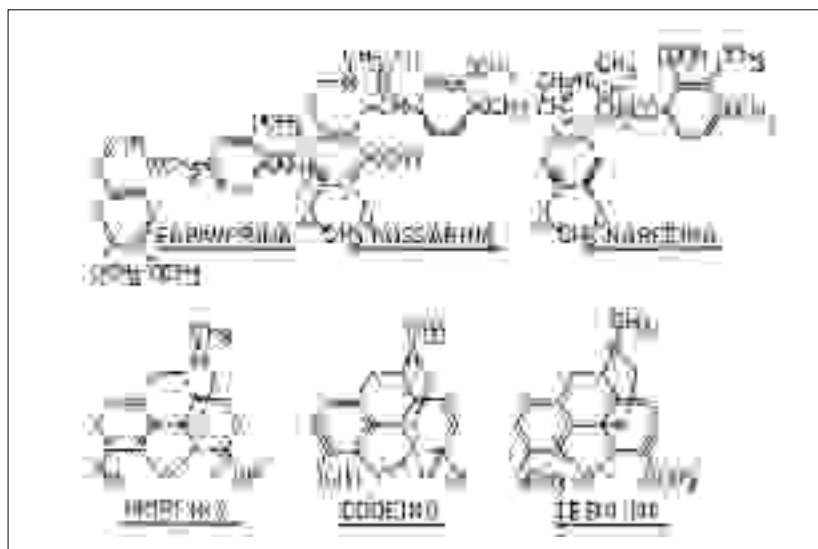


Figura 1. Formule di struttura dei sei principali alcaloidi dell'oppio.

Tipo di oppio	Morfina %	Codeina %	Tebaina %	Papaverina %	Narceina %	Narcotina %
Turco	11-13	0,3-1	0,3-0,4	0,3-0,9	3-4	4-5
Iraniano	9-11	1,5-2,5	0,3-0,5	0,3-1,5	2,5-3	3-5
Indiano	8-11	1,5-3	0,3-0,5	0,3-1,5	3-5	4-5
Iugoslavo	12-16	0,5-1	0,2-0,5	0,2-0,4	2-3	2-4

Tabella 8. Composizione alcaloide dell'oppio di diversa provenienza.

e ^{14}C).

Dei precursori radiomarcanti vengono somministrati alla pianta e, successivamente, i prodotti radioattivi derivati dal metabolismo vegetale vengono isolati e caratterizzati dal punto di vista strutturale. Per lo studio della biosintesi degli alcaloidi si sono utilizzati aminoacidi marcati in una precisa e nota posizione della molecola. La struttura della morfina suggerisce chiaramente che la molecola dell'alcaloide principale dell'oppio può essere sintetizzata nella pianta partendo da comuni aminoacidi (presenti anche nelle proteine di origine animale): la tirosina e la fenilalanina (Fig. 2)

Gli alcaloidi dell'oppio solo in piccola parte si trovano allo stato libero, essendo per

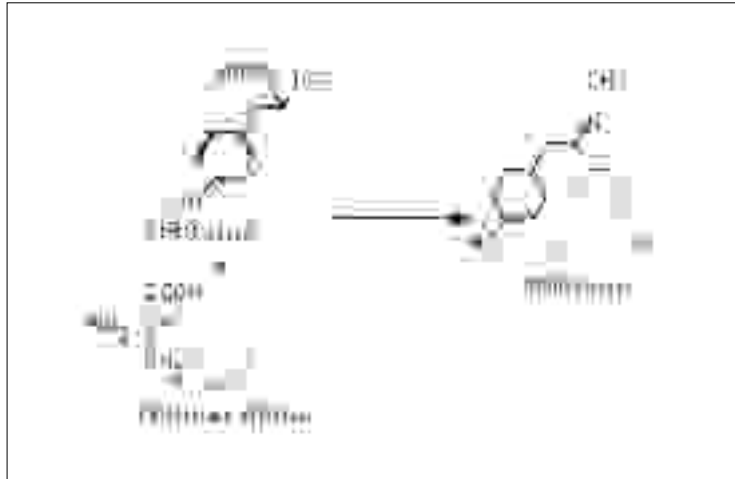


Figura 2. Biosintesi degli alcaloidi nelle piante. Sintesi della morfina per reazione tra due comuni amminoacidi: tirosina e fenilalanina.

la maggior parte salificati (è importante richiamare che gli alcaloidi sono caratterizzati dalla presenza nella loro molecola di un atomo di azoto, N, di tipo basico) sia con acidi organici (più frequentemente) che con acidi minerali (più raramente) (Fig. 3).

Tra gli acidi organici più comuni ricordiamo: l'acido lattico, l'acido acetico e, soprattutto, l'acido meconico (acido 3-ossi- -piron-2,6-dicarbossilico) che è anche la

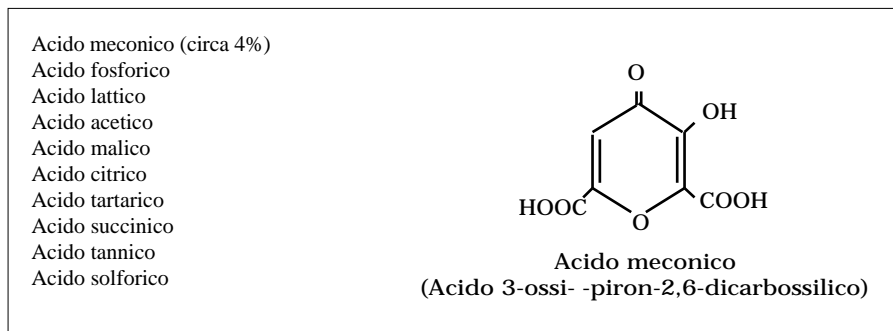


Figura 3. Principali acidi organici ed inorganici contenuti nell'oppio e formula di struttura dell'acido meconico (il più importante acido dell'oppio).

specie acida maggiormente presente nell'oppio (circa il 4%).

Estrazione degli alcaloidi dall'oppio

Per estrarre, a scopi industriali, la morfina e gli altri principali alcaloidi dall'oppio, i pani di oppio grezzo, misto a cloruro di calcio (CaCl_2) vengono sminuzzati ed immersi in appropriate vasche contenenti acqua calda, in modo da lasciar precipitare i residui vegetali e separare una sospensione di morfina che viene concentrata mediante un processo di cristallizzazione frazionata, poi si procede ad un trattamento con idrossido di ammonio ($\text{NH}_4[\text{OH}]$) per separare la morfina-base dalla codeina. La preparazione su base industriale della morfina si esegue con il classico metodo di Robertson-Gregory (Fig. 4).

Questo procedimento analitico si basa esclusivamente su separazioni chimiche, ma

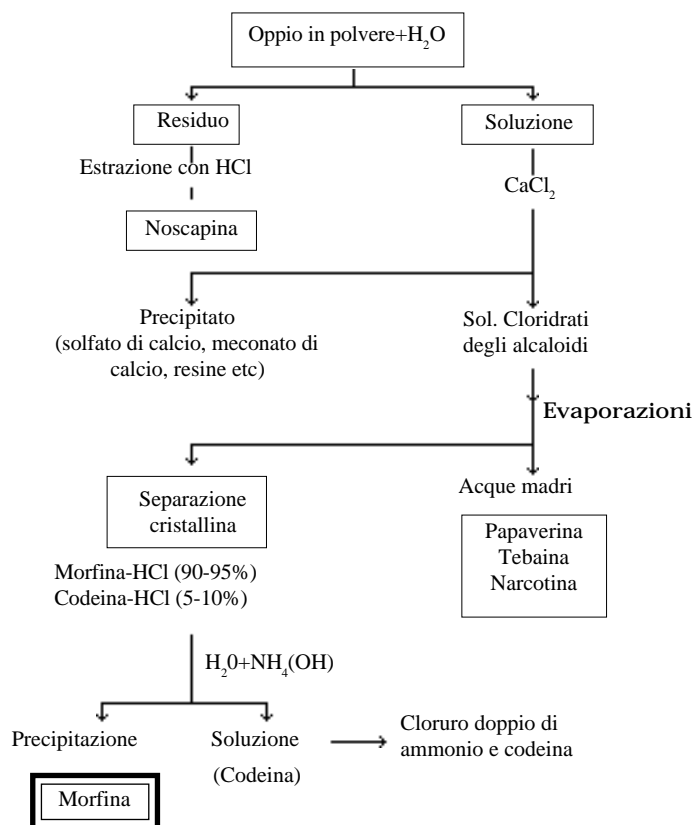


Figura 4. Schema generale di un processo chimico di estrazione della morfina e di altri alcaloidi attivi dell'oppio.

nell'industria farmaceutica vengono impiegati anche dei processi estrattivi con solventi organici e delle tecniche cromatografiche per ulteriori separazioni e purificazioni degli alcaloidi. Generalmente, il rapporto standard tra la quantità di oppio utilizzato e la quantità di morfina-base estratta è di circa 10:1; occorrono, cioè 10 Kg. di oppio grezzo per ottenere 1 Kg. di morfina base. Ovviamente, questi dati sono indicativi e la percentuale di morfina-base estratta dall'oppio varia, soprattutto, in funzione del tipo di oppio impiegato, ad esempio (v. Tab. 8), l'oppio di provenienza turca e iugoslava ha un elevato tenore di morfina (11-13% quello turco e 12-16% quello iugoslavo).

Chimica della morfina

Nel 1803, un giovane farmacista tedesco, Friedrich Serturmer, isolò e descrisse un alcaloide dell'oppio che chiamò morfina, da Morfeo, Dio greco del sonno e dei sogni. Pochi anni dopo furono isolati e descritti altri due importanti alcaloidi dell'oppio: la codeina, per merito di Robiquet, nel 1832, e la papaverina, scoperta da Merk nel 1848.

Verso la metà del XIX secolo era già diffuso ampiamente l'uso di morfina pura al posto dei preparati grezzi di oppio. La struttura chimica della morfina è stata definiti-



Figura 5. Struttura chimica della morfina; sono indicati i principali gruppi funzionali della molecola. L'atomo N è un componente dell'anello "Piperidinico"

vamente accertata da Gulland e Robinson nel 1925 (Fig. 5).

La struttura della morfina è stata successivamente confermata nel 1952 da Gates e Tschudi, mediante la sintesi chimica totale dell'alcaloide e l'analisi strutturistica ai Rx. Più recentemente, sono state chiarite anche la stereochimica e la configurazione assoluta della morfina.

La molecola della morfina è tridimensionale e, come la maggior parte degli oppiacei, ha una struttura rigida a forma di "T", con due ampie superfici idrofobe ad angolo retto, l'una rispetto all'altra. I gruppi funzionali più importanti (ed in gran parte responsabili delle caratteristiche farmaco-tossicologiche della morfina) presenti nella molecola della morfina sono i seguenti:

-ossidrile fenolico in posizione 3 (con caratteristiche acide; pKa=9,9), legato ad un

anello aromatico "piatto";

- ossigeno etero che si lega con il C₄ ed il C₅ per formare un etere ciclico di tipo furanico;
- ossidrilico alcoolico secondario in posizione 6;
- doppio legame etilenico in posizione 7-8;
- azoto amminico terziario, N, (con caratteristiche basiche; pK_b=6,1) in posizione 17;
- gruppo metilico legato all'unico atomo di Azoto, N, della molecola.

Una delle caratteristiche chimiche più importanti della morfina e dei suoi derivati (ma anche di altri alcaloidi naturali, come la cocaina) è la "isomeria ottica". La morfina e la maggior parte degli altri oppioidi è un composto otticamente attivo ed esiste in due diverse forme isomeriche (enantiomeri) o forme molecolari speculari. Accurati studi di strutturistica chimica hanno dimostrato che l'isomero naturale della morfina fa ruotare il piano della luce polarizzata verso sinistra, ossia in senso antiorario, ed è farmacologicamente e tossicologicamente attivo, mentre l'isomero destrogiro (una soluzione di questo isomero della morfina fa ruotare il piano della luce polarizzata verso destra, ossia in senso orario) è, dal punto di vista farmaco-tossicologico, totalmente inattivo (Fig. 6).



Figura 6. Isomeria ottica degli alcaloidi della morfina; l'isomero levogiro è farmacologicamente attivo, mentre quello destrogiro è totalmente inattivo.

Le caratteristiche chimico-fisiche di morfina, eroina e codeina (Tab. 9) sono di estrema utilità per il chimico che deve caratterizzare o purificare queste sostanze stupefacenti. La morfina ha la formula bruta C₁₇H₁₉NO₃, ed un peso molecolare (P.M.) di 285,35. La morfina-base anidra è costituita da cristalli ortorombici (quando la cristallizzazione avviene dall'anisolo) che fondono a 254° C, mentre una forma metastabile fonde a 197° C. Dall'acqua cristallizza con una molecola di acqua, H₂O, mentre a contatto con l'aria scurisce lentamente. Nella zona dell'ultravioletto ha un massimo di assorbimento (λ_{max}) a 284 nm., mentre il suo potere rotatorio specifico ([α]_D²⁵) corrisponde a -130°. Estremamente importanti per comprendere le proprietà farmacologiche della morfina sono i dati sperimentali relativi alla sua solubilità nei mezzi acquosi.

A causa della sua composizione chimica, la morfina è una molecola poco solubile in

Oppiato	Formula bruta	PM	p.f. (°C)	max (nm)	ass. mol.	ass. spec.	$[\alpha]_D^{25}$
Morfina	$C_{17}H_{19}NO_3$	285,35	254	284	123	43	-130°
Eroina	$C_{21}H_{23}NO_5$	369,42	173	279	192	52	-171°
Codeina	$C_{18}H_{21}NO_3$	299,40	157	284	123	41	-134°

Tabella 9. Principali caratteristiche chimico-fisiche della morfina, eroina e codeina.

acqua; è, invece, solubile nelle soluzioni acide (come base protonata) e nelle soluzioni basiche (come sale del gruppo ossidrilico-fenolico). In particolare la morfina è molto solubile nelle soluzioni acquose degli idrossidi alcalini (idrossido di sodio, idrossido di potassio). La solubilità in acqua della morfina aumenta con l'aumentare della temperatura: 1 gr. si scioglie in 5000 ml di acqua a circa 4° C, in 3000 di acqua a circa 37° C ed in 1100 ml di acqua bollente.

La morfina è molto più solubile nei solventi organici: 1 gr. si scioglie in 210 ml di etanolo a freddo ed in 98 ml di etanolo bollente, in 1220 ml di triclorometano ($CHCl_3$) ed in 10 ml soltanto di metanolo bollente. La morfina viene generalmente conservata ed usata non come base libera, ma sotto forma salificata: cloridrato o solfato. Queste forme salificate della morfina sono molto solubili in acqua; il cloridrato di morfina cristallizza con tre molecole di acqua ($C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$), ha un peso molecolare di 375,86 e si osserva sotto forma di aghi incolori o polvere cristallina, talvolta foggiate in cubi, di sapore amaro.

La codeina è l'etere metilico della morfina (3-metilmorfina). Si può isolare dall'oppio nel processo di estrazione della morfina (vedi Fig. 4), ma è preferita la preparazione semisintetica che sfrutta la metilazione della morfina. La codeina ha la formula bruta, $C_{18}H_{21}NO_3$, ed un peso molecolare di 299,40; si presenta in cristalli ottaedrici che fondono a 157°C. Ha molte altre proprietà chimico-fisiche simili alla morfina, come il massimo di assorbimento nell'ultravioletto (λ_{max}) a 284 nm (eguale a quello relativo alla morfina) (Fig. 7) ed il potere rotatorio specifico, ($[\alpha]_D$) di -134°. I dati spettroscopici sono molto importanti ai fini analitici, poichè permettono la caratterizzazione delle varie sostanze stupefacenti nelle polveri di strada (analisi qualitative e quantitative) e nelle preparazioni industriali.

La base libera è poco solubile in acqua, mentre i suoi sali mostrano una discreta solubilità.

La codeina può essere usata per ottenere anche la morfina mediante un processo di demetilazione e, per questa ragione, è stata iscritta nella lista delle droghe stupefacenti.

La codeina viene generalmente usata nella pratica medica come efficace antitussivo, ma non deve essere dimenticato il suo potere analgesico; la codeina produce anche effetti ipnotici ed assuefazione, anche se di entità inferiore alla morfina. Per ossidazione la codeina si trasforma in codeinone, il cui diidroderivato è noto commercialmente come «Dicodid».

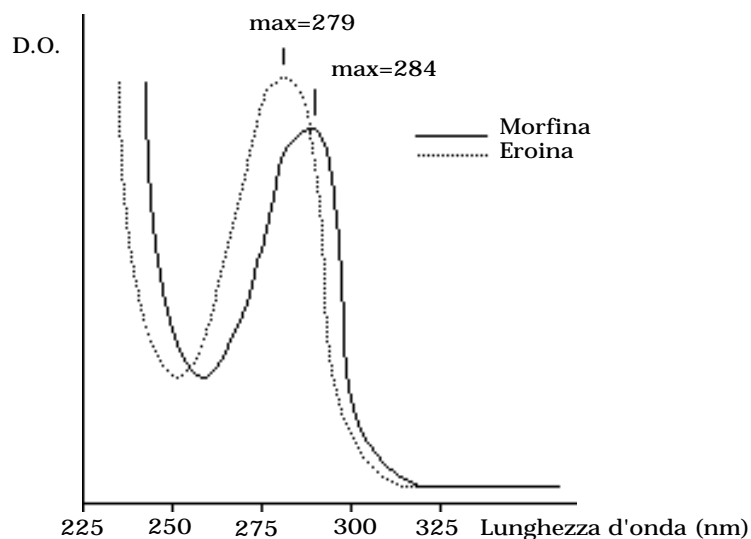


Figura 7. Assorbimento ottico nella zona dell'ultravioletto (U.V.) della morfina e dell'eroina; sono indicate le lunghezze d'onda (max) corrispondenti al massimo assorbimento.

Chimica e biochimica dei derivati semisintetici degli alcaloidi dell'oppio ad azione stupefacente

Utilizzando come reagente la morfina (od un altro alcaloide naturale dell'oppio) e dei derivati chimici, è possibile ottenere un vasto gruppo di composti ad attività farmacologica e tossicologica.

Nella figura 8 sono riportate le strutture chimiche di sei importanti oppioidi semisintetici ad attività analgesica: eroina, idromorfone, ossimorfone, metopon, ossicodone ed idrocodone. L'ossicodone e l'idrocodone sono usati in medicina soprattutto come farmaci antitussivi. L'eroina o 3,6-diacetil morfina è, indubbiamente, il derivato più tristemente famoso della morfina (l'eroina è un diestere della morfina) e venne sintetizzata allo scopo di chiarire e definire la struttura chimica della morfina. Dopo la sua sintesi, l'eroina venne inviata ad un ospedale londinese per effettuare una sperimentazione clinica che risultò molto incoraggiante. Solo nel 1898 la grande industria chimico-farmaceutica Bayer ne iniziò la produzione industriale in Germania. L'eroina si ottiene per acetilazione dei due diversi gruppi ossidrilici (-OH) presenti nella molecola della morfina (Fig. 9); l'ossidrile di tipo fenolico (caratteristiche acide) in posizione 3 e l'ossidrile di tipo alcolico (alcol secondario) in posizione 6. L'agente

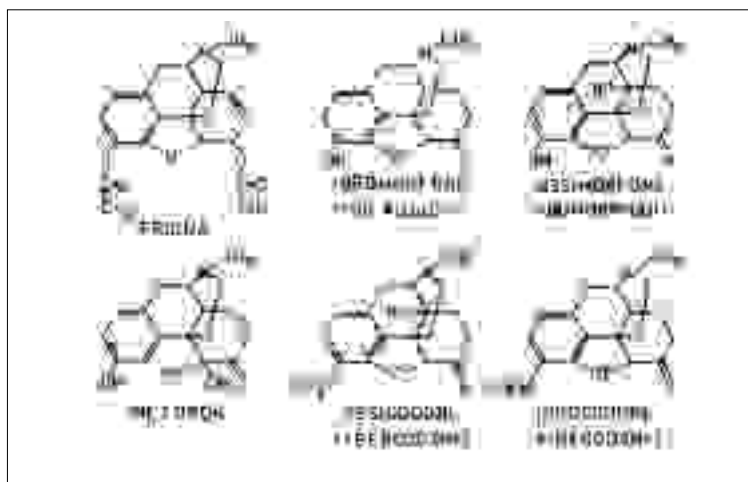


Figura 8. Formule di struttura di alcuni oppioidi "semisintetici" ad attività analgesica. Tra parentesi sono riportati i nomi commerciali dei prodotti.

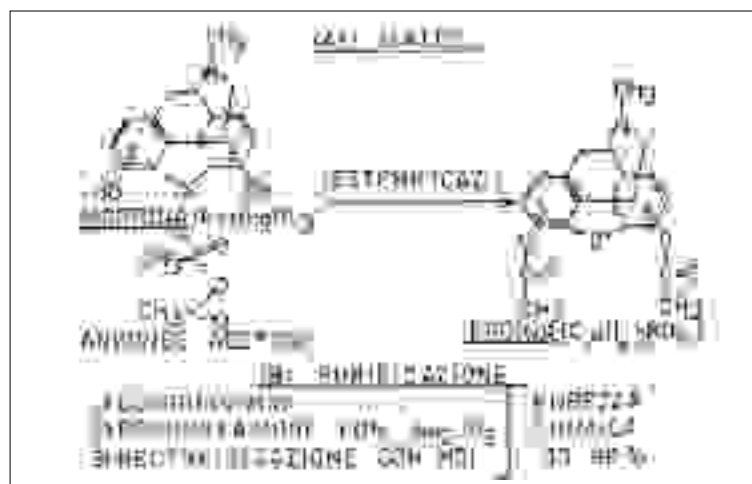


Figura 9. Produzione "semisintetica" dell'eroina (3,6-diacetilmorfina) mediante esterificazione della morfina con anidride acetica.

acetilante può essere l'anidride acetica oppure l'acetilcloridrato.

In questa reazione chimica la morfina viene fatta reagire con anidride acetica in presenza di benzene. Operando ad una temperatura costante di 110-115°C per alcune ore (almeno sei), si distilla e si recupera quasi tutto il benzene e, dopo aver lasciato riposare il tutto per una notte, si procede alla filtrazione ed alla anidrifazione; poi si cristallizza il prodotto di sintesi per tre volte da acetone o da metiletilchetone. Infine si procede alla purificazione del prodotto trattando con cloroformio, precipitando con carbonato di sodio e neutralizzando con acido cloridrico (HCl); il grado di purezza chimica raggiunto con questo processo è molto variabile ed è compreso tra il 40 ed il 90%. Negli ultimi anni l'eroina prodotta clandestinamente per scopi illeciti si ottiene anche acetilando la morfina prodotta con il cosiddetto "metodo della calce" (per calce si intende l'idrossido di calcio, $\text{Ca}[\text{OH}]_2$)

Con questo metodo (Fig. 10), l'oppio viene macerato con acqua calda addizionata di calce e dopo il trattamento della soluzione con cloruro di ammonio (NH_4Cl), si ha la precipitazione della «morfina-base» (una miscela di alcaloidi contenente il 70-80% di morfina).

Prima di essere sottoposta ad acetilazione, la morfina prodotta con questo metodo viene accuratamente purificata. L'eroina ha la formula bruta $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ ed un peso molecolare di 369,42; forma cristalli rombici che fondono a 173°C.

L'eroina ha un massimo di assorbimento (λ_{max}) a 279 nm, mentre il suo potere rotatorio specifico ($[\alpha]_D^{25}$) corrisponde a -171° (altri parametri chimico-fisici dell'eroina sono riportati nella tab. 9). L'eroina è poco solubile in acqua, negli olii, nell'etere dietilico e nell'etanolo a bassa temperatura; si scioglie, invece, facilmente nell'etanolo a caldo, nel benzene e nel cloroformio. Si presenta come polvere bianca, cristallina, inodore, di sapore amarognolo; è poco stabile allo stato solido e tende a decomporsi al contatto con l'aria e sotto l'effetto della luce, emettendo il caratteristico odore dell'acido acetico. L'eroina, allo stesso modo della morfina, si combina facilmente con gli acidi formando dei sali molto solubili in acqua, di cui il più comunemente usato è il cloridrato di eroina, una polvere bianca, cristallina (cristalli aghiformi), inodore, di sapore amaro, solubile in acqua ed in etanolo (1 gr si scioglie in 2 ml di etanolo a 25°C) ed insolubile in etere dietilico. Diversamente dalla morfina, della quale ha in comune l'attività narcotica ed analgesica, l'eroina provoca nel consumatore una maggiore assuefazione ed intossicazione. L'eroina viene assunta quasi esclusivamente per via parenterale, sia sottocute, sia, soprattutto, endovena. Una volta assunta per via endovena, l'eroina viene metabolizzata (Fig. 11) e tende a scomparire rapidamente dall'organismo umano (ha una emivita di 2-3 minuti) e dopo un'ora circa dalla somministrazione (sia endovenosa che sottocute) l'eroina non si ritrova più nell'organismo come tale bensì sotto forma dei suoi metaboliti: la MAM (6-monoacetilmorfina) e la morfina. Per prima si forma la MAM, che raggiunge la massima concentrazione entro cinque minuti dall'assunzione della droga e, successivamente, compare la morfina che raggiunge il massimo delle concentrazioni sieriche entro venti minuti. È stato chiaramente dimostrato che l'eroina, dopo una somministrazione per via endovenosa subisce una rapida deacetilazione nel tessuto cerebrale. Sulla base di queste semplici considerazioni metaboliche possiamo trarre una conclusione

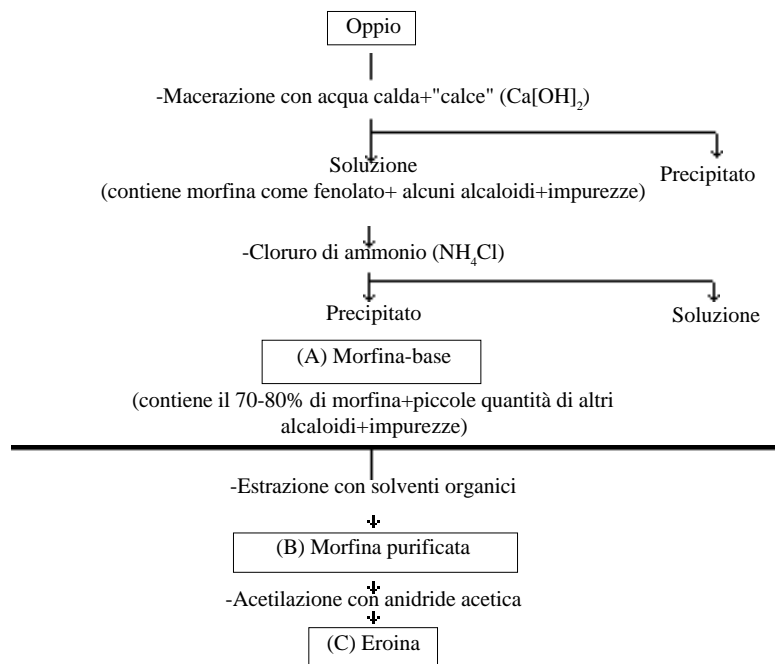


Figura 10. Schema generale del "metodo della calce" per preparare la morfina-base (e l'eroina per acetilazione della morfina con anidride acetica).

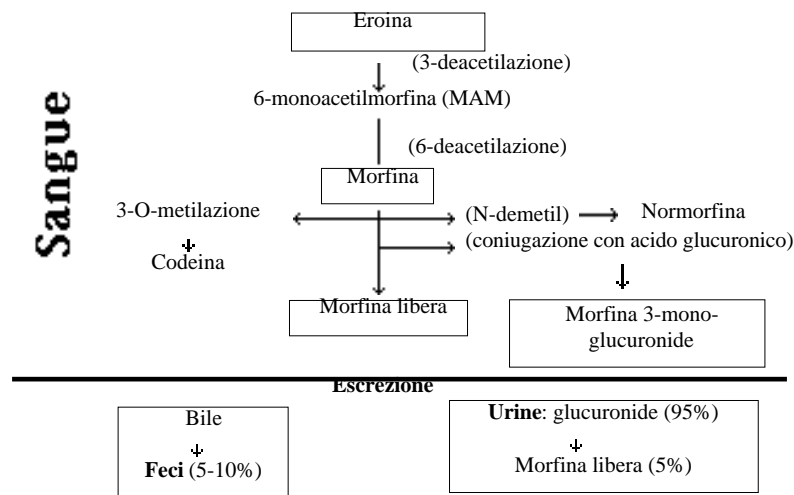


Figura 11. Schema generale del metabolismo dell'eroina nell'uomo.

molto importante dal punto di vista farmaco-tossicologico e cioè: “Gli effetti farmacotossicologici dell’eroina nell’uomo, se si eccettua un’azione diretta nei primi minuti dopo l’assunzione, sono riconducibili essenzialmente ai suoi due metaboliti attivi, la MAM e, soprattutto la morfina”. Studi accurati effettuati sul ratto hanno dimostrato che l’eroina attraversa più facilmente della morfina la barriera ematoencefalica (barriera di diffusione, di origine incerta, fra i capillari ed i neuroni che limita il passaggio di sostanze dal torrente circolatorio al tessuto cerebrale), molto verosimilmente a causa di una sua maggiore liposolubilità, dovuta presenza dei due gruppi acetilici al posto dei due gruppi ossidrilici in posizione 3 e 6 della molecola morfina.

Anche la maggiore tossicità dell’eroina rispetto alla morfina, misurata come DL_{50} (dose letale per il 50% di animali da esperimento), quando le droghe vengono assunte per via parenterale, può essere correlata alla facilità e rapidità con la quale l’eroina attraversa la barriera ematoencefalica; per via endovenosa l’eroina è 2-3 volte più tossica della MAM e circa 7 volte più tossica della morfina. Possiamo anche dire che, a causa della rapida deacetilazione (sia epatica che cerebrale) dell’eroina, il metabolismo di questa sostanza è, di fatto, correlabile a quello della morfina. Nell’uomo e nei diversi animali da esperimento si è osservato che sono diversi i tessuti che provocano la deacetilazione dell’eroina ma, almeno nell’uomo, quelli più attivi sembrano essere il rene ed il fegato. Oltre a deacetilare l’eroina, il fegato interviene in modo importante nel metabolismo della morfina almeno in tre diversi processi:

- a) N-demetilazione con formazione di normorfina;
- b) metilazione in posizione 3 con formazione di codeina
- c) coniugazione con acido glucuronico (Fig. 12) che costituisce, almeno nell’uomo, la

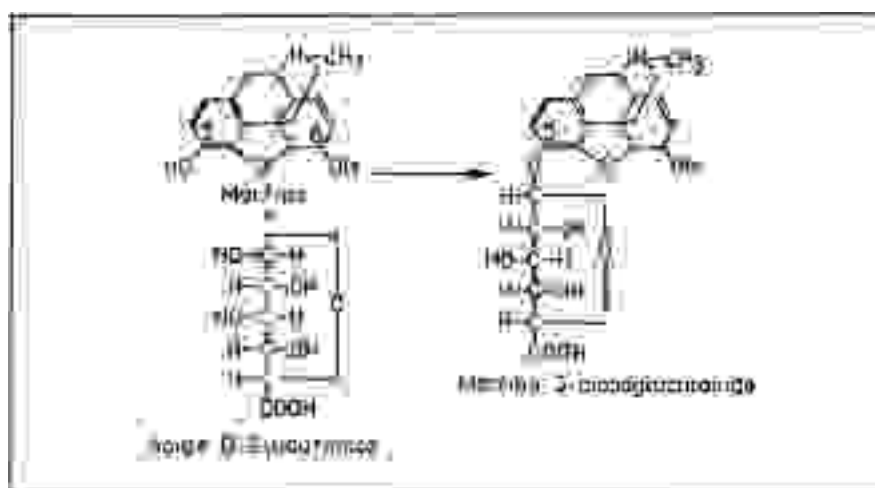


Figura 12. Coniugazione della morfina con acido glucuronico (avviene a livello epatico) e formazione del derivato "morfina-3-monoglucuronide" (il principale metabolita urinario della morfina).

principale via catabolica della morfina.

I principali metaboliti urinari sono: morfina, 6-acetilmorfina (MAM), normorfina, morfina 3-glucuronide. Nell'uomo la morfina viene escreta essenzialmente in forma glucuronata (90-95%) e, solo in piccola parte (5-10%), in forma di morfina libera, prevalentemente nelle urine (Fig. 13), mentre nelle feci (attraverso la circolazione en-

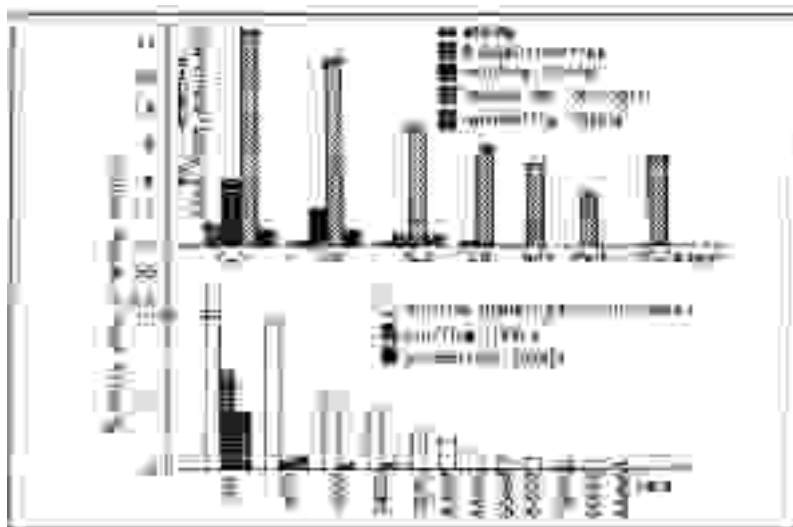


Figura 13. Escrezione urinaria dei principali metaboliti (6-acetilmorfina, morfina libera, morfina coniugata e normorfina).

teroepatica nella bile) viene eliminata solo una piccola parte della sostanza (5-10%).

Dopo le prime ore, nelle quali sono escrete nelle urine piccolissime quantità di eroina (entro le prime 2 ore), compaiono nelle urine piccole quantità di MAM e di 6-acetilmorfina (entro le prime 6 ore), di normorfina (entro le prime 16 ore) e di morfina libera (entro le prime 32 ore). I metaboliti escreti più a lungo ed in maggior quantità sono le forme coniugate della morfina (essenzialmente la morfina 3-monoglucuronide).

Un'analisi generale dei livelli sierici ed urinari di morfina osservati in quattro pazienti tossicodipendenti da eroina (Figg. 13a, 13b, 13c, 13d), ricoverati presso l'Ospedale S.M. delle Croci di Ravenna per patologie epatiche, indica che:

-generalmente si osserva una buona concordanza tra gli andamenti dei livelli sierici e di quelli urinari di morfina;

-I livelli urinari di morfina rimangono positivi più a lungo di quelli sierici. Infatti, nei casi T.D.2 (Fig. 13b) e T.D.3 (Fig. 13c) si osservano dei valori positivi di morfina nelle urine (1° e 2° giorno di osservazione nel paziente T.D.2 e 5° e 6° giorno di osservazione nel paziente T.D.3) in presenza di valori negativi (valori inferiori al limite di sensibilità

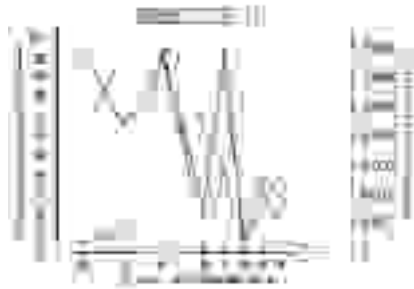


Figura 13a. Livelli sierici ed urinari di morfina in un tossicodipendente da eroina (T.D.1)



Figura 13b. Livelli sierici ed urinari di morfina in un tossicodipendente da eroina (T.D.2)



Figura 13c. Livelli sierici ed urinari di morfina in un tossicodipendente da eroina (T.D.3)



Figura 13d. Livelli sierici ed urinari di morfina in un tossicodipendente da eroina (T.D.4)

del metodo radioimmunologico (RIA) impiegato e corrispondente nel nostro laboratorio a 0,05 ng/ml) di morfina nel siero per due giorni consecutivi;

-mediante i dosaggi della morfina nel siero e nell'urina (è possibile misurare i livelli di morfina anche nella saliva dei tossicodipendenti), eseguiti giornalmente, è facile individuare il giorno in cui il tossicodipendente ha assunto una nuova dose di eroina.

Mediante metodi di analisi RIA, dotati di altissima sensibilità (0,05-0,1 ng/ml), oggi è possibile individuare la presenza di morfina libera o dei suoi coniugati nelle urine di consumatori di eroina che hanno assunto la droga per via endovenosa anche 7-9 giorni prima (ovviamente ciò dipende anche dalla dose di eroina assunta).

La morfina presente nel sangue non si trova allo stato libero, bensì legata a particolari proteine plasmatiche. Quando si raggiungono delle concentrazioni plasmatiche "terapeutiche", il 30-37% della morfina circolante si lega alle seguenti proteine plasmatiche: a) albumina (28-35%); b) gamma globuline (5-7%) (Tab. 10 e Fig. 14). I dati riportati nella tabella e nella figura indicano che:

Proteina	Morfina legata (%)
(A) Albumina	
0,4 g/dl	6,9-9,7
5,0 g/dl	28,0-34,6
(B) gamma globulina	
0,5 g/dl	3,0-3,9
1,5 g/dl	4,6-6,7
Plasma umano (m)	30,2-37,4
Plasma umano (f)	30,7-36,6

Tabella 10. Entità del legame chimico tra la morfina ed alcune proteine plasmatiche (albumina e gamma-globuline). m=maschio; f=femmina.

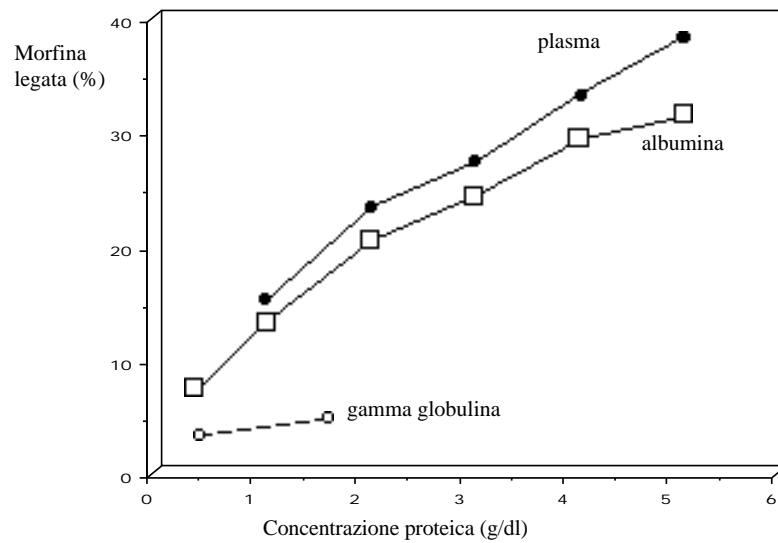


Figura 14. Entità del legame tra proteine plasmatiche e morfina.

a) l'entità del legame tra le proteine plasmatiche e la morfina è dipendente dalla concentrazione proteica ed indipendente dalla concentrazione della morfina (almeno entro il range terapeutico);

b) il legame tra proteine plasmatiche e morfina è indipendente dal sesso e dall'età dei

consumatori.

Chimica e biochimica degli oppioidi sintetici ad azione stupefacente

A partire dagli inizi della 2^a guerra mondiale sono state sintetizzate molte sostanze morfino-simili caratterizzate da una forte azione analgesica accompagnata, però, da effetti stupefacenti. A questo gruppo appartengono i seguenti composti: meperidina, anileridina, alfaprodina, pentazocina, fenazocina, levorfanolo, metadone, fentanile, destromoramide, destromorfano e -propossifene.

La meperidina (o petidina) è stata sperimentata in Germania da Eisleb e Schaumann nel 1939, mentre il metadone è stato sintetizzato sempre in Germania, nel 1943, nei laboratori chimici della Hoechst.

E' interessante notare l'analogia strutturale tra le due categorie strutturali di questi analgesici sintetici (Fig 15) cioè i derivati -fenilpiperidinici (meperidina, alfaprodina ed anileridina) ed i derivati benzomorfanici (pentazocina e fenazocina) con la molecola della morfina. Tra gli oppioidi sintetici un ruolo particolare viene svolto dal metadone

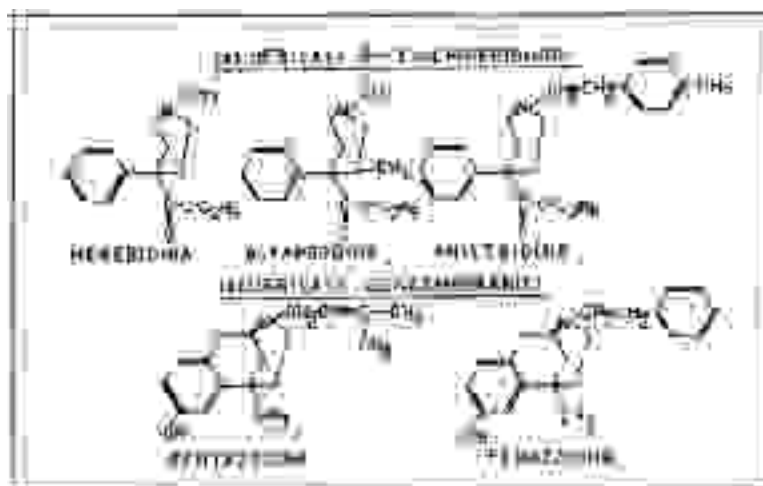


Figura 15. Formule di struttura di alcuni oppioidi "sintetici" ad attività analgesica: meperidina, alfaprodina, anileridina, pentazocina e fenazocina.

per il suo uso nel trattamento farmacologico della tossicodipendenza da eroina.

Il metadone o amidone (dl-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-eptadone) è un analgesico-narcotico che mostra delle proprietà farmaco-tossicologiche simili a quelle della morfina. Industrialmente si prepara partendo dal bromofenilacetone nitrile e dall'1-cloro-2-dimetilamminopropano (Fig. 16).

Pur non essendo riconducibile, ad una prima osservazione bidimensionale, alla struttura della morfina, un'analisi sterica più dettagliata (Fig. 17) fa intravedere una configurazione riconducibile al gruppo -fenil-N-metilpiperidinico che caratterizza

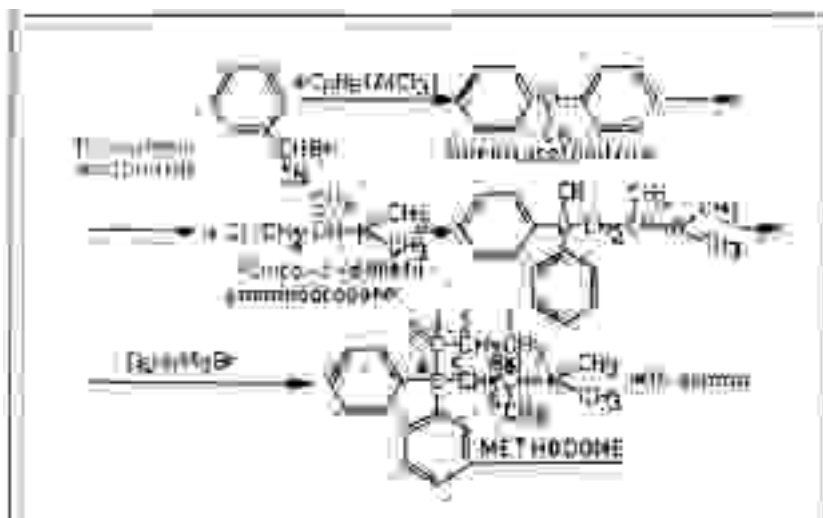


Figura 16. Schema di uno dei principali metodi di sintesi del metadone (o methadone).

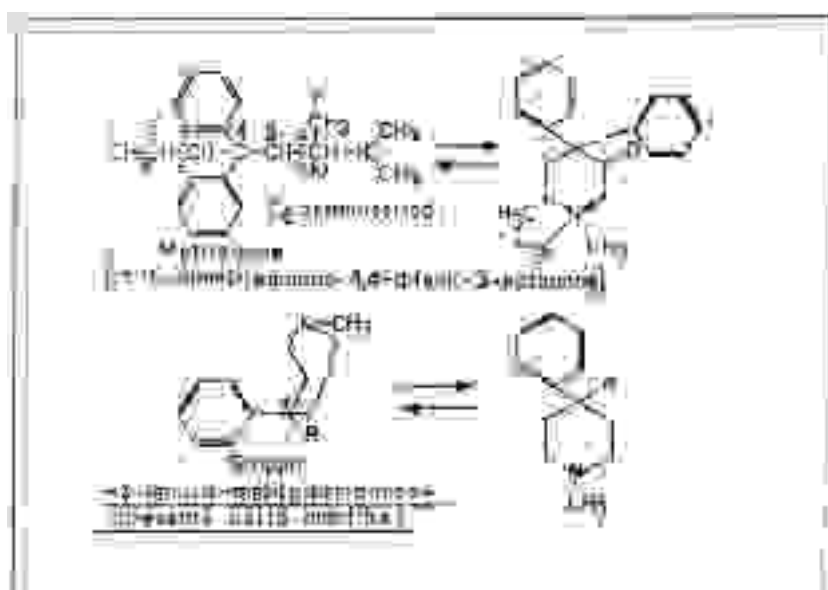


Figura 17. Formula chimica del metadone. Viene evidenziato il gruppo " -fenil-N-metilpiperidinico", caratteristico degli oppioidi ad attività analgesica.

l'attività farmacologica della morfina.

Generalmente, il metadone è disponibile per la terapia nella forma racemica (si chiama racemato una miscela costituita da parti uguali di due enantiomeri, ossia di isomeri che sono l'uno l'immagine speculare dell'altro e fanno ruotare il piano della luce polarizzata in senso opposto), detta anche forma "dl". Come è prevedibile, una miscela racemica è otticamente inattiva. Diversamente dalla morfina, il metadone viene legato in grande quantità (circa l'85% del totale) dalle proteine plasmatiche: a) albumina (40-45%); b) gamma globuline (15-20%); c) e globuline (15-20%).

Nel plasma si possono osservare concentrazioni significative di metadone già dopo dieci minuti da una somministrazione sottocutanea. Generalmente, il metadone viene somministrato per via orale poiché viene assorbito facilmente nel tratto gastro-intestinale ed il picco plasmatico si raggiunge dopo circa quattro ore dall'assunzione. L'emivita plasmatica del metadone è molto lunga, circa 24 ore, mentre le massime concentrazioni cerebrali vengono raggiunte dopo 1-2 ore dalla somministrazione orale del farmaco. Il metadone viene metabolizzato soprattutto nel fegato e soltanto il 10% circa della dose assunta viene ritrovata immodificata nelle urine e nelle feci. Il metabolismo

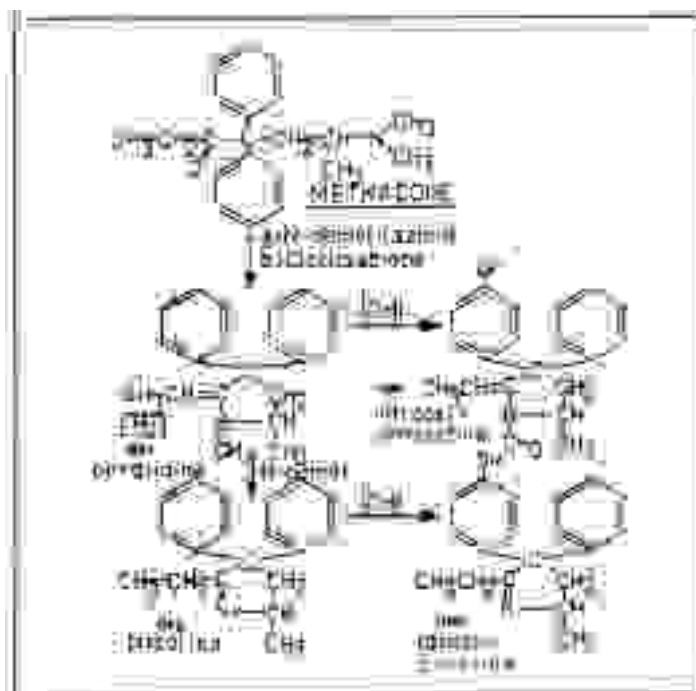


Figura 18. Schema generale di una delle principali vie metaboliche del metadone. Si formano dei metaboliti con strutture di tipo pirrolidinico (ed idrossipirrolidinico) e di tipo pirrolinico (ed idrossipirrolinico). Il metabolita ciclizzato M_1 , è il maggior componente urinario.

del metadone è molto complesso e non è stato ancora definito (Fig. 18).

Secondo la via metabolica illustrata nella figura, il metadone subisce le seguenti modificazioni strutturali:

- a) 1^a N-demetilazione della molecola metadonica;
- b) ciclizzazione (formazione di un anello pentatomico eterociclico contenente un atomo di azoto, N, con formazione di un derivato pirrolidinico (M₁);
- c) 2^a N-demetilazione dell'intermedio pirrolidinico con formazione di un derivato pirrolinico
- d) sia i derivati pirrolidinici che pirrolinici possono subire un processo di idrossilazione.

E' importante osservare come i metaboliti ciclizzati del metadone mostrino, in modo più evidente della molecola del metadone, analogie strutturali con la molecola della morfina. Il metabolita urinario più importante è il derivato ciclizzato, M₁, (2-etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina) (Fig. 19).

Come la maggioranza dei farmaci ad azione analgesica-narcotica, il metadone lascia assai rapidamente il torrente circolatorio e si localizza nei parenchimi polmonari, epatici, renali e splenici. Il metadone associa all'attività analgesica gli stessi effetti collaterali negativi della morfina: sviluppo di dipendenza fisica e tolleranza.

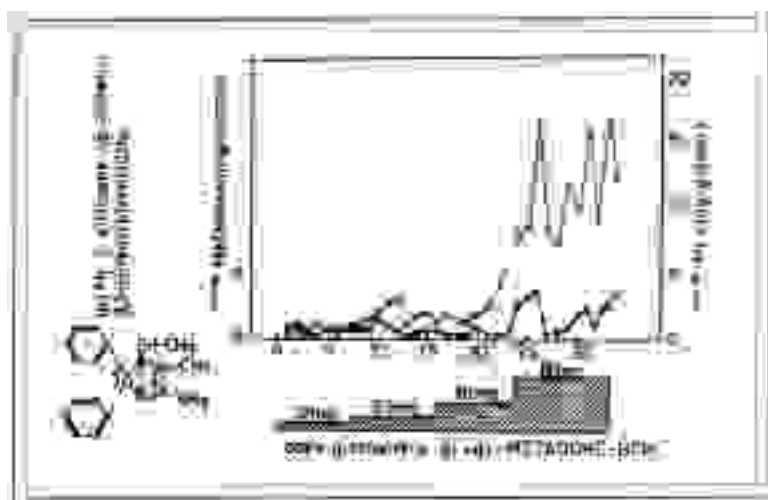


Figura 19. Escrezione urinarie del metadone e del suo principale metabolita, M₁, (2-etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina) durante il trattamento con il "dl-metadone-HCl" a dosi crescenti giornaliere somministrato per via orale (10, 20, 40, e 80 mg/die).

Relazione tra struttura chimica degli oppioidi ed attività farmacologica

Sebbene le formule di struttura degli oppioidi sembrino molto diverse tra loro (quando si riducono ad una geometria planare per riportarle in un foglio o su una lavagna), se si osservano nella loro effettiva geometria tridimensionale (le analisi strutturali devono essere eseguite solo con opportuni modelli molecolari) mostrano caratteristiche strutturali molto simili tra loro e riconducibili a quella della morfina, che viene universalmente accettata dai chimico-farmacologi come il prototipo di tutti i composti dotati di attività analgesica (Fig 20).

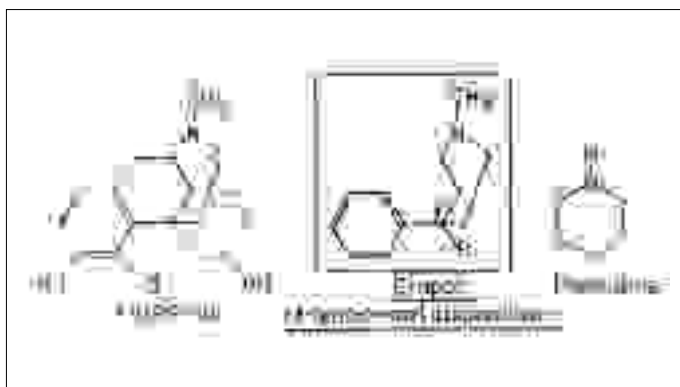


Figura 20. Relazione tra struttura chimica ed attività analgesica della morfina; viene indicata la struttura del gruppo -fenil-N-metilpiperidinico.

Una serie enorme di dati sperimentali ottenuti in molti anni di ricerche chimiche e farmacologiche hanno permesso di conoscere in ogni dettaglio la correlazione tra la struttura chimica degli oppioidi e la caratteristica attività analgesica da essi sviluppata nell'uomo e può essere espressa nel seguente modo: "La morfina e gli altri analgesici oppioidi hanno in comune un elemento strutturale che ne condiziona l'attività analgesica e l'interazione con i recettori specifici: questo elemento è il gruppo -fenil-n-metilpiperidina".

Recettori degli oppioidi ed interazioni oppioide-recettore

Le molecole di un farmaco diventano "attive" quando sono in grado di "trasferire" il loro potenziale informativo, insito nella propria struttura chimica, alle cellule di uno o più organi bersaglio. Questo trasferimento di informazione chimica alla cellula è mediato e modulato da una macromolecola di origine proteica localizzata sulla superficie esterna della cellula chiamata recettore, che ha il compito di interagire con la molecola informatrice e provocare specifiche modificazioni chimico-fisiche nella cellula ricevente che si traducono, poi, in effetti biochimici e clinici.

Utilizzando le tecniche radioisotopiche è stato possibile localizzare i recettori per gli oppioidi nell'uomo ed in altri vertebrati. La maggior localizzazione di questi recettori corrisponde ad una delle due principali vie di conduzione del dolore, la via paleo-spino-talamica (l'altra via di conduzione del dolore è denominata neo-spino-talamica). La via paleo-spino-talamica è formata da molte cellule nervose interconnesse, generalmente prive della guaina mielinica isolante e, pertanto, conduce lentamente gli impulsi. Questa via percepisce il "dolore sordo" con andamento cronico e poco localizzato che è alleviato dagli oppioidi (Tab. 10a).

Dolore rapido	Dolore lento
-Acuto, pungente	-Sordo, bruciante
-Fibre del III gruppo	-Fibre del IV gruppo (C)
-Latenza breve	-Comparsa più lenta
-Ben localizzato	-Diffuso
-Durata breve	-Durata lunga
-Coloritura meno emotiva	-Difficile da tollerare, risposta autonoma emotiva
- <u>Non bloccato dalla morfina</u>	- <u>Bloccato dalla morfina</u>
-Sistema neospinotalamico (per es. sistema colonna dorsale-lemnisco mediale)	-Sistema paleospinotalamico (per es. tronco cerebrale mediale e talamo mediale)

Tabella 10a. Confronto tra "dolore rapido" e "dolore lento". (da: S.H. Snyder)

La via paleo-spino-talamica sale lungo la linea mediana dell'encefalo, mentre le sue principali stazioni sono la materia grigia centrale del tronco cerebrale e la porzione centrale del talamo. Le maggiori concentrazioni dei recettori degli oppioidi sono state localizzate nelle seguenti parti del corpo umano:

- a) midollo spinale (lamina I e II);
- b) tronco cerebrale (nucleo della radice discendente del trigemino; nucleo del tratto solitario, nucleo commissurale; nucleo ambiguo; area postrema; locus caeruleus; area pretettale; collicolo superiore; corpo genicolato laterale);
- c) diencefalo (infundibulo; nuclei talamici);
- d) telencefalo (amigdala; gangli della base; nucleo interstiziale della stria terminale).

Anche gli effetti degli oppioidi che non si esercitano sul dolore potrebbero essere interpretati in base alla localizzazione dei recettori specifici. Ad esempio è noto a tutti i medici che gli oppioidi provocano la costrizione della pupilla in un modo così marcato che le Forze dell'Ordine se ne servono spesso per riconoscere se un soggetto sospetto sia sotto l'effetto dell'eroina. Le "pupille a punta di spillo" indicano un effetto potente prodotto dall'assunzione di morfina od eroina e si può rilevare senza alcuna difficoltà. Il diametro pupillare è regolato da una varietà di strutture presenti nel tronco cerebrale; le sezioni di esso hanno dimostrato che alcune di queste, ed in modo particolare i nuclei

pretettali, sono ricchissime di recettori per gli oppioidi. Oggi si è compreso anche perché dosi eccessive di morfina o eroina provocano la morte per depressione respiratoria. Infatti, molti gruppi di cellule nervose nel tronco cerebrale sono interessati alla regolazione dell'attività respiratoria ed una delle principali aree che controllano i riflessi respiratori, il nucleo del tratto solitario, presenta una concentrazione molto elevata di recettori oppioidi.

In particolare, una notevole presenza di recettori per gli oppioidi si osserva nell'amigdala, nel corpo striato e nell'ipotalamo, tutte parti del sistema limbico, una serie di regioni primitive dal punto di vista evolutivo presenti al centro dell'encefalo e principalmente collegate, nei vertebrati inferiori, con l'olfatto e, nell'uomo con il comportamento emotivo e con il controllo affettivo. L'elevata concentrazione di recettori nel sistema limbico fa ritenere che esso sia la sede privilegiata in cui gli oppiacei esercitano i loro effetti euforizzanti (Tab. 10b).

Localizzazione dei recettori	Funzioni influenzate
-Area pretettale (nuclei ottici mediale e laterale). Collicolo superiore.	Miosi
-Nucleo ventrale del corpo genicolato laterale	
-Locus ceruleus. Nucleo parabrachiale	Euforia
-Telencefalo. Amigdala. Nucleo interstiziale della stria terminale	Effetti emotivi
-Organo subfornicato.	Effetti ormonali
-Nucleo caudato, putamen, globo pallido, nucleus accumbens	Rigidità motoria
-Infundibolo	Secrezione di ADH
-Midollo spinale. Lamine I e II	Percezione del dolore nel corpo
-Tronco cerebrale. Sostanza gelatinosa del tratto spinale del trigemino caudale	Percezione del dolore nel capo
-Nucleo del tratto solitario, nucleo commessurale, nucleo ambiguo	Riflessi vagali, depressione respiratoria, soppressione della tosse, ipotensione ortostatica, inibizione della secrezione gastrica
-Area postrema	Nausea e vomito
-Abenula-nucleo interpeduncolare-fascicolo retroflesso	Effetti emotivi a livello limbico, euforia
-Nuclei dorsale, laterale e terminale mediale della via ottica accessoria	Effetti sull'apparato endocrino attraverso la modulazione della luce
-Parte laterale del nucleo talamico mediale, lamine talamiche interne ed esterne, nuclei intralaminari (centromediali), nucleo periventricolare del talamo	Percezione del dolore
-Nucleo cocleare dorsale	Effetti non conosciuti

Tabella 10b. Localizzazione e possibile funzione dei recettori degli oppiati. (da: S.H. Snyder).

Tenendo presente che tutti i derivati semisintetici della morfina, come pure gli oppioidi sintetici, hanno in comune l'elemento strutturale -fenil-N-metilpiperidinico, A.H. Beckett e A.F. Casy, nel 1962, hanno proposto un modello semplificato di recettore (Fig. 21) caratterizzato da tre siti principali:

1) *sito anionico* capace di associarsi con l'azoto (N) basico dell'anello piperidinico, carico positivamente e coplanare con l'anello aromatico della molecola della morfina, il sito anionico ha una dimensione di 0,75-0,85 nm per 0,65 nm. L'ipotesi di un sito anionico sulla molecola recettoriale è suffragata dal fatto che i pKa degli oppioidi analgesici variano tra 7,8 e 8,9 e, pertanto, al pH dell'organismo umano (pH=7,4) sono per la massima parte protonati;

2) *cavità adeguatamente orientata*, nella quale si inserisce la parte idrocarburica (idrofoba), corrispondente agli atomi di carbonio C₁₅ e C₁₆ della morfina;

3) *struttura piatta o sito cationico* che permette un legame con l'anello aromatico (piatto) per opera di forze di Van der Waal's, rimanendo parallelo alla superficie.

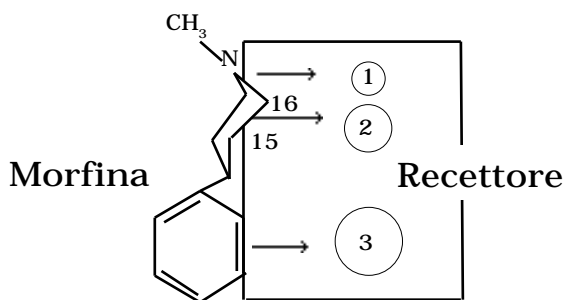


Figura 21. Recettori per gli oppioidi: schema generale della interazione morfina-recettore specifico.

Per completare più correttamente la correlazione tra struttura chimica ed attività analgesica è indispensabile studiare il ruolo dello ione sodio, Na⁺, sul legame tra oppioide e recettore specifico (Fig. 22).

Il modello illustrato spiega l'effetto del catione sodio (Na⁺) postulando che il recettore per gli oppioidi possa esistere in due diverse conformazioni : una forma che lega lo ione sodio e che mostra una elevata affinità per gli oppioidi antagonisti; ed una seconda forma che non lega lo ione sodio, che mostra una elevata affinità per gli oppioidi attivi.

L'effetto dello ione sodio è selettivo e, tra gli ioni dotati di carica positiva solamente il catione litio (Li⁺) mostra un effetto analogo a quello del sodio (il litio ha un raggio atomico simile a quello del sodio).

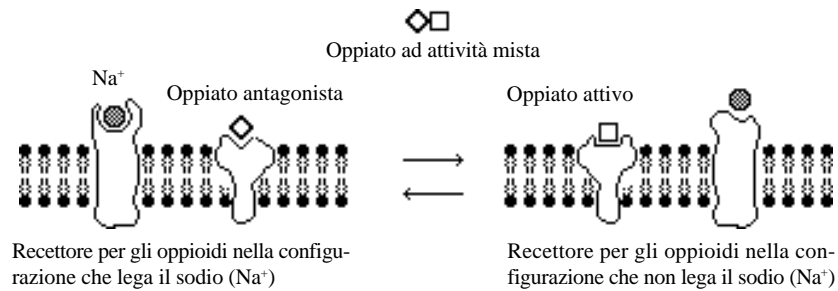


Figura 22. Effetto dello ione sodio (Na⁺) sul legame tra oppiato (di tipo antagonista e di tipo attivo) e recettore specifico.

Antagonisti degli oppioidi

In genere si definisce antagonista una sostanza chimica che si lega ad un recettore senza indurre una risposta fisiologica. Gli antagonisti degli oppioidi sono delle sostanze che hanno la caratteristica di legarsi ai recettori per gli oppioidi bloccando del tutto (in questo caso si parla di antagonisti puri) oppure in parte (in questo caso si parla di antagonisti parziali) gli effetti farmacologici tipici degli oppio-narcotici. Per trasformare un oppioide attivo in un antagonista basta effettuare delle semplici modificazioni strutturali sulla molecola dell'oppioide.

La sostituzione, ad esempio, del gruppo N-metilico degli oppioidi narcotici con il gruppo allilico (-CH₂-CH=CH₂) o con una struttura ciclica a tre atomi di carbonio, come il gruppo ciclopropilmetile (-CH₂-), si traduce nella sintesi di derivati ad azione antagonista) (Fig. 23).

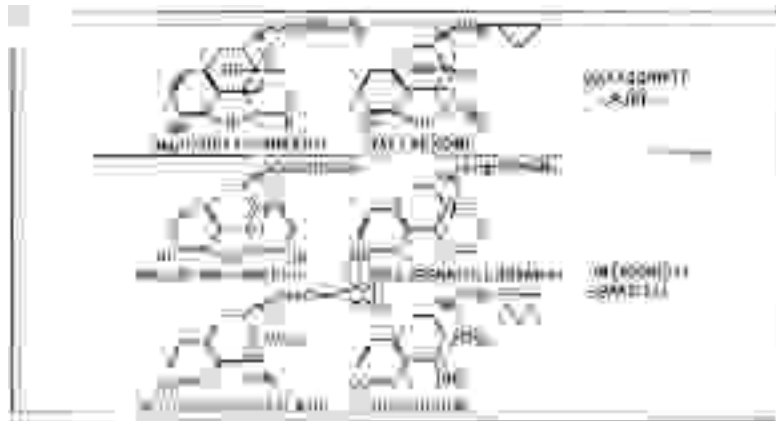


Figura 23. Formule di struttura dei principali "antagonisti puri" (naloxone e naltrexone) e dei principali "antagonisti parziali" (nalorfina, levallorfan, pentazocina e ciclazocina) degli oppio narcotici.

Come gli oppioidi dai quali sono derivati, gli antagonisti degli oppio-narcotici sono molecole otticamente attive e le forme attive sono solo quelle levogire. Nalorfina, levallorfanolo, pentazocina e ciclazocina sono definiti antagonisti parziali perché, quando vengono somministrati ad un individuo che non abbia mai assunto narcotici, presentano proprietà analgesiche simili a quelle tipiche della morfina (hanno cioè degli effetti agonisti) mentre, quando vengono somministrati ad individui tossicodipendenti da narcotici, ne antagonizzano tutti gli effetti.

Il naloxone ed il naltrexone sono, invece, definiti antagonisti puri, poiché non presentano alcun effetto nei soggetti che non hanno mai assunto narcotici, mentre hanno effetti antagonisti nei soggetti tossicodipendenti da narcotici.

Molto verosimilmente, gli antagonisti competono con gli oppio narcotici per gli stessi siti recettoriali specifici; sembra che gli antagonisti presentino una particolare affinità per i recettori dei centri del respiro, al contrario della morfina e degli altri narcotici che privilegiano il legame con i recettori per il dolore o nocicettori.

Gli antagonisti degli oppio narcotici ed in modo particolare il naloxone ed il naltrexone sono di enorme utilità clinica, poiché permettono di risolvere brillantemente e rapidamente i frequenti casi di avvelenamento acuto da oppiacei. Quando viene somministrata per via intramuscolare o endovenosa (in piccole dosi da 0,4 a 0,8 mg) il naloxone cloridrato previene o interrompe prontamente gli effetti analgesici ed euforizzanti degli oppiacei.

Oppioidi endogeni

L'aver osservato, in tutti i vertebrati la presenza di recettori specifici per la morfina e per le sostanze analgesiche ad essa strutturalmente correlata, nel sistema nervoso centrale (S.N.C.), nell'intestino ed in altri distretti dell'organismo, ha indicato agli studiosi che potevano ricercarsi delle sostanze endogene capaci, come gli oppioidi esogeni, di legarsi a questi recettori e di sviluppare un'azione farmacologica simile a quella della morfina.

Quattro ricercatori: Lars Terenius dell'Università di Uppsala, John Hughes e Hans W. Kosterlitz dell'Università di Aberdeen e Choh Hao Li dell'Università di San Francisco hanno isolato e caratterizzato delle sostanze endogene morfino simili, generalmente denominate oppioidi endogeni. Attualmente si conoscono tre famiglie di oppioidi endogeni:

a) le *encefaline*, due oligopeptidi costituiti da cinque unità aminoacidiche che si differenziano per la natura dell'aminoacido -COOH terminale, la metionina-encefalina (è la più attiva in senso analgesico; l'aminoacido terminale è la metionina) e la leucin-encefalina (in questo caso l'aminoacido terminale è la leucina);

b) le *endorfine* (END), la principale endorfina è un peptide costituito da 31 aminoacidi e denominato *-endorfina* (è stato isolato anche un altro peptide morfinosimile costituito da 16 aminoacidi, dotato di bassa attività analgesica e denominato *-endorfina*).

c) le *dinorfine*: Dinorfina-A (Dyn-A) e Dinorfina-B (Dyn-B).

(Per ulteriori informazioni vedi: Facchinetti F. e Petraglia F. La *-endorfina* plasmatica e liquorale. *Caleidoscopio* 14).

Modalità di assunzione dell'eroina e composizione della "eroina da strada"

Le principali vie di introduzione dell'eroina nell'organismo di un consumatore cronico sono: la via endovenosa (mainlining), la via sottocutanea (skin-popping) e la via inalatoria (snorting) (Tab. 11).

(1) Via parenterale	(2) Via inalatoria	(3) Via orale
"Snorting"		
(a) sottocutanea ("skin-popping")	(a) "Chasing the dragon" (inalazione dei fumi ottenuti riscaldando su lastra metallica una miscela di eroina e caffeina)	Si è dimostrata priva di significativi effetti farmacologici (soltanto a dosi molto alte è stata osservata una lieve dipendenza farmacologica)
(b) endovenosa ("mainlining")	(b) "Ack-Ack" (assunzione tramite il fumo di sigarette all'eroina)	

Tabella 11. Modalità di assunzione dell'eroina nell'organismo: via parenterale, inalatoria e orale.

In Italia, nel resto dell'Europa e nel Nord America, la via scelta dal consumatore cronico di eroina è quella endovenosa; in Italia il 99% circa dei consumatori usa la via parenterale introducendo la droga nell'organismo attraverso le vene degli avambracci. Solo nell'1% circa dei casi si sceglie la via inalatoria. L'assorbimento dell'eroina per via inalatoria ed il suo passaggio attraverso la mucosa rinofaringea risulta sufficientemente rapido, anche se l'effetto farmacologico è solo il 10-20% di quello osservato introducendo per via endovenosa la stessa quantità di droga.

Nei paesi asiatici è, invece, ancora largamente usata la via inalatoria attraverso due diverse modalità: a) chasing the dragon; b)ack-ack. La somministrazione dell'eroina per via orale è, invece, priva di un significativo effetto analgesico.

Negli ultimi anni gli assuntori di eroina hanno modificato notevolmente il loro rapporto con le sostanze stupefacenti e, come mostrano alcuni dati, solo il 34% assumeva solo eroina, mentre il restante 66% assumeva due o più sostanze psicoattive (nell'ordine alcool etilico (56%), benzodiazepine (45%), cannabinoidi (22%), cocaina (10%), anfetamine (3%) e barbiturici (2%) (tab. 11a).

L'eroina che si trova disponibile nella strada, ossia nel mercato illecito della droga, rarissimamente è allo stato puro e molto spesso è associata a cocaina, caffeina, anfetamine ed a più generiche sostanze da taglio.

Esistono così diverse miscele, ciascuna con una precisa denominazione (Tab. 12).

Sostanza	Frequenza(%)
Oppiacei	34
Oppiacei+1 sostanza	31
Oppiacei+2 sostanze	25
Oppiacei+3 sostanze	7
Oppiacei+4 sostanze	3
Sostanze identificate	Frequenza (%)
Alcool etilico	56
Benzodiazepine	45
Cannabinoidi	22
Cocaina	18
Anfetamine	3
Barbiturici	2

Tabella 11a. Frequenza d'identificazione di sostanze psicotrope nelle urine prima del trattamento con metadone di assuntori di eroina (n°5640) nella regione Veneto nel 1986.
(da: S.D. Ferrara).

Tipo	Composizione
Eroina n°4	Eroina pura: 85%
Brown sugar	Eroina pura: 40%
Speedball	Eroina e cocaina
Bombitas	Eroina e anfetamine e/o caffeina
Eroina cinese	Eroina e caffeina

Tabella 12. Principali miscele di eroina distribuite nelle "bustine da strada" sul mercato clandestino europeo e U.S.A.

La brown sugar si presenta in forma granulare di colore nocciola-rosato; la granularità del prodotto assicura un contenuto costante dei principi farmacologicamente attivi per ogni partita di droga. La caffeina è una sostanza analettica-stimolante, mentre la stricnina è un eccitante neuronale ed ha la funzione di evitare o ridurre la classica depressione respiratoria dovuta all'assunzione di eroina.

Per tagliare l'eroina vengono utilizzate molte altre sostanze, sia sofisticanti che diluenti (Tab. 13).

Sofisticanti	Diluenti
(a) <u>Frequenti</u> Lidocaina Procaina Fendimetrazina Cocaina	(a) <u>Frequenti</u> Lattosio Saccarosio Mannitolo Maltosio Camomilla Cacao
(b) <u>Rari</u> Caffeina Fenmetrazina Chinidina Metanfetamina Barbiturici Benzoiltropeina	(b) <u>Rari</u> Fruttosio Bicarbonato

Tabella 13. Principali sostanze da taglio (sofisticanti e diluenti) riscontrate nelle "bustine da strada" di eroina sul mercato illecito in Italia.

Generalmente il contenuto di eroina nelle bustine da strada è molto variabile ed è compreso tra lo 0 ed il 20%, ma può raggiungere anche l'70%.

L'eroina da strada sequestrata in provincia di Ravenna nel 1988 ha un valore medio di eroina pura di circa il 19% in peso in presenza di circa il 7% di MAM e solo dello 0,04% di morfina (Tab. 13a).

Un consumatore cronico di eroina, generalmente assume quantità di droga comprese tra 100 mg ed 1 gr al giorno suddivise in 2-4 iniezioni endovenose. Considerati i costi dell'eroina (v. tab. 5c), un eroinomane al "3° stadio" (cioè che necessita di almeno "tre buchi" al giorno) deve spendere 400.000-500.000 lire al giorno per acquistare le sue dosi. Poiché chi giunge a questo stadio non è in grado di lavorare, appare evidente la stretta connessione tra tossicodipendenza e la crescita della microcriminalità (prostituzione, furti etc) che interessa molte città italiane.

Campione sequestrato	Eroina (%)	MAM* %	Morfina (%)	Codina (%)	Cocaina (%)	Caffeina (%)	Eroina totale (mg)
1	0,06	0,03	-	-	-	-	3
2	2,50	4,57	-	-	-	-	427
3	2,60	3,49	-	-	3,49	93,22	130
4	2,81	4,37	0,23	-	-	-	30
5	6,13	3,05	-	-	-	-	798
6	6,68	4,47	0,03	-	-	-	96
7	7,03	2,99	-	-	-	-	56
8	7,24	5,08	-	-	-	-	16
9	7,38	5,75	-	-	-	-	19
10	8,60	3,64	0,02	-	-	-	305
11	9,01	3,85	-	-	-	-	836
12	9,28	2,77	-	-	-	-	10
13	10,03	5,13	0,01	-	-	-	367
14	10,52	3,97	-	-	-	-	143
15	13,15	6,87	-	-	-	-	248
16	13,42	6,08	-	-	-	-	99
17	15,90	11,00	-	-	-	-	150
18	17,19	13,34	0,08	-	-	-	1259
19	17,74	7,38	-	-	-	-	332
20	17,90	7,55	0,03	-	-	-	482
21	17,99	13,46	0,03	-	-	-	47
22	18,02	4,11	0,01	-	-	-	1359
23	18,65	8,47	0,02	-	-	-	715
24	18,65	6,32	0,06	-	-	-	427
25	18,98	4,15	0,03	-	-	-	731
26	21,00	5,64	-	-	-	-	40
27	24,16	4,91	-	-	-	-	253
28	34,94	8,84	0,02	-	-	-	2463
29	35,05	5,20	0,36	-	-	-	320
30	51,61	10,66	0,04	-	-	-	339
31	53,89	9,52	0,24	-	-	-	2407
32	60,86	23,24	-	-	-	-	1351
33	68,30	10,37	-	-	-	-	2326
			-				
Range	0,06-68,30	0,03-23,24					
media	19,01	6,67	0-0,36				
SD	17,17	4,29	0,04				
±			0,08				

Tabella 13a. Composizione chimica delle "bustine da strada" di eroina sequestrate in provincia di Ravenna nel 1988 (ordinate secondo percentuali crescenti di eroina). MAM=monoacetilmorfina. Analisi chimiche effettuate con tecniche gas-cromatografiche (C. Baccini e E. Pistocchi).

Sintomatologia della tossicodipendenza da abuso di oppiacei (eroina, morfina, etc).

L'intossicazione cronica da oppioidi, ed in particolare da eroina, provoca i livelli più alti di dipendenza psichica, fisica (con lo sviluppo della sindrome da astinenza) e di tolleranza (Tab. 14).

L'intossicazione cronica si accompagna anche ad un peculiare quadro sintomatologico ed obiettivo (Tab. 15).

Dipendenza psichica

Fortissima dipendenza psichica che si manifesta come una spinta prepotente (od una costrizione) a continuare a prendere la droga ed a procurarsela con ogni mezzo.

Dipendenza fisica

Rapido e facile sviluppo della dipendenza fisica che aumenta con l'aumentare della dose. L'interruzione dell'assunzione della droga (o la somministrazione di antagonisti specifici, come il naloxone ed il naltrexone) determina la comparsa di una *sindrome da astinenza* (questa sindrome si manifesta poche ore dopo l'ultima assunzione di droga, raggiunge un picco massimo di intensità dopo 1-2 giorni e dopo scomparire spontaneamente).

Tolleranza

Sviluppo di una tolleranza alla droga che richiede un costante aumento delle dosi giornaliere di droga per ottenere gli effetti farmacologici iniziali.

Tabella 14. Principali caratteristiche della "dipendenza" da oppiacei (morfina ed eroina) nel consumatore cronico di queste droghe.

Pupille miotiche.
Depressione del respiro (fino all'assenza, con cianosi).
Diminuzione della pressione arteriosa (alcune volte con shock).
Riduzione della temperatura.
Diminuzione dei riflessi.
Stupore o coma.
Edema polmonare.
Alterazione della funzionalità gastrointestinale (dovuta a spasmo pilorico, diminuzione od assenza della peristalsi intestinale con conseguente ritardo nello svuotamento dello stomaco).
Spasmo delle vie biliari.
Diminuzione della diuresi (per spasmo dell'uretra e dei muscoli della vescica) con minzione dolorosa.
Alterazioni dell'accomodamento visivo e fotofobia.
Perdita della sensibilità dolorifica.
Assoluta incapacità di concentrazione mentale.
Astenia agli arti inferiori.
Perdita completa dell'istinto sessuale (nella donna si osservano irregolarità del ciclo mestruale e amenorrea).
Sudorazioni e tremori.

Tabella 15. Principali sintomi e segni clinici provocati nel consumatore dall'abuso di oppiacei (morfina ed eroina).

E' possibile sintetizzare quanto succede quando un tossicomane da eroina assume, per via endovenosa, una dose di stupefacente:

a) il primo evento è un violento impatto della droga sul S.N.C.; già dopo 30 secondi il tossicomane avverte un tipico rush da stupefacenti, con un susseguirsi dirompente di sensazioni euforiche, sensazioni viscerali, vampe di calore alla faccia ed incupimento della voce;

b) dopo questo effetto immediato (l'eroina rimane in contatto con i recettori specifici delle cellule cerebrali solo pochi secondi), che dura pochi minuti, il soggetto diventa calmo, soddisfatto e distaccato dalle persone e dalle cose che lo circondano;

c) nell'ora successiva al "buco" il soggetto sembra del tutto indifferente agli avvenimenti esterni, ma è ancora in grado di rispondere a delle domande;

d) dopo 2-4 ore dal "buco", ritorna forte e prepotente una tipica irrequietezza accompagnata da vari tipi di dolori e dalla richiesta incessante di eroina.

Sinteticamente possiamo riassumere questi sintomi e segni clinici del tossicodipendente da eroina nel seguente modo: "Assumendo la dose di eroina il tossicodipendente sferra al proprio S.N.C. un potente colpo di maglio farmacologico, seguito da una rapidissima sottrazione dell'eroina dai recettori cerebrali; questa brusca riduzione della presenza di eroina nella zona limbica del cervello lo sensibilizza, di fatto, alla dose successiva di droga. La rapida variazione della concentrazione cerebrale di eroina ne massimizza gli effetti farmaco-tossicologici. Il tossicodipendente da eroina è ridotto all'impotenza sia per l'effetto stupefacente iniziale, sia per la successiva sindrome di astinenza".

Nei consumatori cronici di oppioidi, ed in particolare nei tossicodipendenti da eroina si manifesta, dopo alcune ore (generalmente 2-6 ore) dall'ultima assunzione di droga, una sintomatologia molto particolare, generalmente denominata sindrome da astinenza (Tab. 16 e Tab 16a) che raggiunge un massimo di intensità dopo 1-2 giorni per poi scomparire spontaneamente.

<p>Pupille midriatiche. Polso rapido. Alterazioni della funzionalità gastrointestinale con iperacidità, nausea, vomito, diarrea e crampi addominali. Sbadigli ed aumentata salivazione. Aumentata sudorazione. Tremori, pallore e "pelle d'oca". Agitazione ed insonnia. Aumentata produzione di secreto dalla mucosa nasale. Tosse. Spasmi muscolari e dolori localizzati prevalentemente al dorso ed alle ossa. Bramoso desiderio di assumere l'eroina.</p>

Tabella 16. Principali sintomi e segni clinici presenti nella sindrome da astinenza da uso cronico di eroina.

Gradi di astinenza	Sintomatologia	Ore dopo l'ultima dose		
		Eroina	Morfina	Metadone
0	Forte desiderio di droga, ansietà	4	6	12
1	Sbadigli, perspirazione, lacrimazione, rinorrea	8	14	34-48
2	Aumento dei segni precedenti più midriasi, piloerezione; tremori (contrazioni muscolari, vampate di caldo e di freddo, dolori alle ossa ed ai muscoli, anoressia)	12	16	48-72
3	Aumento dei sintomi precedenti più insonnia, aumento della pressione arteriosa, della temperatura corporea, della frequenza e profondità respiratoria, della frequenza del polso, irrequietezza, nausea	18-24	24-36	
4	Aumento dei sintomi precedenti, più facies sofferente, posizione rianchiata su una superficie dura, vomito, diarrea, perdita di peso, eiaculazione spontanea, orgasmo, emoconcentrazione, leucocitosi, eosinopenia, aumento della glicemia	26-36	36-48	

Tabella 16a. Sindrome di astinenza da uso di eroina, morfina e metadone. Rapporto tempo-effetti. (da: Sapira e Cherubin, 1975).

I sintomi ed i segni clinici di questa sindrome, dipendono soprattutto dal grado di intossicazione del soggetto, dalle sue condizioni generali e di salute (intesa in senso psicofisico) e dalla personalità del soggetto e sono indicativi di uno stato di vera e propria malattia. Nel tossicodipendente, l'assunzione di una particolare dose di eroina, nonostante la tolleranza alla droga, può provocare una intossicazione acuta letale per l'assuntore. In questi casi si osserva, inizialmente, una grave depressione respiratoria seguita da un forte calo della pressione arteriosa, la temperatura corporea si abbassa e la morte sopraggiunge per insufficienza respiratoria, frequentemente accompagnata da edema polmonare.

Nell'uomo sano non tossicodipendente, l'intossicazione acuta da eroina si sviluppa a seguito di assunzione endovenosa di 50-100 mg di droga, mentre nel consumatore cronico, a causa della tolleranza, le dose letali sono molto superiori. La quantità di eroina o di morfina necessaria per uccidere un soggetto non tossicodipendente da oppiacei è stata calcolata in una dose superiore a 400 mg (nella scimmia la dose letale è di 8 mg/Kg di peso); questa dose è notevolmente superiore a quella corrispondente alla "bustina da strada" del mercato illecito.

L'intossicazione acuta da oppio-narcotici, generalmente denominata "overdose" (dall'inglese "dose eccessiva") è la causa di morte più frequente nelle popolazioni di tossicodipendenti. Tra le intossicazioni acute cliniche di una recente indagine effettuata

nella regione Veneto, quelle legate all'abuso di narcotici si collocano al quarto posto per incidenza e rappresentano il 15% del totale (Tab. 16b).

H.J. Sanders ha calcolato (dati del 1977) che negli U.S.A. la mortalità per anno è di circa 5.000 persone su una popolazione di tossicodipendenti da eroina costituita da 400.000-500.000 soggetti. Nel trattamento medico degli stati di overdose da eroina si usa con successo un antagonista puro degli oppio-narcotici, il Naloxone (nome commerciale Narcan), che viene somministrato per via endovenosa alla dose di 0,4 mg sotto forma salificata con acido cloridrico (naloxone-cloridrato).

Sostanze					Totale (%)
	Maschi (%)	Femmine (%)	Volontaria (%)	Accidentale (%)	
Psicofarmaci	31	69	74	26	28
Alcool etilico	88	12	94	6	19
Tossici domestici	52	48	8	92	18
Narcotici	64	36	100	0	15
Analgesici minori	45	55	32	68	9
Pesticidi	69	31	9	91	4
Farmaci cardioattivi	43	57	35	65	3
Altri	69	31	80	20	4

Tabella 16b. Intossicazioni acute cliniche (n° 1813) nella regione Veneto nel 1984. (da: S.D. Ferrara)

Cocaina

Storia e botanica

La cocaina è una sostanza alcaloide (gruppo di sostanze naturali al quale appartiene anche la morfina, caffeina e nicotina) contenuta in forti quantità nelle foglie dell'*erithroxylon coca*, un alberello che cresce sulle Ande tra i 1000 ed i 3000 metri sopra il livello del mare. L'arbusto *erithroxylon coca*, generalmente abbreviato con coca, è indigeno del Perù e della Bolivia, ma ora è diffusamente coltivato nell'America centro-meridionale (Columbia, Indie Orientali) ed in Asia (India, Giava, Ceylon, Indonesia).

Queste piante (eritrossilacee) tropicali sono molto affini alle linacee, dalle quali differiscono per avere dieci stami tutti fertili e frutto a drupa, mentre le foglie sono, di regola, semplici, alterne e stipolate.

Gli alberetti hanno un'altezza di 1-2 metri, caratterizzati da fiori bianco-giallognoli che si raccolgono in piccole cime ascellari; mentre il frutto è una drupa rossa di forma ovale, con un seme ed è ricoperto dai residui del calice. Le foglie hanno una geometria ellittica, sono lunghe 3-6 cm, mostrano un colore verde pallido, un odore simile a quello del thé ed un sapore amarognolo ed aromatico.

La pianta di *erithroxylon coca*, detta anche "Coca di Huanaco" o "Coca Boliviana" richiede un clima umido tropicale; attualmente viene coltivata nelle regioni montagnose delle Ande orientali, in Ecuador, in Perù ed in Bolivia.

Esiste anche un'altra pianta che contiene cocaina nelle foglie, è la *erithroxylon truxillense* o "Trujillo" o "Coca Peruviana" che viene coltivata nelle asciutte regioni montagnose della Colombia, lungo la costa caraibica dell'America Meridionale e lungo le coste settentrionali del Perù. Questo tipo di pianta è una varietà della specie *erithroxylon novogranatense*.

Le foglie di coca vengono usate a scopo voluttuario da tempi remoti dagli indigeni del Perù e della Bolivia e recenti ritrovamenti archeologici in Ecuador dimostrano che questa usanza risale almeno a 5.000 anni addietro, ossia molto prima che venisse instaurato l'impero Inca (1450-1532). Gli abitanti degli altopiani del Perù, che sono circa due milioni, consumano annualmente quasi 9 milioni di Kg di foglie di coca che vengono utilizzate come mezzo anti-fatica e per lenire il senso di fame e di sete (azione corticale ed azione anestetica locale sullo stomaco).

Generalmente, le foglie di coca vengono masticate con amido o con cenere, la quale contiene sostanze alcaline come il carbonato di calcio (CaCO_3) che liberano gli alcaloidi allo stato di basi pure (cocaina-base) e rendono più efficaci gli effetti della cocaina sul consumatore.

Da molti secoli, la coltivazione e la masticazione della coca influisce in modo notevole sulla vita sociale, economica e politica di molte popolazioni dell'America Meridionale, perchè produce una piacevole sensazione di benessere.

Chimica e biochimica della cocaina

Le foglie di coca contengono lo 0,4-2,5% di alcaloidi; di questa quota il 50-60% è rappresentato dalla cocaina. La coca boliviana ha un contenuto di cocaina molto alto, corrispondente circa al 70-80% del peso degli alcaloidi. Il contenuto medio di cocaina nelle foglie di *erithroxylon coca* è dello 0,6-1,8%. Dal punto di vista commerciale le foglie di coca vengono valutate generalmente in base al contenuto dei derivati ecgoninici, poiché la cocaina commerciale viene ottenuta per via sintetica con una doppia esterificazione (metilazione e benzoilazione) della l-ecgonina. Gli alcaloidi contenuti nelle foglie di coca (Fig. 24) si possono suddividere in due distinte classi strutturali (Tab. 17):

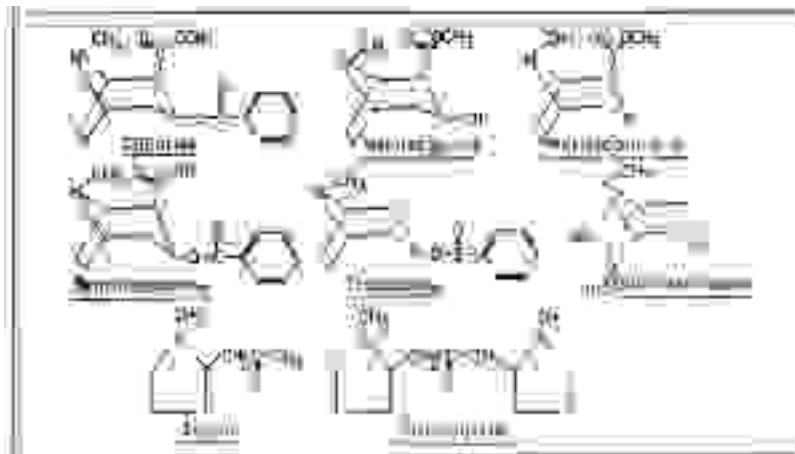


Figura 24. Formule di struttura dei principali alcaloidi contenuti nelle foglie di *erithroxylum coca*.

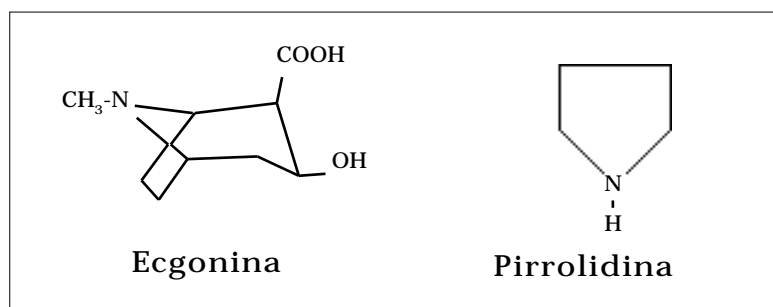


Tabella 17. I due principali gruppi strutturali in cui sono divisi i principali alcaloidi presenti nelle foglie di coca.

a) derivati della ecgonina (cocaina, metilecgonina, benzoilecgonina, metilecgonina, pseudococaina, cinnamilcocaina, diidrossitropano, tropacocaina, -truxillina, -truxillina etc).

b) derivati della pirrolidina (igrina, -igrina, igrolina e cuschigrina).

Per ottenere la cocaina pura le foglie secche di coca vengono polverizzate e trattate con soluzioni alcaline (soluzioni acquose di carbonato di sodio, Na_2CO_3 , o idrossido di calcio, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) (Fig. 25).

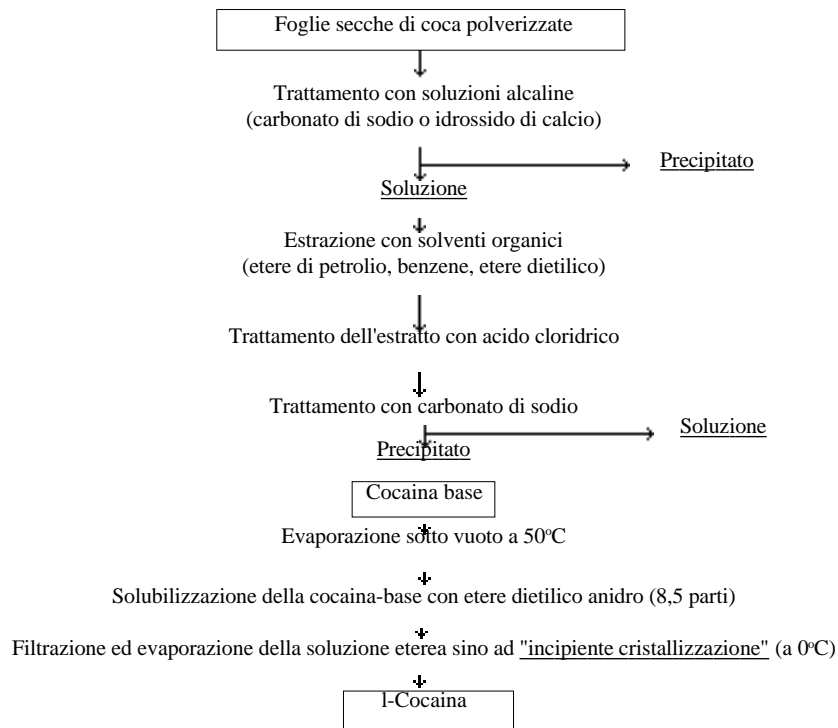


Figura 25. Schema generale per la preparazione della cocaina mediante un processo di "cristallizzazione" da etere dietilico.

Nella zona di coltivazione delle piante di coca, spesso viene preparata anche una miscela di alcaloidi di alto contenuto di cocaina (circa i 2/3 in peso); questa preparazione viene denominata "pasta di coca" o "cocaina grezza". La pasta di coca si ottiene facilmente trattando (Fig. 26) le foglie secche con acido solforico (H_2SO_4) diluito e precipitando poi gli alcaloidi, presenti nella soluzione acida, con carbonato di sodio (Na_2CO_3).

La cocaina è stata isolata per la prima volta dal chimico tedesco Friedrich Gaedcke

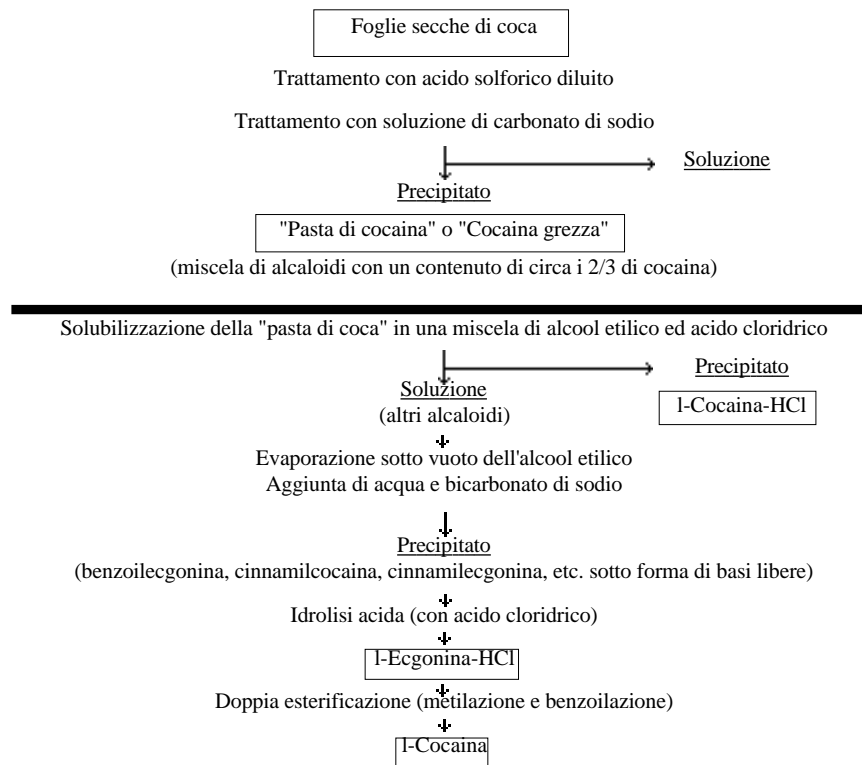


Figura 26. Schema generale per la preparazione della "pasta di cocaina", cloridrato di cocaina, cloridrato di ecgonina e cocaina pura (doppia esterificazione della ecgonina).

chimico tedesco Friedrich Wohler (1800-1882) fu il primo a caratterizzare la cocaina dal punto di vista chimico (Fig. 27), nel 1860, ed a notare che, oltre ad avere un sapore amaro mostrava l'interessante proprietà di intorpidire la lingua e di renderla meno sensibile. La cocaina è un estere (metilico e benzoilico) della ecgonina, ed è caratterizzata dai seguenti gruppi funzionali:

- parte idrofila localizzata sull'atomo di azoto, N, in posizione 8 (azoto amminico terziario con caratteristiche basiche);
- parte idrofoba localizzata sull'anello aromatico periferico;
- legame chimico di tipo estereo che lega il residuo aromatico al resto della molecola;
- l'anello piperidinico si trova nella conformazione più stabile, ossia nella conformazione "a sedia";
- i gruppi localizzati nella posizione 2 e 3 della molecola sono orientati secondo la configurazione .

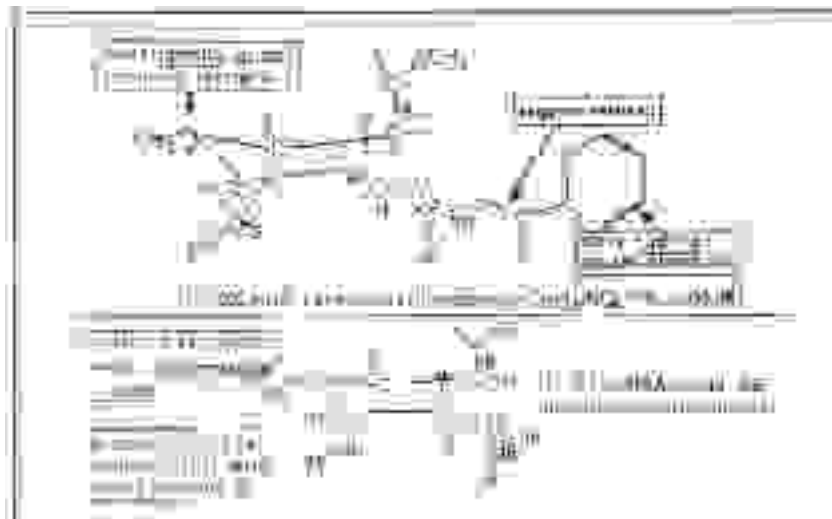


Figura 27. Struttura chimica della "l-cocaina" (benzoilmetil-ecgonina) e della "l-ecgonina".

Similmente alla morfina, anche la cocaina è un composto otticamente attivo; l'isomero naturale è il tipo levogiro ed è farmacologicamente attivo. La l-cocaina ha le seguenti caratteristiche chimico-fisiche: formula bruta $C_{17}H_{21}NO_4$; peso molecolare=303,36; punto di fusione (p.f.)=98°C; potere rotatorio specifico ($[\alpha]_D^{20}$)=-16°.

La l-cocaina è una sostanza bianca, cristallina, amara, poco solubile in acqua fredda (1/600) e solubile in etanolo (1/7) ed in altri solventi organici (cloroformio, etere dietilico, acido oleico, olio di oliva, olio di arachidi). Quando viene idrolizzata, la l-cocaina si trasforma in l-ecgonina (acido 3-idrossitropancarbossilico), metanolo ed acido benzoico.

L'idrocloruro di cocaina, $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, ha un peso molecolare di 339,8 e fonde a circa 197°C decompendosi; questo derivato della cocaina (cristalli igroscopici o polvere cristallina bianca) è molto solubile in acqua (1/0,5), in etanolo (1/4), in cloroformio (1/17) e nel glicerolo (1/3), mentre è praticamente insolubile nell'etere dietilico.

Dopo essere stata assorbita dall'organismo, la cocaina subisce una prima idrolisi del gruppo metilico con formazione di benzoilecgonina e metanolo ed una seconda idrolisi che trasforma la benzoilecgonina in ecgonina ed acido benzoico. La cocaina non viene assorbita dalla pelle integra ma penetra, invece, attraverso tutte le mucose (con particolare facilità quando sono infiammate) e nel tratto gastrointestinale. E' importante ricordare, al riguardo, che la cocaina è un vasocostrittore e, pertanto, il suo assorbimento è generalmente lento. Oltre a queste due principali reazioni di idrolisi (che avvengono per opera di enzimi plasmatici del tipo esterasi) si osserva anche una reazione di N-

demetilazione (che avviene essenzialmente a livello epatico) con formazione di norcocaina ed una coniugazione tra l'acido benzoico e l'aminoacido glicina con la formazione di acido ippurico. Il metabolismo della cocaina nell'uomo (Fig. 28) non è stato ancora completamente chiarito. Si è osservato che il fegato ha una attività maggiore del rene, dell'encefalo e del muscolo nell'idrolizzare la cocaina a benzoilecgonina. Il principale metabolita urinario della cocaina è la benzoilecgonina; solo una piccola percentuale della cocaina assunta si ritrova immodificata nelle urine; la benzoilecgonina può essere misurata nelle urine entro quattro ore dall'ultima inalazione di cocaina e, per almeno due giorni è possibile ritrovarla nelle urine in concentrazioni superiori a 1 µg/ml. Quando l'andamento degli effetti psicologici della cocaina sul consumatore viene correlato con l'andamento della sua concentrazione plasmatica si può constatare che:

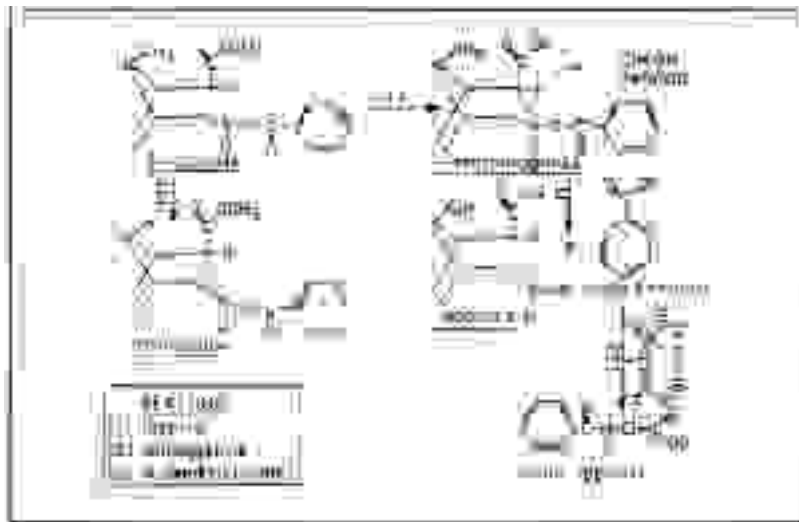


Figura 28. Principali vie metaboliche della l-cocaina. Il principale metabolita urinario è la benzoilecgonina.

- lo stato di euforia raggiunge un suo massimo pochi minuti prima che la concentrazione plasmatica cominci a decrescere;
- gli effetti euforici scompaiono molto prima che la concentrazione plasmatica di droga ritorni a zero;
- lo stato di depressione (caratterizzato da ansia, stanchezza e desiderio di assumere altra cocaina) si manifesta in presenza di concentrazioni ancora elevate di cocaina (circa la metà delle concentrazioni massime) (Fig. 29). La mancata coincidenza tra la dinamica delle concentrazioni plasmatiche della cocaina e la dinamica degli effetti psicologici (euforia e depressione) suggerisce che questi ultimi siano correlati alla velocità con cui varia la concentrazione plasmatica di cocaina piuttosto che alla concentrazione assoluta dell'alcaloide.

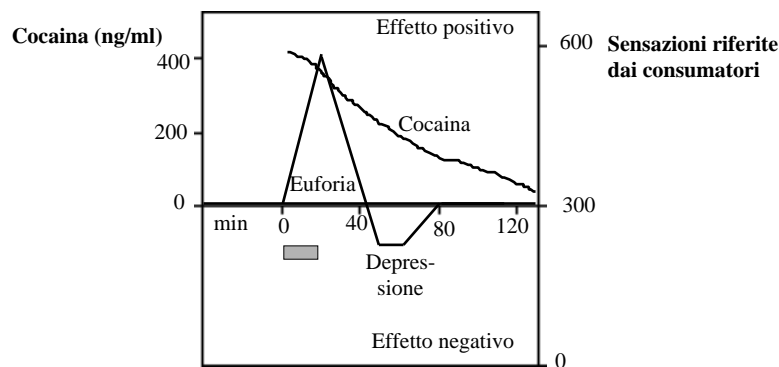


Figura 29. Correlazione tra effetti psicologici provocati dalla cocaina nel consumatore e concentrazioni plasmatiche dell'alcaloide. ■ Tempo per fumare la pasta di cocaina.

Relazione tra struttura chimica della cocaina ed attività farmacologica

L'interesse della medicina per la cocaina deriva non tanto dalle sue caratteristiche tossicologiche, bensì dalle sue proprietà quale anestetico locale. Per questo motivo di pratica utilità, la cocaina è stata uno dei primi alcaloidi ad essere sintetizzato. La prima sintesi della cocaina si deve al tedesco Richard Willstätter che la eseguì nel 1923, mentre E. Von Hardegg e H. Ott, nel 1955, ne definirono la struttura spaziale.

Un anestetico locale è un farmaco capace di bloccare la conduzione dell'impulso nervoso quando viene applicato direttamente sul nervo, essi agiscono su ogni parte del sistema nervoso e su ogni tipo di fibra nervosa. L'utilità clinica degli anestetici locali è riconducibile alla reversibilità della loro azione; dopo un certo tempo l'effetto analgesico si annulla e si ha il recupero completo della funzionalità nervosa senza aver provocato alcun danno strutturale alle fibre ed alle cellule nervose. Molti anestetici locali di sintesi, come la procaina, la lidocaina e la etidocaina sono strutturalmente simili alla cocaina (Fig. 30) ed agiscono con un meccanismo molecolare simile.

Queste sostanze hanno un gruppo idrofilo ed uno idrofobo separato da una catena alchilica intermedia. Nei casi riportati nella figura, il gruppo idrofilo è una ammina terziaria (ma può anche essere una ammina secondaria), mentre il gruppo lipofilo (o idrofobo) è un residuo aromatico (l'anello aromatico è piatto). Il gruppo aromatico è legato al resto della molecola mediante due diversi tipi di legame:

- a) legame estereo (cocaina e procaina);
- b) legame ammidico (lidocaina ed etidocaina).

La natura chimica di questo legame è molto importante poiché svolge un ruolo primario nel determinare le proprietà farmacologiche di questi composti.

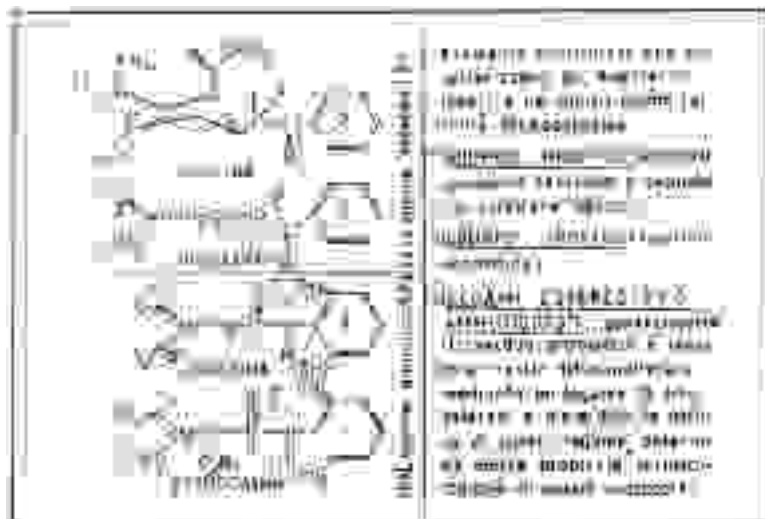


Figura 30. Formule di struttura di alcuni anestetici locali e relazione con la loro attività farmacologica.

Sintomatologia della tossicodipendenza da abuso di cocaina

L'intossicazione cronica da cocaina è meno drammatica di quella relativa all'eroina e si caratterizza, essenzialmente, con una forte e particolare dipendenza psichica (Tab. 18). Quando i dosaggi non sono elevati non si ha alcuna dipendenza fisica (anche la sindrome da astinenza è, ovviamente, assente); anche il fenomeno della tolleranza alla sostanza è sconosciuto, mentre per i dosaggi molto elevati si osserva il fenomeno della tolleranza abbinato ad una debole dipendenza fisica (entrambi i fenomeni sono dose-dipendente).

La cocaina è un forte stimolante del S.N.C. e, subito dopo l'assunzione, provoca nel consumatore (Tab. 19) una notevole elevazione dell'umore, con eccitazione (talvolta con manifestazioni euforiche), loquacità e disinibizione. Si può osservare anche un marcato potenziamento dell'attività mentale ed una sensibile riduzione del senso della fatica e del senso della fame.

L'intossicazione acuta da cocaina (nell'uomo la dose tossica è di 1-2 gr) interessa prevalentemente il S.N.C. e subito dopo l'assunzione della droga il soggetto diventa eccitato, loquace e confuso e si possono osservare varie sintomatologie cliniche come la tachicardia, la respirazione irregolare, midriasi e stato febbrile accompagnato da nausea, vomito e dolori addominali.

Nell'intossicazione letale si hanno delirio, convulsioni e coma ed in tempi molto brevi sopraggiunge la morte per blocco respiratorio.

Dipendenza psichica

L'intossicazione cronica si caratterizza con una forte e particolare dipendenza psichica che spinge il consumatore ad assumere altre dosi di droga per ritrovare l'effetto euforico (simile a quello prodotto da alte dosi di anfetamina) ed il senso di sicurezza indotto dalla cocaina. L'interruzione del consumo cronico della droga provoca uno stato di depressione.

Dipendenza fisica*

Non è stata dimostrata alcuna dipendenza fisica e, quindi non si sviluppa la sindrome di astinenza (tipica della dipendenza da oppiacei), per dosaggi non elevati.

Tolleranza*

Non è stato osservato il fenomeno della tolleranza per dosaggio non elevati.

*Per dosaggi molto elevati sono dose dipendenti.

Tabella 18. Principali caratteristiche delle dipendenze da cocaina nel consumatore cronico.

- Elevazione dell'umore (loquacità, disinibizione ed eccitazione che può giungere fino all'eccitamento euforico).
- Aumento dell'attività mentale (tendenza alla eccessiva valutazione delle proprie capacità).
- Diminuzione marcata del senso della fame.
- Aumento sensibile della resistenza alla fatica.
- Indifferenza al dolore.

Sintomi e segni clinici dell'intossicazione

Pupille dilatate e reattive - Pressione arteriosa elevata - Frequenza cardiaca elevata - Riflessi tendinei iperattivi - Temperatura elevata - Aritmie cardiache - Secchezza delle fauci - Sudorazione - Tremori - Sensorio iperacuto o confuso - Stati paranoici d'ansia - Allucinazioni - Insonnia - Impulsività - Iperattività - Stereotipie - Convulsioni - Coma - Spossatezza.

Tabella 19. Principali effetti, sintomi e segni clinici osservabili nel consumatore cronico di cocaina.

La cocaina viene generalmente assunta per via inalatoria e per via endovenosa e recentemente, soprattutto negli U.S.A., si usa il "crack", una miscela di sali di cocaina (soprattutto cocaina idrocloruro) e bicarbonato di sodio che, fumata insieme al tabacco in sigarette o appropriate pipe (raffreddate ad acqua) è molto efficace perché si rende biodisponibile la molecola "free". Come per l'eroina, la "cocaina da strada" si trova associata a sostanze da taglio (Tab. 19a).

Sofisticanti	Diluenti
(a) <u>Frequenti</u> Lidocaina Procaina Acido borico	(a) <u>Frequenti</u> Saccarosio Glucosio Mannitolo Lattosio
(b) <u>Rari</u> Eroina Benzocaina Anfetaminici	(b) <u>Rari</u> Bicarbonato

Tabella 19a. Principali "sostanze da taglio" (sofisticanti e diluenti) riscontrate nelle "bustine da strada" di cocaina in Italia.

L'overdose da cocaina è caratterizzata da convulsioni, psicosi paranoide, disturbi cardiaci e respiratori (Tab 19b). L'overdose da cocaina deve essere trattata intervenendo prioritariamente sulla respirazione, mentre la fase convulsiva può essere controllata con benzodiazepine ed il collasso superato con il recupero alla normalità dei valori della pressione arteriosa.

Fase	Sistema nervoso centrale	Sistema circolatorio	Sistema respiratorio
Iniziale	Eccitazione, apprensione; instabilità emozionale, improvvisi mal di testa. Nausea, vomito. Contrazione dei piccoli muscoli.	Polso variabile, con tendenza al rallentamento. Aumento della pressione. Possibile caduta della pressione. Pallore sul viso.	Aumento della frequenza e della profondità respiratoria
Avanzata	Convulsioni (toniche e cloniche) simili a quelle epilettiche.	Aumento della frequenza del polso e della pressione	Cianosi, dispnea, respirazione rapida, affannosa ed irregolare Paralisi respiratoria.
Depressiva	Paralisi muscolare. perdita dei riflessi. Perdita dei sensi. Abbassamento delle funzioni vitali. Morte.	Collasso respiratorio Pulsazioni impercettibili. Morte.	Colorito grigio-cenere. Morte.

Tabella 19b. Sintomatologia dell'overdose da cocaina. (da: Zerbetto, 1985)

Negli ultimi anni ha trovato ampia diffusione sul mercato della droga americano ed europeo una miscela di cocaina ed eroina (gli effetti eccitanti della cocaina sono mitigati da quelli sedativi dell'eroina) denominata "speed ball".

Secondo un rapporto presentato nel 1979 dal "White House Strategy Council on Drug Abuse" degli U.S.A., circa 10 milioni di americani avevano assunto cocaina durante il 1978, rispetto ad una stima di 4.800.000 persone (che hanno usato cocaina almeno una volta) nel 1973 ed ha 10.000 persone di vent'anni prima.

Nel 1972, una inchiesta condotta negli U.S.A. accertò che il 5-10% degli studenti delle scuole superiori americane aveva usato saltuariamente la cocaina, mentre lo 0,8% di essi erano consumatori cronici. Secondo le ricerche effettuate dalla polizia della città di New York, nell'anno 1974 la cocaina aveva superato per la prima volta l'eroina come droga d'abuso, sul mercato illecito della città americana. Fino al 1960 la cocaina era poco diffusa come sostanza stupefacente e solo verso la fine degli anni '60 che le autorità U.S.A., addette alla repressione del mercato illecito degli stupefacenti, osservarono un incremento costante della diffusione della cocaina su quel mercato; nel 1967 ne furono sequestrati 22 Kg, 90 Kg nel 1969, 870 Kg nel 1970, 1100 Kg nel 1971).

Il National Narcotics Intelligence Consumers Committee (N.N.I.C.C.) ha stimato che nel 1979 sono entrati illegalmente negli U.S.A. 25.000-31.000 Kg di cocaina mentre, per il 1980, l'importazione di questo stupefacente è stata calcolata in 40.000-48.000 Kg.

I principali produttori di cocaina sono soprattutto nell'America Centro-Meridionale ed i costi dalla fonte alla distribuzione sono enormemente differenti. (Tab 19c).

Nazioni	Produzione foglie di coca (Kg)	Costo foglie di coca (\$/Kg)	Costo cocaina all'ingrosso (U.S.A.) (\$/Kg)	Costo della cocaina sulla strada a Miami (\$/gr)
Perù	124.208.000	0,5-1	13.000-20.000	50-120
Bolivia	65.998.000			
Colombia	33.487.000			
Ecuador	270.000			

Tabella 19c. Principali produttori di coca. Costo della cocaina alla fonte di produzione, all'ingrosso negli U.S.A. (Miami) e nello spaccio da strada negli U.S.A. (\$=dollari U.S.A. 1989-1990). Dati relativi al 1989.

La Florida oltre ad essere la principale porta di ingresso per la coca colombiana, è anche una delle migliori basi della mafia italo-americana. Secondo gli esperti della "DEA" degli U.S.A. l'associazione che si batte contro la diffusione della droga) la Columbia ha moltissima cocaina da piazzare negli U.S.A. (circa l'80%) ed in Europa (circa il 20%) ed ha stimato che nel 1989 ha avuto una produzione di circa 700 tonnellate di cocaina (il 54% in più rispetto al 1988). Nelle zone "calde" dell'America Latina negli ultimi due anni sono migliorate le tecniche di coltivazione delle piante di coca e di produzione e raffinazione della cocaina; ad esempio un ettaro di piante di coca che negli anni passati produceva 1,5 Kg di pasta di cocaina ora ne produce 2,5 Kg.

Sempre negli U.S.A., la cocaina che si trova sul mercato clandestino delle grandi città viene venduta a cifre altissime, oscillanti tra i 50-120 dollari per 1 gr di "cocaina da strada", avente un contenuto di cocaina pura molto variabile e generalmente compreso tra il 10 e l'85% del peso della polvere. Secondo le stime fatte dal N.N.I.C.C., il fatturato dello spaccio clandestino della cocaina sul mercato U.S.A. relativa al 1980 ammontava ad una cifra impressionante e molto vicina ai 27-32 miliardi di dollari, ossia circa 60.000 miliardi di lire italiane al cambio del 1985 del dollaro, mentre nell'anno 1989 ha raggiunto la cifra di 200.000 miliardi di lire italiane.

Cannabinoidi (hashish e marijuana)

Un tipo di tossicodipendenza diverso da quello osservato per gli oppio-narcotici (deprimenti il S.N.C.) e per la cocaina (stimolante il S.N.C.) può essere prodotto da un numeroso gruppo sostanze sia di origine naturale (soprattutto alcaloidi) che di sintesi; anche se esistono altre denominazioni come, ad esempio, psicotomimetiche o psichedeliche.

In accordo con F.C. Brown (1972) possiamo classificare i principali allucinogeni in sei diversi gruppi:

- a) derivati dell'acido lisergico (dietilammide dell'acido lisergico o LSD);
- b) indolachilamine (dimetiltriptamina, psilocibina, ibogaina);
- c) feniletilamine (mescalina, amfetamina, trimetossiamfetamina, dimetossimetilamfetamina, DOM);
- d) esteri del piperidilbenzilato (fenilciclidina);
- e) cannabinoidi (derivati attivi della Cannabis);
- f) allucinogeni di diversa natura chimica.

I più importanti allucinogeni naturali sono la "mescalina" (deriva da una pianta delle cactacee, il "peyotl" o "peyote"), la psilocibina e la psilocina (ricavate da dei funghi come la *Psilocybe mexicana* e la *Stropharia cubensis*) e la dietilamide dell'acido lisergico o LSD (deriva dalla segale cornuta o *Claviceps purpurea*, un fungo parassita che cresce sui chicchi di segale e di frumento).

I cannabinoidi, ossia i derivati attivi della cannabis, si distinguono nettamente dagli altri allucinogeni, come l'LSD, la mescalina o la psilocibina perché sono meno potenti dal punto di vista farmaco-tossicologico, non alterano fortemente la coscienza del consumatore e non provocano fenomeni di assuefazione; in genere i consumatori di marijuana o di hashish si autoregolano l'assunzione delle droga al fine di ottenere il grado di euforia desiderato in un particolare momento della loro vita. In questo capitolo tratteremo alcuni aspetti della chimica, biochimica e farmaco-tossicologia dei cannabinoidi, ossia dei componenti attivi della pianta della canapa (cannabis).

Storia e botanica

La storia della cannabis, da cui si prepara l'hashish e la marijuana è molto vasta ed antica. La prima testimonianza attendibile sulle azioni stupefacenti dei derivati della Cannabis si trova in un compendio di medicina cinese (un erbario) attribuito all'imperatore Shen Nung, nel 2737 a.C. L'uso della cannabis come sostanza stupefacente si estese dalla Cina all'India e da qui al Medio Oriente ed all'Africa Settentrionale, infine, in Occidente.

Nell'Europa, l'uso stupefacente dei derivati della cannabis si sviluppa dopo il 1800 d.C. (probabilmente portati in patria dai soldati napoleonici che avevano partecipato

alla campagna d'Egitto). Della Cannabis ne parlano gli Assiri (popolo semitico che abitò la regione degli altipiani del fiume Tigri tra il 2.000 ed il 6.00 a.C.), Omero (poeta epico greco, vissuto tra l'VIII ed il VII secolo a.C.) nell'Odissea, Erodoto (storico greco vissuto nel V secolo a.C.) e Galeno (medico, filosofo, anatomista dell'antichità greco-romana, nato a Pergamo nel 129 e morto nel 200).

Nell'America Meridionale e Centrale la marijuana è nota da secoli, mentre negli U.S.A. il suo uso come stupefacente si sviluppò a partire dal 1920. Ad ogni modo, si può notare che la pianta della canapa, oltre che al suo antico e tradizionale impiego come fibra tessile (per questi scopi si usano i fusti della pianta) o per la produzione di olio (in questo caso si usano i semi della pianta) ha suscitato in ogni tempo ed in ogni luogo del mondo un grande interesse soprattutto per le sue proprietà euforizzanti. Le piante di canapa che si trovano in natura sono numerose e tutte riconducibili alla *cannabis sativa* classificata da Linneo nel 1753. Sino a poco tempo fa si credeva che le specie di cannabis fossero diverse e si parlava specificamente di *cannabis indica*, *cannabis messicana*, *cannabis americana* etc. Oggi, è comunemente accettato, che delle piante di canapa esistono solo delle "varietà chimiche"; piante, cioè, che hanno contenuti diversi di cannabinoidi ma non sono delle specie diverse dal punto di vista morfologico.

La *cannabis sativa* è una pianta arbustiva o erbacea dioica, annuale, appartenente al genere delle Cannabacee (cannabinacee), della famiglia delle Moracee. La pianta raggiunge, generalmente, un'altezza di 1-2 metri (può anche arrivare oltre i 3 metri) e presenta dei fiori maschili a cinque sepali liberi (senza petali), ai quali si appongono cinque stami dritti; i fiori femminili sono più grandi ed a forma di spiga, presentano un perianzio a pezzi saldati a forma di coppa, dalla quale emerge il gineceo formato da due carpelli saldati, con due branche stilari. Al raggiungimento della maturazione del fiore femminile resta un solo ovulo anatropo; il frutto è un achenio. La cannabis è, molto verosimilmente originaria dell'Asia Centrale, ma oggi cresce spontaneamente in molte zone del mondo, anche se predilige il clima temperato e tropicale. Le piantagioni di cannabis sono particolarmente sviluppate in India (specialmente al nord-ovest), in Iran, in Pakistan, nell'Afganistan, in Marocco, in Siria, nel Nepal e nel Libano. In America è coltivata nel Messico ed in alcuni Stati degli U.S.A. come il Kentucky, il Michigan e la South-Carolina. Particolarmente preoccupante è il ruolo svolto dal Libano (soprattutto nella Valle della Bekaa nella produzione dell'hashish: dal 1982 al 1989 la produzione è passata da 40 a 3000 tonnellate e la superficie coltivata è passata da 80 Km² ad oltre 1000 Km². Recentemente i trafficanti di droga siro-libanesi hanno deciso di espandere i loro affari in Europa ed hanno stabilito alleanze con i colombiani per entrare nel giro della coca. Il contenuto in principi attivi della pianta di canapa è fortemente influenzato dal clima, dal terreno in cui sono coltivate, dall'esposizione alla luce solare e dalla prevenzione dell'impollinazione.

Chimica e biochimica dei cannabinoidi

Il contenuto in sostanze attive della cannabis è molto complesso e ancora da definire. I principi attivi, dai quali dipende gran parte dell'attività farmaco tossicologica della pianta, sono chiamati "Cannabinoidi". Oltre ai cannabinoidi la cannabis contiene molte altre sostanze attive (Tab 20), appartenenti alla classe degli alcaloidi, degli steroidi, e dei terpeni.

I cannabinoidi sono un gruppo di composti a 21 atomi di carbonio (detti anche composti C-21) con una struttura chimica particolare; questi composti hanno l'interessante caratteristica di essere presenti soltanto in questo tipo di piante. La struttura chimica dei cannabinoidi può essere riconducibile a due tipologie chimiche diverse: la

Tipo di sostanze	Sostanze naturali
Cannabinoidi	- ⁹ -THC ⁰ , ⁸ -THC ⁰ , Cannabivarina ⁰ , Tetraidrocannabivarina ⁰ . - Cannabinolo, cannabidiolo, Cannabigerolo, Cannabicromene, Cannabiciclo. - Acido cannabinolico, Acido ⁹ -THC.
Alcaloidi	- Cannabamine (A, B, C, D), Muscarina, Trigonellina.
Steroidi	- Sitosterolo, Campestrolo.
Triterpeni	- Friedelina, Epifriedelanolo.

Tabella 20. Principali sostanze attive contenute nelle piante di cannabis in quattro diversi gruppi strutturali: cannabinoidi, alcaloidi, steroidi, triterpeni.

⁰)Cannabinoidi psicotossici.

THC=Tetraidrocannabinolo.

struttura "dibenzopiranic" e la struttura "monoterpenoide". Tra i chimici non è stato ancora raggiunto un accordo internazionale per scegliere un solo tipo di struttura fondamentale e, pertanto, esistono due diversi sistemi di numerazione, per questo tipo di composti organici naturali, correlati alle due diverse denominazioni strutturali suddette(Fig. 31):

- la numerazione "formale" o "dibenzopiranic";
- la numerazione "monoterpenoide".

Ad esempio, due dei principali cannabinoidi assumono due diverse numerazioni: uno si può chiamare ⁹-THC (struttura dibenzopiranic) o ¹-THC (struttura monoterpenoide) mentre l'altro composto si può chiamare ⁸-THC (struttura dibenzopiranic) o ⁶-THC (struttura monoterpenoide). Per evitare possibili confusioni, in questo studio si usa solo la numerazione dibenzopiranic.

I principali cannabinoidi sono i tetraidrocannabinoli, o THC, ossia il ⁹-THC (il numero 9 indica la posizione di un doppio legame sul primo anello cicloesamico), un suo

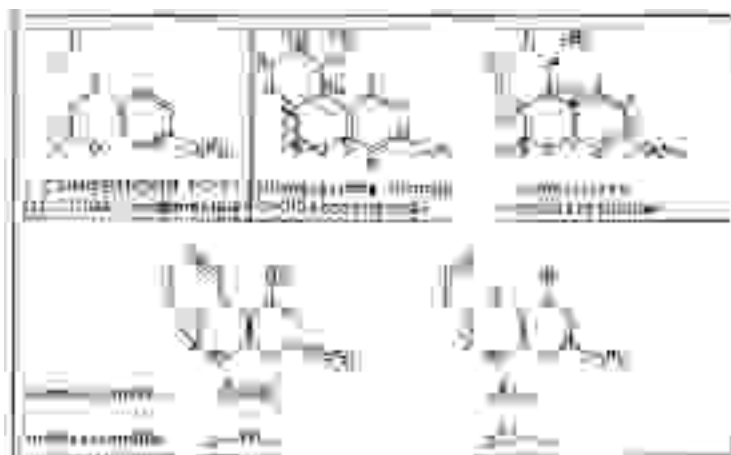


Figura 31. Struttura chimica fondamentale dei "cannabinoidi" e loro doppio sistema di numerazione.

isomero, il ⁸-THC e due isomeri dell'acido ⁹-THC: l'acido A con un gruppo carbossilico in posizione 2 dell'anello fenolico e l'acido B con un gruppo carbossilico in posizione 4 dell'anello fenolico. Il ⁹-THC è il cannabinoide farmacologicamente più attivo e viene usato come sostanza di riferimento per stimare il potere stupefacente delle varie preparazioni a base di cannabis. Il ⁹-THC è una molecola abbastanza instabile e, soprattutto in ambiente acido, tende a trasformarsi nel suo isomero meno attivo, il ⁸-THC. Le molecole dei due acidi tetraidrocannabinolici sono, invece, sensibili al calore, e quando i derivati della cannabis vengono fumati, questi cannabinoidi tendono a decarbossilarsi (perdono il gruppo carbossilico, -COOH) ed a formare il ⁸-THC ed il ⁹-THC. Il ⁹-THC è un olio viscoso, praticamente insolubile in acqua e solubile in etanolo, acetone e glicerolo.

I cannabinoidi presenti nella cannabis (Fig 32) sono almeno 30. Oltre ai due tetraidrocannabinoidi ed all'acido tetraidrocannabinolico i più importanti cannabinoli psicoattivi isolati dalla cannabis sono:

- a) cannabinolo (ed acido cannabinolico);
- b) cannabidiolo (ed acido cannabidiolico);
- c) cannabicromene (ed acido cannabicromenico);
- d) cannabigerolo (ed acido cannabigerolico);
- e) cannabicitololo (ed acido cannabicitololico);
- f) cannabifurano.

I cannabinoli come già osservato precedentemente per la morfina e la cocaina sono composti otticamente attivi e solo le forme levogire sono farmacologicamente attive; inoltre, questi particolarissimi prodotti organici naturali sono sensibili (in grado diverso a seconda della struttura chimica) sia al calore che alla luce.

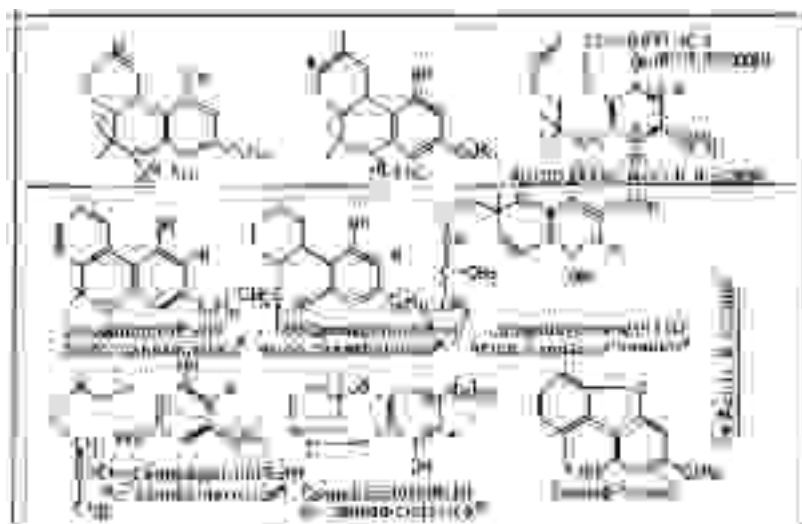


Figura 32. Formule di struttura dei principali cannabinoidi contenuti nelle piante di cannabis. I composti più attivi sono i "tetraidrocannabinoidi" o "THC". I cannabinoidi si trovano in due diversi stati chimici: neutri ed acidi.

Preparazioni a base di cannabis

In commercio si trovano diversi preparati a base di cannabis (Tab. 21); generalmente sono costituiti dalle infiorescenze femminili non fecondate, impastate in masse vischiose (a causa dell'essudato resinoso della pianta), verdastre, di odore particolare. Il valore

Nome comune	Origine**	THC* (%)	Potenza relativa*
Marijuana, kiff, dagga	Miscela costituita da varie parti (triturate e seccate) provenienti dall'intera pianta.	0,5-1,5	1
Bhang	Equivale alla marijuana per attività e composizione ma assunta come bevanda (decotto) soprattutto in India.	0,5-1,5	1
Ganja	Omogenato di resina e di foglie provenienti dalle sommità fiorite della pianta.	2-4	3
Hashish, charas, chira	Resina relativamente pura estratta dalle sommità fiorite della pianta.	3-7	5
Olio di hashish	Estratto di resine pregiate ad elevato contenuto di cannabinoidi attivi.	20-40	30

Tabella 21. Principali derivati vegetali della cannabis. * Valori medi ** La modalità di assunzione più comune è la via inalatoria (con l'eccezione del bhang), per mezzo di sigarette o di particolari pipe.

commerciale dei prodotti derivati dalla cannabis è proporzionale alla loro attività stupefacente, ossia alla quantità di tetraidrocannabinoidi presenti (⁹-THC e ⁸-THC).

Queste preparazioni naturali possono essere divise in quattro gruppi diversi a seconda della loro potenza stupefacente:

a) la marijuana (o Kiff o Dagga) ed il Bhang sono i preparati con la minore attività stupefacente ed un contenuto medio di THC corrispondente allo 0,5-1,5%;

b) il ganja ha un'attività stupefacente superiore alla marijuana (circa il triplo) ed un contenuto medio di THC corrispondente al 2-4%;

c) l'hashish (o charas o chira) ha un'attività ancor più potente del ganja (circa cinque volte quella relativa alla marijuana) ed un contenuto medio di THC corrispondente al 3-7%;

d) l'olio di hashish ha la più alta potenza stupefacente ed un elevatissimo contenuto di THC, corrispondente al 20-40%.

La marijuana è una preparazione contenuta mescolando varie parti della pianta di cannabis e, generalmente, viene fumata da sola od insieme a tabacco sotto forma di sigarette.

Il bhang è equivalente alla marijuana per preparazione, ma viene usato come bevanda (facendone un decotto), quasi esclusivamente in India.

Il ganja è un composto omogenato costituito dalla resina e dalle foglie provenienti dalle sommità fiorite della pianta e viene usato come la marijuana.

L'hashish si ottiene dalla resina pura estratta dalle sommità fiorite della pianta femminile e viene commercializzata sotto forma di bastoncini o tavolette di diverso colore: nero del Pakistan e dell'Afganistan, verde di Tijuana (Messico) ed oro di Acapulco (Messico).

Il derivato della cannabis a maggiore attività stupefacente è l'olio di hashish, un estratto di resina pura che spesso viene aggiunto alle sigarette di marijuana per aumentarne il contenuto in THC. Come per ogni altra droga d'abuso, la modalità di assunzione dei derivati della cannabis determina lo sviluppo degli effetti farmacotossicologici del consumatore. Generalmente, i cannabinoidi vengono assorbiti in modo ottimale per via inalatoria (essenzialmente attraverso il fumo di sigarette, mescolati con tabacco), mentre per via orale l'assorbimento intestinale è meno efficace. Il valore commerciale e farmacotossicologico di un derivato della cannabis dipende essenzialmente dal suo contenuto in cannabinoidi attivi; soprattutto THC, cannabinolo e cannabidiolo. Le variazioni nel contenuto di cannabinoidi osservate in preparazioni di marijuana provenienti da nazioni diverse possono essere notevoli (Tab. 22) e variare dallo 0,04% al 2,2%.

Le composizioni in cannabinoidi di un preparato generico di marijuana e di hashish sono riportate nella tabella 23.

I cannabinoidi contenuti nell'hashish sono divisi in base alle caratteristiche chimiche: acidi e neutri. La composizione dei campioni di hashish e marijuana da strada è variabile come dimostrato sperimentalmente (Tab. 23a).

Luogo di coltivazione e preparazione**	THC* (%)	Cannabinolo (%)	Cannabidiolo (%)
Messico	0,01-0,7	0,002-0,59	0,05-0,80
Turchia	0,007-0,37	0,02-0,08	0,03-1,7
U.S.A. (Minnesota)	0,04-0,07	0,003-0,02	0,77-1,3
Tailandia	1,3-2,2	tracce	0,11-0,16

Tabella 22. Composizione in cannabinoidi attivi di "marijuana" di diversa provenienza. (*) THC= Tetraidrocannabinolo (⁹-THC+ ⁸-THC); (**) La quantità di cannabinoidi attivi prodotti dalla cannabis dipende fortemente dal clima, dal terreno di coltivazione, dall'esposizione alla luce solare e dalla prevenzione dell'impollinazione (la fecondazione riduce la produzione della resina).

Cannabinoidi	Marijuana*	Hashish*		
	(Acidi+neutri) %	(acidi) (%)	(neutri) (%)	(acidi+neutri) (%)
⁹ -THC	0,72	2,10	3,30	5,40
⁸ -THC	-	-	-	-
Cannabinolo	0,26	0,20	0,30	0,50
Cannabidiolo	0,04	3,50	3,74	7,24
Cannabiciclo	0,09	-	0,11	0,11
Cannabigerolo	-	-	0,19	0,19
Cannabicromene	0,26	0,20	1,30	1,50

Tabella 23. Composizione in cannabinoidi di marijuana ed hashish (per l'hashish i cannabinoidi sono divisi in acidi e neutri). (*) Le (%) sono relative al peso "secco" dei campioni esaminati; (-) = assente.

Campione (n°)	"Rapporto interno"			Peso totale campione (g)	THC (%)	Peso THC (g)
	CDB* (%)	THC* (%)	CBN* (%)			
Hashish						
1	40,61	2,28	57,11	38,161	0,12	0,045
2	63,80	23,60	12,60	45,611	5,70	2,599
3	31,90	45,18	22,92	39,307	4,73	1,859
4	40,05	58,92	1,03	6,694	9,15	0,612
5	47,80	29,30	22,90	1,116	3,23	0,036
Marijuana						
1	8,95	28,36	62,69	19,599	0,19	0,037

Tabella 23a. Composizione chimica di hashish e marijuana da strada sequestrati in provincia di Ravenna nel 1988. Le analisi chimiche sono state effettuate con tecniche gas cromatografiche (C. Baccini e E. Pistocchi).

(*) CBD=Cannabidiolo; THC=Tetraidrocannabinolo; CBM=Cannabinolo.

Cannabinoidi sintetici

Negli ultimi anni sono stati sintetizzati in laboratorio (Fig. 33) oltre 80 derivati del THC e molti di essi sono stati sperimentati su animali e sull'uomo per studiarne gli effetti farmaco-tossicologici. Rispetto al ⁹-THC il ^{6a,10a}-THC ha una potenza stupefacente molto minore, mentre gli altri due sono molto più attivi.

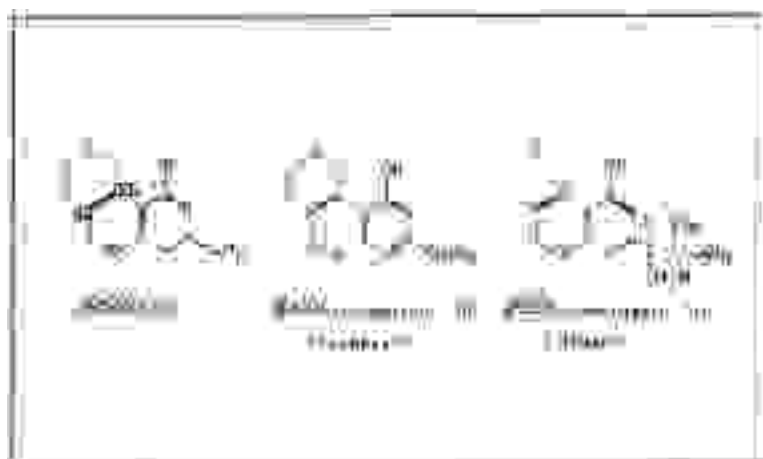


Figura 33. Formule di struttura di alcuni cannabinoidi "sintetici" ad attività stupefacente.

Metabolismo dei cannabinoidi

I THC vengono assorbiti facilmente e rapidamente per via inalatoria (il ⁹-THC ed il ⁸-THC volatilizzano rapidamente quando vengono fumati e sono assorbiti molto bene a livello polmonare) ed anche dal tratto gastrointestinale (in questo caso però l'assorbimento si riduce a circa il 1/3 a causa della degradazione di molti cannabinoidi per opera della flora batterica intestinale). I THC sono molecole lipofile e nel sangue sono in gran parte legate a proteine di trasporto (le più importanti sono le albumine e le beta lipoproteine). Nell'uomo, il ⁹-THC viene quasi totalmente metabolizzato e soltanto una esigua frazione della dose assunta (meno dell'1%) si ritrova imm modificata nelle urine e nelle feci. Il metabolismo principale dei THC avviene per opera degli enzimi microsomiali epatici (essenzialmente delle idrossilasi, ossia degli enzimi capaci di introdurre gruppi ossidrilici, -OH, nella struttura molecolare dei THC). I principali metaboliti ossidrilici dei THC sono: l'11-(OH)-⁹-THC (molto più attivo del ⁹-THC), l'8-(OH)-⁹-THC, l'8-(OH)-⁹-THC, l'8-(OH)-⁹-THC, l'11-(OH)-⁹-THC. Circa il 94-99% dell'11-(OH)-D9-THC è legato a proteine plasmatiche. Oltre ai metaboliti idrossilati sono stati isolati anche dei metaboliti acidi (portatori di un gruppo carbossilico, -COOH). Uno dei principali metaboliti del D9-THC, presente nel plasma, nelle urine e nelle feci è l'acido 11-nor-D9-THC-9-carbossilico. Utilizzando dei cannabinoidi marcati con radioisotopi

si è osservato che nelle 72 ore successive al fumo di una sigaretta di marijuana, circa il 30-35% dei metaboliti dei cannabinoidi precursori venivano escreti nelle feci (la principale via escretrice) e, solo il 10-15% venivano escreti nelle urine.

Quando la marijuana viene fumata in forma di sigarette, il picco escretorio urinario dei metaboliti si osserva dopo 2-6 ore dalla assunzione della droga e le concentrazioni urinarie rimangono misurabili (superiori, cioè, al valore del cut-off del metodo analitico impiegato per le determinazioni) per alcuni giorni; la frazione principale (circa il 50%) è escretata nei primi due giorni mentre l'altra parte viene eliminata lentamente (i THC sono distribuiti ed assorbiti in vari tessuti grassi dell'organismo, dai quali passano al circolo sanguigno in modo molto lento) per più di una settimana (Fig. 34).

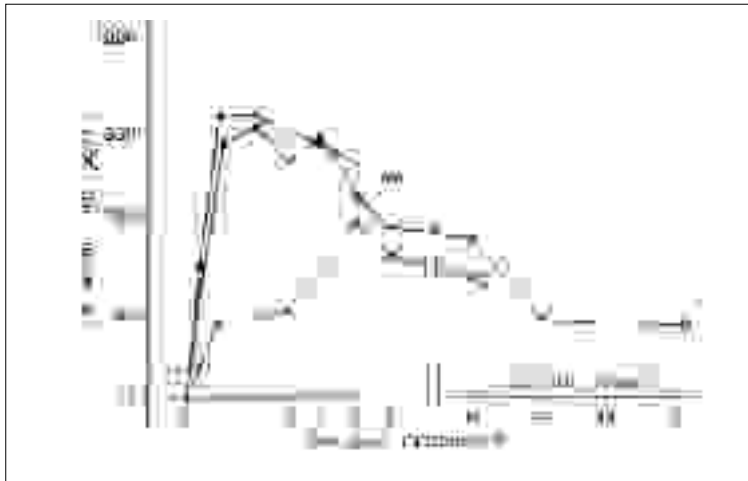


Figura 34. Escrezione urinaria dei metaboliti dei cannabinoidi (essenzialmente THC) in tre soggetti che hanno fumato una sigaretta di marijuana (il picco massimo si osserva dopo 2-6 ore dalla assunzione di cannabinoidi).

E' stato dimostrato, chiaramente, che il ⁹-THC viene metabolizzato più rapidamente dai consumatori cronici dei derivati della cannabis che non dai nuovi iniziati a questo tipo di tossicodipendenza. Poiché il periodo di intossicazione da assunzione di cannabinoidi dura solo 1-4 ore (mentre il picco escretorio dei metaboliti urinari si ha dopo 2-6 ore dal fumo di una sigaretta di marijuana), i dati sperimentali riportati nella figura 34 indicano che non esiste una correlazione tra i livelli urinari dei metaboliti e gli effetti psicoattivi osservati nei consumatori. Quindi, il dosaggio dei metaboliti dei THC nelle urine è utile soltanto come indicatore di una assunzione recente di cannabinoidi e non come stima di uno stato di tossicodipendenza. Studi effettuati su animali hanno dimostrato che il ⁹-THC passa la placenta ed è contenuto anche nel latte delle madri che fumano i derivati della cannabis.

Relazione tra la struttura chimica dei cannabinoidi ed attività farmacologica

I tetraidrocannabinoidi sono sostanze oleose lipofile; i THC naturali sono “levogiri”. Perché un cannabinoide sia psicoattivo, è importante che la sua struttura fondamentale sia rispettata (Fig 35). L’apertura dell’anello eterociclico di tipo piranico (B) comporta la perdita dell’attività del composto. Altre caratteristiche chimiche delle molecole attive sono: un gruppo fenolico laterale (C), una catena alchilica in posizione “3” dell’anello aromatico (C); la sostituzione in posizione “2” mantiene l’attività mentre quella in “4” la elimina, il gruppo (-R) deve avere una lunghezza ed una ramificazione appropriata: le catene ottimali sembrano essere la 1,2 dimetileptile e la 1,1-dimetileptile; la posizione di un doppio legame (C=C) sull’anello cicloesanico, i TCH differiscono tra loro per la posizione di questo doppio legame e per la disposizione sterica degli atomi di carbonio “asimetrici C-6a e C-10a; un gruppo ossidrilico (-OH) di tipo fenolico in posizione “1” dell’anello aromatico (C) che può essere anche esterificato.

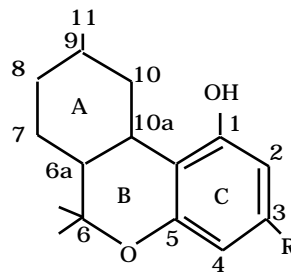


Figura 35. Struttura chimica fondamentale dei cannabinoidi attivi (THC) (numerazione dibenzopiranic).

Sintomatologia della tossicodipendenza da abuso di cannabinoidi

Similmente a quanto abbiamo osservato precedentemente per l’abuso di cocaina, anche i cannabinoidi tendono a sviluppare solo una dipendenza di tipo psichico; non essendo stata dimostrata alcuna dipendenza fisica né il fenomeno della tolleranza ai derivati della cannabis (quest’ultimo aspetto non è stato ancora definitivamente chiarito).

I sintomi e segni clinici indotti dal consumo di cannabinoidi sono numerosi. (Tab. 24)

I più frequenti sintomi osservati nei consumatori cronici dei derivati della cannabis sono: stato euforico (associato a gaiezza, loquacità, allegria, piacevoli allucinazioni), senso di benessere psico-fisico (senso di leggerezza e di abbandono), aumento dell’appetito, distorsione della percezione del tempo e dello spazio, i colori

- Stato euforico associato ad una sensazione di benessere fisico e psichico.
- Modificazione della percezione del tempo vissuto e dello spazio.
- Abbassamento della soglia sensoriale (in modo particolare per gli stimoli acustici e visivi).
- Alterazione dei processi di memorizzazione.
- Ansietà ed aggressività.
- Aumento dell'appetito.
- Pupille invariate
- Orofaringiti, bronchiti ed asma.
- Vasi ciliari "inniettati di sangue".
- Diminuzione della pressione arteriosa in ortostatismo.
- Aumentata frequenza cardiaca.

Tabella 24. Principali sintomi e segni clinici provocati nel consumatore dall'abuso di cannabinoidi (hashish e marijuana).

sembrano più vivaci ed i suoni più acuti. I cannabinoidi stimolano l'attività intellettuale, ma gli effetti risultano di fatto negativi, poiché si ha la perdita di controllo dei centri superiori con alterazioni dei processi mentali, distorsioni della realtà e stati confusionali che possono arrivare sino al delitto. D'altra parte, i derivati della cannabis non possono essere inclusi tra le "droghe pesanti" (tipica è l'eroina), anche se molto spesso rappresentano il primo passo verso l'uso di droghe più pesanti e pericolose. Brecher E.M. (1972), riporta in suo importante libro sulle droghe lecite ed illecite che agli inizi degli anni '70, negli U.S.A., dagli 8 ai 12 milioni di soggetti avevano usato dei derivati della cannabis almeno una volta; di questa imponente popolazione il 65% l'aveva adoperata a scopo sperimentale per poi abbandonarla; il 25% l'aveva adoperata saltuariamente e circa il 10% (per un totale di 800.000-1.200.000 soggetti) la usava cronicamente.

Ringraziamenti

L'autore ringrazia sentitamente sua moglie, Sig.ra Mara Pertici Baccini, disegnatrice scientifica ed anatomica, per l'esecuzione dei disegni e delle tabelle.

Bibliografia

- 1 Pistocchi E. e Baccini C.: Il laboratorio di chimica-clinica e la tossicodipendenza. Stab. Tip. dei Comuni, S. Sofia di Romagna (1984).
- 2 Mari F.: Tossicologia chimica e forense. CEDAM, Padova (1980).
- 3 Andreoli V., Maffei F. e Tamburino G.: Il ciclo della droga. Edizioni Mondadori, Milano (1983).
- 4 Rossi E.: L"eroina. Verducci Editore, Roma (1980).
- 5 Mannaioni P.F.: Le tossicodipendenze. Piccin Editore, Padova (1980).
- 6 Rose S., Lewontin R. e Kamin L.: Il gene e la sua mente. Edizioni Mondadori, Milano (1983).
- 7 Schultes R.E. e Hoffmann A.: Botanica e chimica degli allucinogeni. Cesco Ciapanna Editore, Roma (1983).
- 8 Andreoli V.: Droga e scuola. Masson Italia Editori, Milano (1978).
- 9 Goodman Gilman A., Goodman L.S. e Gilman A.: Le basi farmacologiche della terapia. Editoriale Grasso, Bologna (1982).
- 10 Lodi F. e Marozzi E.: Gli stupefacenti. Edizioni Libreria Cortina, Milano (1980).
- 11 Lodi F. e Marozzi E.: Tossicologia forense e chimica tossicologica. Edizioni Libreria Cortina, Milano (1982).

Indice

Istruzioni per gli autori

Editoriale

Introduzione

Oppioidi (morfina ed eroina)

Storia, botanica e chimica dell'oppio

Alcaloidi dell'oppio

Estrazione degli alcaloidi dall'oppio

Chimica della morfina

Chimica e biochimica dei derivati semisintetici degli alcaloidi dell'oppio ad azione stupefacente

Chimica e biochimica degli oppioidi sintetici ad azione stupefacente

Relazione tra struttura chimica degli oppioidi ed attività farmacologica

Recettori degli oppioidi ed interazione oppioide recettore

Antagonisti degli oppioidi

Oppioidi endogeni

Modalità di assunzione dell'eroina e composizione della "eroina da strada"

Sintomatologia della tossicodipendenza da abuso di oppiacei (eroina, morfina, etc).

Cocaina

Storia e botanica

Chimica e biochimica della cocaina

Relazione tra struttura chimica della cocaina ed attività farmacologica

Sintomatologia della tossicodipendenza da abuso di cocaina

Cannabinoidi (hashish e marijuana)

Storia e botanica

Chimica e biochimica dei cannabinoidi

Preparazioni a base di cannabis

Cannabinoidi sintetici

Metabolismo dei cannabinoidi

Relazione tra la struttura chimica dei cannabinoidi ed attività farmacologica

Sintomatologia della tossicodipendenza da abuso di cannabinoidi

Bibliografia

Indice

Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed immunologico ed immunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.

Caleidoscopio
anno 3, numero 15

Rivista monografica di Medicina

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
(079) 270464



Editore

Medical Systems S.P.A.
Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
tel. (010) 808051(7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 804661- 802257.

Segretaria di Direzione

Fiorella Gaggero

Servizio Abbonamenti

Franca Giordano

Stampa

ATA-Azienda Tipografi Associati
Via G. Torti, 32 C Rosso
16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare nell' Ottobre 1985
Ristampato nell'Aprile 1990

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4
- 3/8/6 DPR 627/78)