

Ecstasy

Sergio Pellegrino

Settore di Tossicologia, Laboratorio di Analisi, ASO Ordine Mauriziano, Torino

ABSTRACT

The ecstasy. The 3,4-methylendioxyamfetmine (MDMA or ecstasy), active principles belonging to the toxicological class of phenylethylamines, structurally correlated to adrenaline, is used as a drug of abuse for recreation purposes. Taken by oral way as tablets, it acts producing pharmacologic excitant effects on the brain structures and superior functions. The MDAM is easily synthetized in large amounts in illicit laboratories starting from safrol, a low cost chemical compound easily available on the market. Ecstasy assumption causes improvement of tone and humour, of resistance against fatigue, and of performance: the addict is induced towards a routine consumption and psychic and physic dependence. Toxic effects show with arising anxious states, and prolonged abuse determines degeneration of serotonergic neurons. The lethal dose depends on the tolerance of the addict, and death comes within a clinical picture including fever, convulsions, coma and cerebral haemorrhages. The main metabolites are 3,4-methylendioxyamfetamine (MDA), and 4-hydroxi-3-metoxiamfetamine (HMMA), in plasma and urine, respectively. Plasma concentrations of MDMA are well correlated with saliva and sweat concentrations, this allowing their assay in "non-conventional" matrices

La 3,4-metilendioossimetamfetamina (MDMA, comunemente denominata "ecstasy") appartiene alla classe tossicologica delle fenilalchilamine o feniletilamine (amfetamine, metamfetamine e derivati). E' una molecola con struttura mista di tipo "metamfetaminico-mescalnico", si distingue dalle amfetamine per un gruppo "metilendioossi" che ciclizza in posizione 3,4 sull'anello benzenico (Figura 1).

L'attuale interesse per questa molecola è dovuto alla sua sintesi illegale ed al suo utilizzo come droga d'abuso

a scopo ricreazionale. L'MDMA viene generalmente assunta per via orale.

SINTESI

L'ecstasy può essere sintetizzata facilmente partendo da un precursore, il safrolo (4-allil-1,2-metilendioossibenzene), sostanza a basso costo e facilmente reperibile in commercio, che viene trasformato in isosafrolo dopo trattamento con alcali (Figura 2). L'isosafrolo, successi-

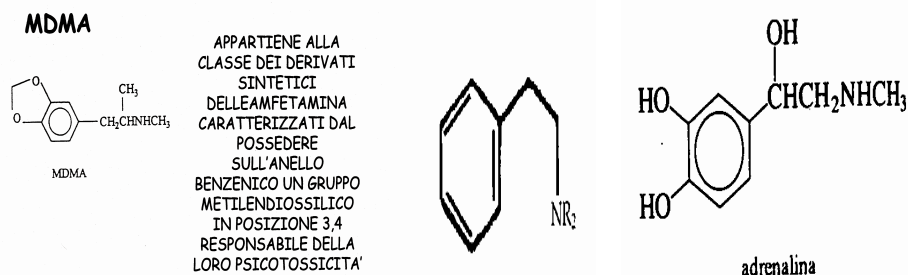


Figura 1

Struttura chimica dell'ecstasy, appartenente alla classe tossicologia delle feniletilamine, correlata strutturalmente all'adrenalina

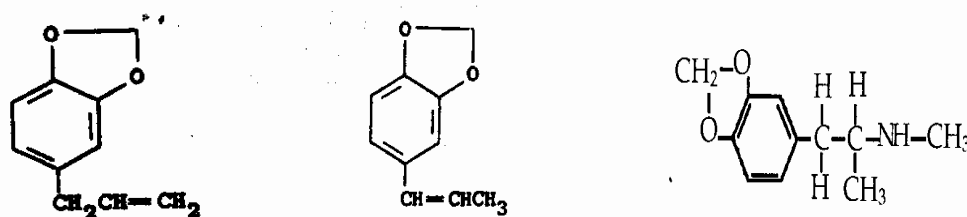


Figura 2

Sintesi chimica dell'ecstasy dal safrolo

vamente, viene fatto reagire con acido formico ed acqua ossigenata ottenendo l'intermedio 3,4-metilendiossibenzilmetilchetone. Da quest'ultimo, infine, per reazione con l'ammina alifatica (riduzione catalitica con idrogeno oppure con sodio in ambiente alcalino), si ottiene la fenilalchilamina (1) (METODO 1, Figura 3)

PREPARAZIONI

La composizione delle compresse è molto variabile, ma la concentrazione in MDMA è sempre alta, mediamente intorno al 84 %. Le altre sostanze contenute nelle preparazioni sono costituite dalle molecole appartenenti alla stessa classe: amfetamina (A), metamfetamina (MA), 3,4-metilendiossiamfetamina (MDA), 3,4-metilendiossietilamfetamina (MDE), N-metil-1-(3,4 metilendios-

si) 2-butanamina (MBDB), fentermina (Figura 4) e da altri principi attivi (diazepam, paracetamolo, caffeina).

Il mercato clandestino di ecstasy viene considerato "pulito" per la purezza delle compresse in MDMA, responsabile dell'elevata neurotossicità (Figura 5).

La quantità di MDMA nelle preparazioni è cambiata nel tempo, da 110 mg di MDMA nel 1995 a 70 mg nel 2001-2004.

I laboratori clandestini che sintetizzano l'ecstasy (2) non necessitano di grossi spazi per la produzione di migliaia di compresse al giorno (Figura 6).

FARMACOLOGIA ED EFFETTI

Tra i due isomeri ottici del MDMA il più potente è l'S (+)-MDMA (in gergo viene denominata Adam, Rave,

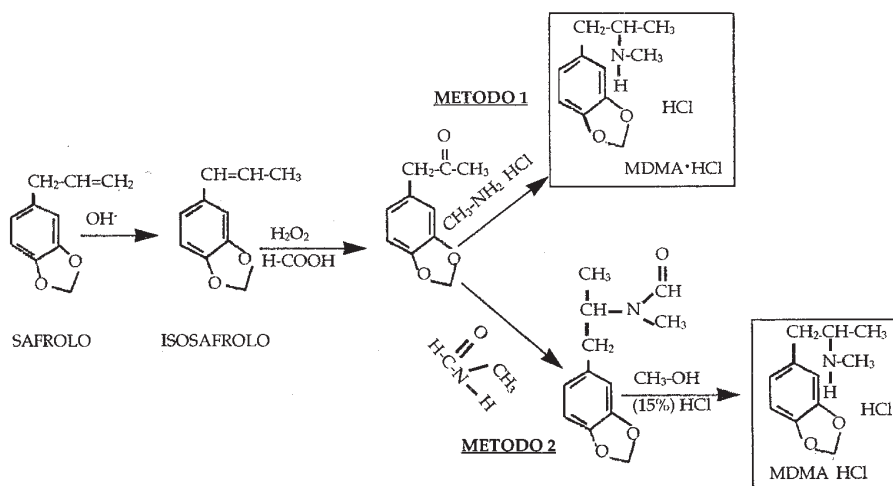


Figura 3
L'ecstasy (MDMA) si può sintetizzare dall'isosafrolo, mediante due diverse procedure: (1) attraverso l'intermedio 3,4-metilendiossibenzilmetilchetone; (2) attraverso l'intermedio 3,4-metilendiossi-N-formil-metamfetamina

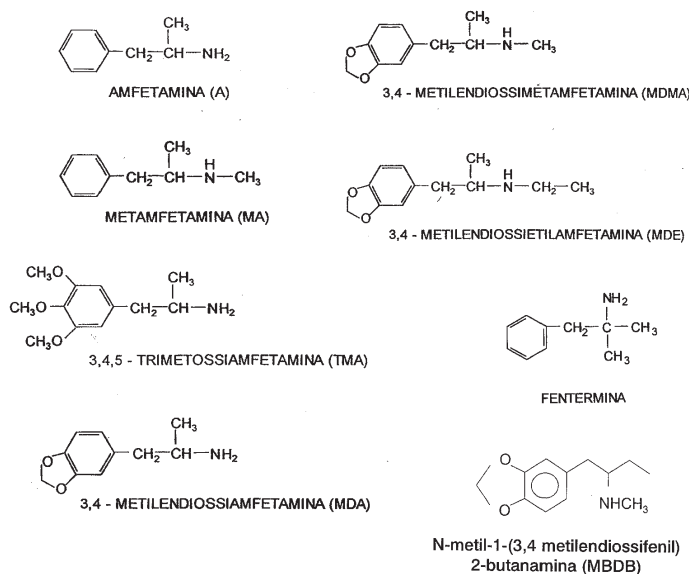


Figura 4
Sostanze contenute nelle preparazioni di ecstasy, appartenenti alla classe delle amfetamine e delle metamfetamine



Figura 5

Queste droghe sono vendute sottoforma di polvere cristallina, capsule o tavolette spesso colorate e stampate con immagini di fantasia



Figura 6

Pennsylvania, dicembre 2002: sintesi di MDMA dal safrolo, trasformato con soluzione alcalina in isosafrolo, ossidato nel corrispondente fenilacetone che, con metilamina e per riduzione con amalgama di alluminio, si trasforma in ecstasy

XTX, gettone, ecc.).

Il meccanismo d'azione è legato all'interazione pre e post-sinaptica con i principali neurotrasmettitori (serotonina, adrenalina, acetilcolina). L'interazione si esplica in due modi:

1. emulazione del meccanismo di azione con aumento dei livelli della 5-idrossitriptamina;
2. inibizione della ricaptazione recettoriale post-sinaptica che si esplica attraverso il blocco dell'enzima triptofano-idrossilasi e diminuzione dei livelli di 5-idrossitriptamina.

Dopo una iniziale liberazione massiva della serotonina, l'MDMA provoca un effetto opposto in quanto determina il blocco della sintesi di serotonina, dovuto all'inibizione dell'enzima triptofano idrossilasi deputato alla sintesi del neurotrasmettitore.

Gli effetti farmacologici principali provocati dalla droga si manifestano con allucinazioni, alterazioni sensoriali sulla sfera sessuale (effetti empatogeni ed entactogeni) e stimolazione psicomotoria (utilizzo come "dance drug").

Le allucinazioni iniziano dopo 20–30 minuti dall'assunzione e si manifestano con euforia, aumento della

sensibilità al tatto, diminuzione delle inibizioni, dispercezioni uditive e visive, deficit cognitivi ed alterata percezione del tempo. Tali effetti terminano dopo circa 60 minuti. L'inizio degli effetti empatogeni/entactogeni iniziano dopo circa 60–120 minuti dall'assunzione e si esauriscono entro 4–6 ore. Il ritorno alla normalità avviene dopo circa 24 ore. Dal momento che soggettivamente si avverte un miglioramento del tono dell'umore, della resistenza alla fatica fisica e mentale, delle prestazioni fisiche ed intellettuali, è facile capire il desiderio di mantenere questi effetti, apparentemente benefici, con assunzioni ripetute che portano presto ad uno stato di dipendenza psichica ed anche fisica. Questo effetto auto-rinforzante è anche legato al fenomeno di "rebound", che si manifesta con depressione ed astenia al cessare dell'azione della droga.

Gli effetti tossici si manifestano con midriasi, secchezza delle fauci, ansia e panico, stanchezza, nausea, anoressia, tremori. L'uso cronico produce degenerazione dei neuroni serotoninergici.

La dose letale varia grandemente, in relazione alle caratteristiche individuali ed alla eventuale assuefazione. L'exitus sopraggiunge comunque in un quadro di iperpiressia, convulsioni, coma ed emorragie cerebrali.

METABOLISMO E FARMACOCINETICA

L'MDMA è facilmente assorbita dal tratto gastrointestinale; compare nel plasma tra 15 e 30 minuti dopo l'assunzione, raggiunge il picco plasmatico in circa 2 ore, ha un'emivita di circa 8 ore; gli effetti collaterali, di tipo simpatomimetico persistono per alcune ore. Circa il 70% della dose viene escreto immodificato nelle urine, la restante frazione viene metabolizzata a livello epatico con produzione di una serie di metaboliti (Figura 7), tra cui, il principale, è la 3,4-metilendioksamfetamina (MDA) (Figura 8). I principali parametri farmacocinetici sono riassunti in Tabella 1. La MDA è a sua volta un principio attivo di sintesi reperibile sul mercato illecito (the love drug) e spesso è presente in piccole quantità nelle preparazioni di MDMA (ecstasy) "da strada". Per tali motivi, non è semplice stabilire se le minori concentrazioni di MDA riscontrabili in caso di assunzione di MDMA traggano origine dal catabolismo dell'MDMA, dall'assunzione di MDA presente come impurezza, o da entrambe le vie. Il principale metabolita urinario dell'ecstasy è la 4-idrossi-3-metossimetamfetamina (HMMA) il cui picco di escrezione è tra le 2 e le 5 ore dall'assunzione e rimane in elevate concentrazioni anche dopo le 20 ore (Figura 9).

La concentrazione della MDMA plasmatica determinata in conducenti d'auto che ne avevano fatto uso è risultata compresa tra 0.11 e 0.59 µg/mL (3).

I dati autoptici e tossicologici relativi a morti attribuibili ad MDMA sono piuttosto scarsi. Sono stati descritti

Metabolismo mdma

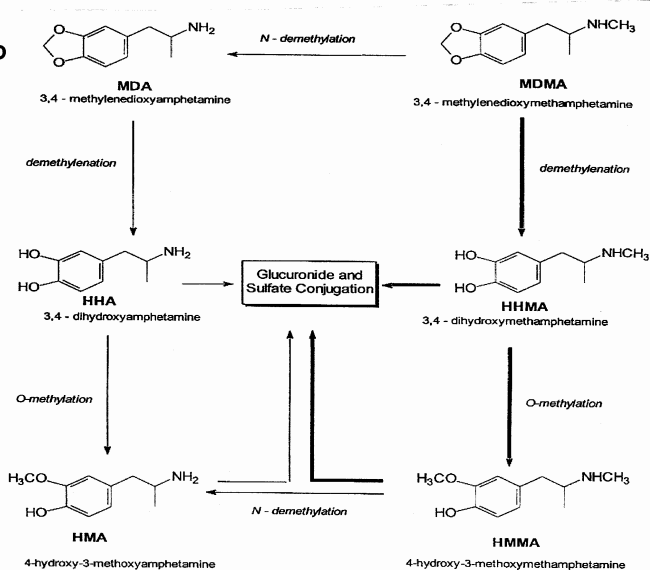
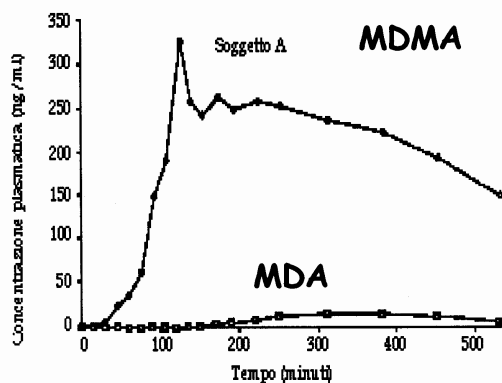


Figura 7
Metabolismo del MDMA con formazione del principale metabolita plasmatico MDA e del principale metabolita urinario HMMA



La MDMA compare rapidamente nel plasma in un tempo di 15 – 30 minuti dall'assunzione e raggiunge il picco plasmatico dopo circa 120 minuti. L'unico metabolita identificato nel plasma è la MDA, che compare in un tempo di 90 – 130 minuti e raggiunge il picco plasmatico in un tempo di 120 – 300 minuti.

Figura 8
Concentrazioni plasmatiche di MDMA e del suo principale metabolita MDA in seguito a somministrazione ad un soggetto di una dose orale di 1,5 mg/Kg di ecstasy

	MDMA	MDA
t _{max} (ore)	1.5 – 3.5	2.5 – 10
C _{pmax} (ng/mL)	20 – 487	5.1 – 34.2
t _{1/2} (ore)	5.0 – 10	16.1 – 37.3

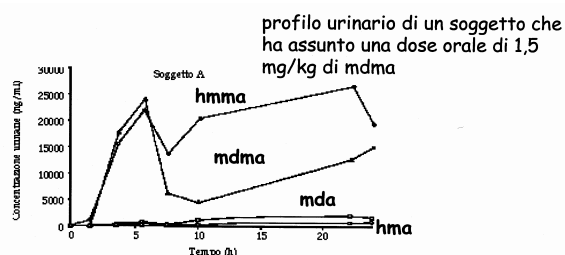
Tabella 1
Principali parametri farmacocinetici plasmatici del MDMA e del suo principale metabolita MDA, in seguito a somministrazione di una dose di 50-150 mg di ecstasy

casi di collasso (4), aritmia cardiaca e di emorragia sub-aracnoidea. Altre morti sono state precedute da febbre, tachicardia, ipertensione, rhabdmiolisi, insufficienza renale e coagulazione intravascolare disseminata (5). Sono stati riportati casi di epatite severa con estensiva necrosi. In cinque pazienti sopravvissuti a grave intossicazione da MDMA i livelli plasmatici sono risultati compresi tra 0.2 e 0.97 µg/mL. In sette pazienti deceduti per abuso di MDMA, sono state determinate concentrazioni plasmatiche comprese tra 0.11 e 1.26 µg/mL. I dati riportati in letteratura evidenziano che l'ampia sovrapposizione tra livelli plasmatici "ricreazionali" e tossici rende ardua l'interpretazione del dato tossicologico se non supportato dall'esame autoptico ed anatomico-patologico.

Le concentrazioni plasmatiche del MDMA correlano con quelle salivari e del sudore consentendo la ricerca dell'ecstasy anche in queste matrici "non convenzionali". E' possibile utilizzare un test immunochimico "drugwipe on site" per rilevare tracce di sostanze illecite (non solo MDMA ma anche le altre droghe d'abuso) presenti sulla superficie del corpo e nella saliva. Un cambiamento di colore della striscia reattiva (dal bianco al rosa o rosso in funzione della quantità di sostanza) è indicativo della presenza dell'analita al quale il test è specificatamente indirizzato. I risultati ottenuti rilevando nel sudore la presenza della droga con il test rapido sono correlati alle concentrazioni ottenute nei liquidi biologici (Figura 10).

Il consumo di MDMA nel sudore o nella saliva viene rivelato a partire dalle due ore fino ad un massimo di 12 ore dal consumo di sostanza (Figura 10).

Le concentrazioni plasmatiche del MDMA correlano con quelle salivari e del sudore consentendo la ricerca dell'ecstasy anche in queste matrici "non convenzionali".



A LIVELLO URINARIO VENGONO IDENTIFICATI I SEGUENTI METABOLITI.

HMMA il maggior metabolita MDMA

MDA HMA

Nelle urine sono presenti, oltre alla MDMA, i metaboliti HMMA, MDA, HMA. HMMA e MDMA hanno un picco di escrezione tra 2 - 5 ore dall'assunzione. HMMA rimane in concentrazioni elevate per un periodo di tempo superiore a 20 ore.

Figura 9

Concentrazioni urinarie di MDMA e dei suoi principali metaboliti in seguito a somministrazione ad un soggetto di una dose orale di 1.5 mg/Kg di ecstasy

VOL A	Sweat	Plasma ^a		Urine ^b			VOL B	Sweat	Plasma		Urine		
Time (hours)	Drugwipe	MDMA	HMMA	Time (hours)	MDMA	HMMA	Time (hours)	Drugwipe	MDMA	HMMA	Time (hours)	MDMA	HMMA
0	-	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	-	0.0	0.0	0	0.0	0.0
2	+	88.1	151.7	0-2	7.7	18.1	2	+	160.7	308.8	0-2	2.8	27.4
4	NA ^c	164.4	160.4	2-4	4.5	5.7	4	NA	136.7	245.3	2-4	2.7	14.9
6	+	152.8	147.4	4-6	3.9	4.6	6	+	120.3	200.1	4-6	1.5	7.8
8	+	119.7	108.1	6-8	12.8	13.3	8	+	100.4	151.7	6-8	3.4	20.3
12	+	77.9	74.2	8-12	7.1	7.7	12	+	78.3	108.7	8-12	1.4	8.3
24	-	26.5	45.2	12-24	19.5	14.4	24	-	24.4	54.0	12-24	0.3	5.7
36	-	N.A.	N.A.	24 ^d	13.4	13.8	36	-	N.A.	N.A.	24	0.6	9.0
48	-	N.A.	N.A.	36 ^d	5.8	4.5	48	-	N.A.	N.A.	36	0	0.4
				48 ^d	0	0.8					48	0	0.4

b) concentrazioni plasmatiche espresse in ng/mL

c) concentrazioni nelle urine espresse in ng/mL

d) N.A.: campione non analizzato

e) campioni di urine "spot"

Figura 10

Correlazione dei risultati ottenuti, utilizzando il drugwipe nel sudore, con le concentrazioni nei liquidi biologici, in seguito a somministrazione di 100 mg di MDMA a due volontari

BIBLIOGRAFIA

- Allucinogeni e nuove droghe (I): Cesare Baccini; Caleidoscopio anno 16, n. 124, 1998. Ed. Medical Systems S.P.A., Genova.
- <http://www.dea.gov/>
- Bost RO. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other amphetamine derivatives. J. Forensic Sci. 1988;33:576-87.
- Dowling GP, McDonough ET 3rd, Bost RO. 'Eve' and 'Ecstasy'. A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. JAMA 1987;257:1615-7.
- Chadwick IS, Curry PD, Linsley A, Freemont AJ, Doran B. Ecstasy, 3-4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia. J. R. Soc. Med. 1991;84:371