Allegato E

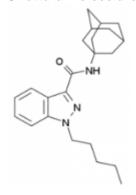
oggetto: "Apinaca (AKB48)"

Aggiornamento Dicembre 2013

Nome

Apinaca

Struttura molecolare



Formula di struttura

 $C_{23}H_{31}N_3O$

Numero CAS

1345973-53-6

Nome IUPAC

N-(adamantan-1-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide

Altri nomi

AKB48; N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide; N-(1-Adamantyl)-1-pentylindazole-3-carboxamide; 1-pentyl-N-tricyclo[3.3.1.13,7]dec-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide; AKB-48

Peso molecolare

365.510 g/mol

Aspetto

Identificato in trinciato di erbe

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola APINACA¹:

La molecola APINACA (AKB48) è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia degli indazoli e possiede un gruppo ammidico legato ad un sostituente alchilico di tipo adamantile.

EMCDDA, EDND database, Apinaca. 2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, Apinaca risulta solubile a circa 30 mg/mL in etanolo e in DMF, e 5 mg/mL in DMSO. Viene inoltre riportata una lunghezza d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 303 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio. Nel sito viene inoltre riportato che la molecola si intende per scopi di ricerca e applicazioni forensi.

https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566; https://www.caymanchem.com/pdfs/11566.pdf; https://www.caymanchem.com/msdss/11566m.pdf

Farmacologia e tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola APINACA.

Sul sito di un rivenditore di prodotti per la ricerca, viene riportato che per la molecola AKB48 non si hanno informazioni biologiche. Viene riportato che tuttavia è noto che chinoloni con catena adamantil-carbossammidica (come la catena presente nell'AKB48), presentano elevata affinità per i recettori periferici CB2 e bassa affinità per i CB1.

a) http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566; b) Pasquini S, De Rosa M, Pedani V, Mugnaini C, Guida F, Luongo L, De Chiaro M, Maione S, Dragoni S, Frosini M, Ligresti A, Di Marzo V, Corelli F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 4. Identification of new potent and selective ligands for the cannabinoid type 2 receptor with diverse substitution patterns and antihyperalgesic effects in mice. J Med Chem. 2011 Aug 11;54(15):5444-53. Epub 2011 Jul 6.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola APINACA.

Metabolismo

Uno studio sul metabolismo della molecola AKB-48 è stato condotto in vitro su colture di epatociti umani, attraverso l'analisi dei metaboliti mediante spettrometria di massa ad alta risoluzione. I risultati hanno portato all'identificazione di 17 metaboliti di fase I e II della molecola AKB-48, prodotti attraverso processi di monoidrossilazione, diidrossilazione o triidrossilazione a livello dell'anello dell'adamantano o sulla catena laterale N-pentilica. Studiata inoltre la glucuronazione di alcuni metaboliti mono-e diidrossilati.

Gandhi AS, Zhu M, Pang S, Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Liu HF, Huestis MA. First Characterization of AKB-48 Metabolism, a Novel Synthetic Cannabinoid, Using Human Hepatocytes and High-Resolution Mass Spectrometry. AAPS J. 2013. [Epub ahead of print]

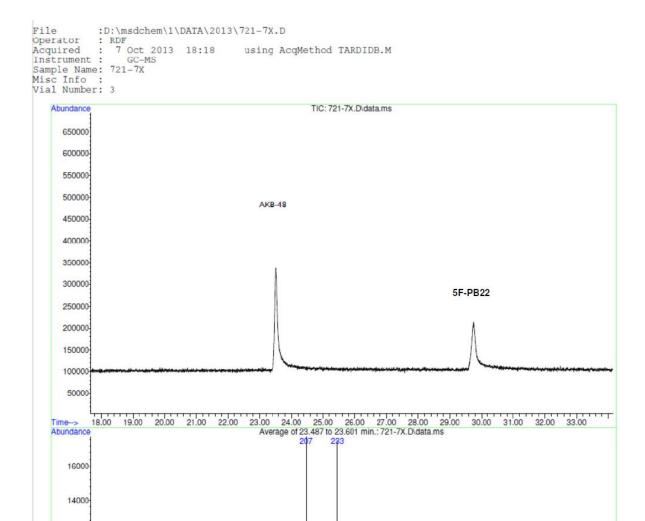
Caratterizzazione analitica

La molecola Apinaca è stata riscontrata in un prodotto sequestrato dalle autorità in Italia a settembre 2013. Di seguito vengono riportati il cromatogramma (contestualmente alla molecola 5F-PB22) e lo spettro di massa della molecola Apinaca:

¹ Database consultati

EMCDDA

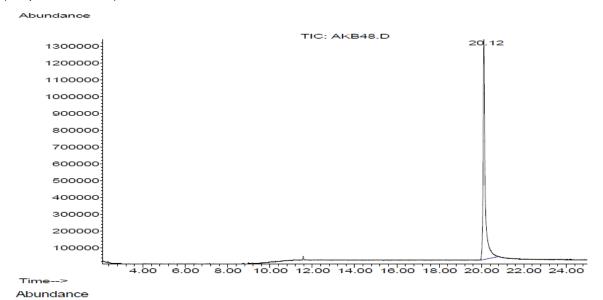
PubMed

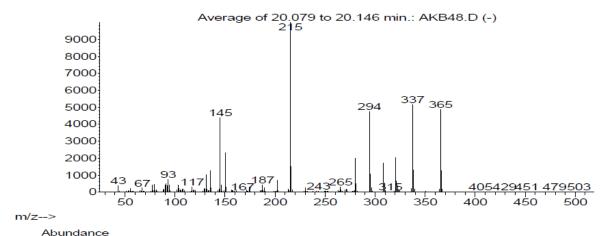


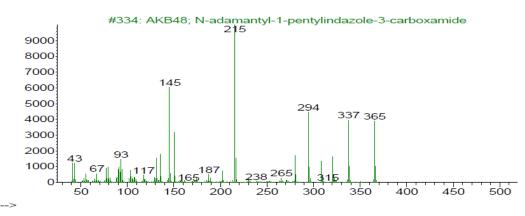
Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Laives.

12000-

La molecola Apinaca (AKB48) è stata riscontrata, per la prima volta in Italia, all'interno di una sostanza vegetale essiccata sequestrata dalle forze dell'ordine italiane. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola Apinaca, ottenuti mediante GC-MS utilizzando colonna Restek RTX 5MS (lungh.: 30 m; D.I.: 0,25 mm; sp. film: 0,25 μm), carrier (elio) a flusso costante di 1,0 ml/minuto e le seguenti rampe di temperatura (i risultati sono stati confrontati con la banca dati "2012ENFSI.L"): 80°C per 2 minuti (temperatura iniziale), 25°C/minuto (incremento), 280°C per 15 minuti (temperatura finale).



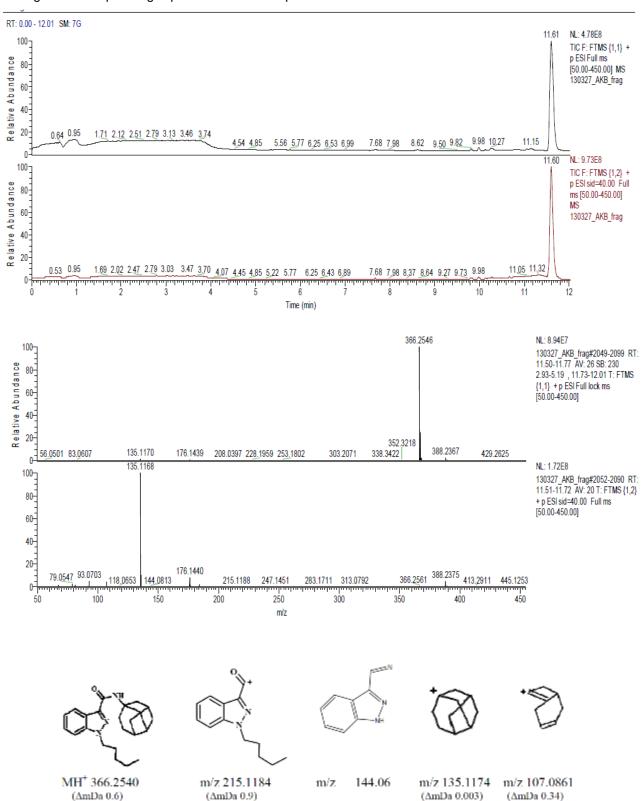




Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Roma.

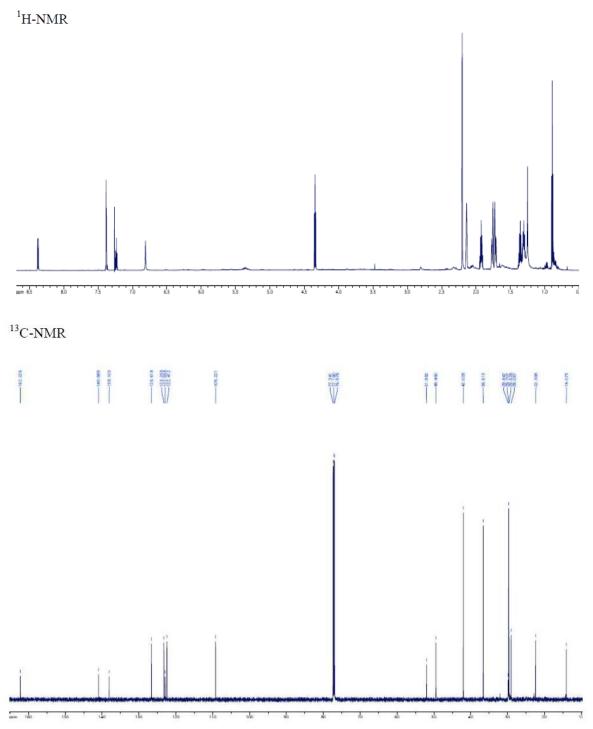
Il reperto, inoltre, è stato analizzato presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma mediante UHPLC-HRMS, e presso la Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" mediante NMR.

Di seguito sono riportati gli spettri MS e le corrispondenti frammentazioni di massa ottenute:

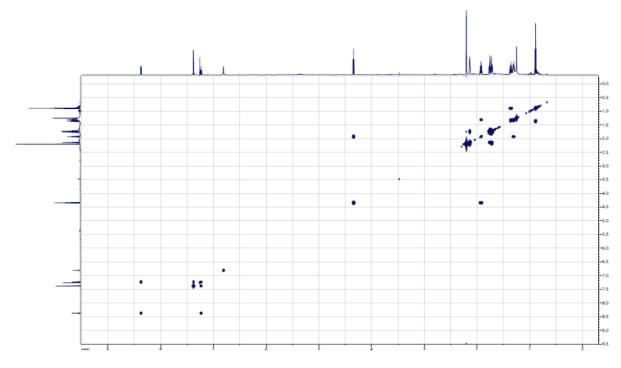


Fonte: Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

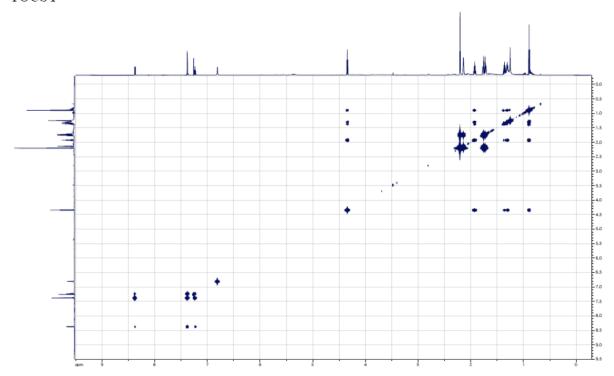
Di seguito viene riportata la caratterizzazione NMR della molecola APINACA (AKB48):



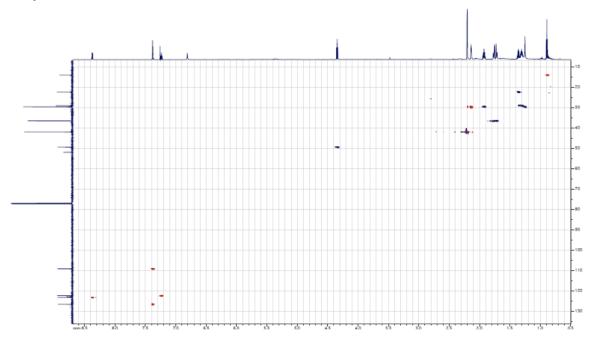


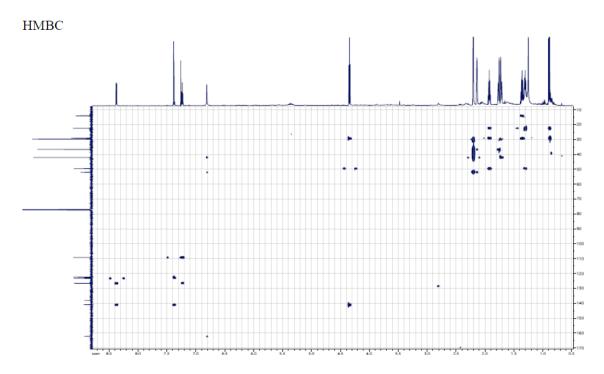


TOCSY



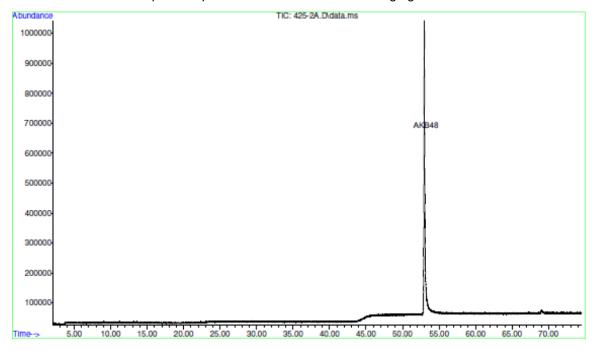


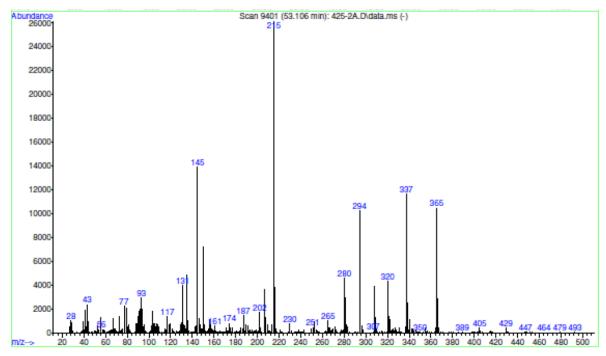




atom	¹ H δ (ppm)	¹³ C δ (ppm)
1	-	162.2
2'	-	-
3'	-	138.1
3'a	-	122.9
4'	8.37	123.3
5'	7.23	122.4
6'	7.38	126.7
7'	7.37	109.2
7'a	-	141.0
1''	4.34 2H	49.5
2" 3"	1.93 2H	29.6
3"	1.31 2H	29.1
4''	1.36 2H	22.4
4'' 5''	0.89 3H	14.1
1''' 2'''	-	52.2
2'''	2.20 2H	42.0
3***	2.13	29.7
4'''	1.72; 1.76	36.6
5'''	2.13	29.7
6'''	1.72; 1.76	36.6
7'''	2.13	29.7
8'''	2.20 2H	42.0
9***	2.20 2H	42.0
10'''	1.72; 1.76	36.6
NH	6.81	

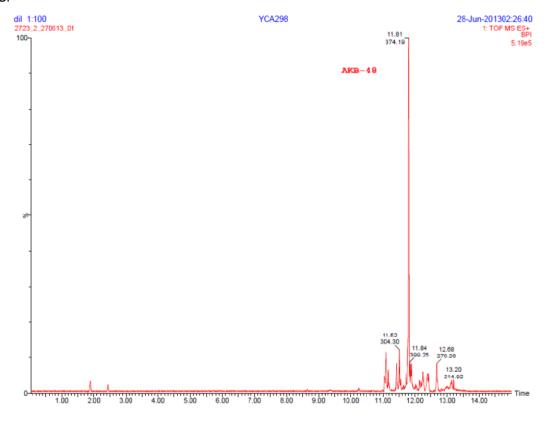
Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola APINACA, ottenuti mediante GC-MS e riscontrata in campioni sequestrati dalle autorità in Italia a giugno 2013:

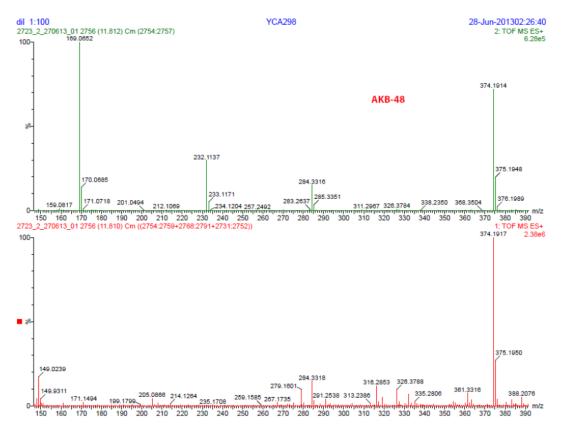




Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma

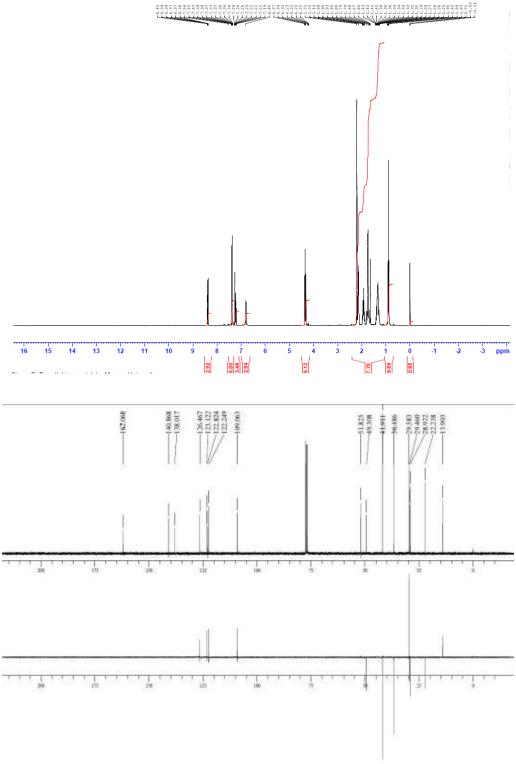
Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola APINACA, ottenuti mediante LC-MS:



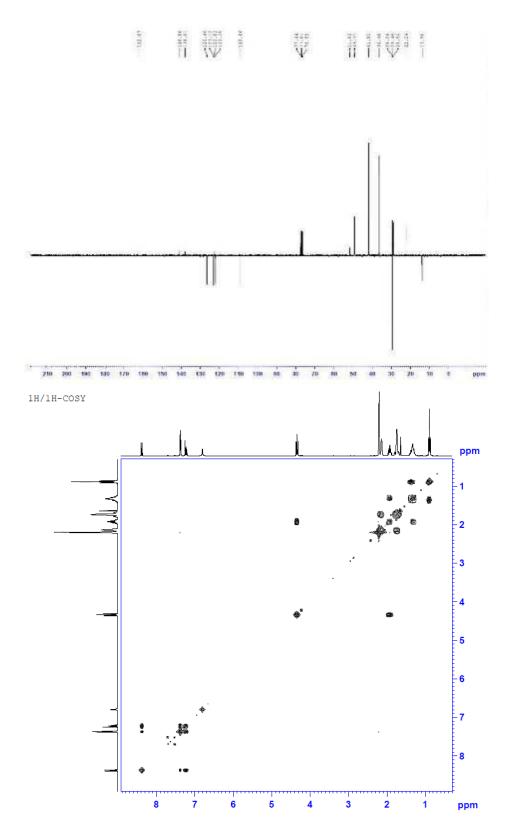


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma

Di seguito si riporta un'altra caratterizzazione NMR della molecola Apinaca, ripostata in letteratura:

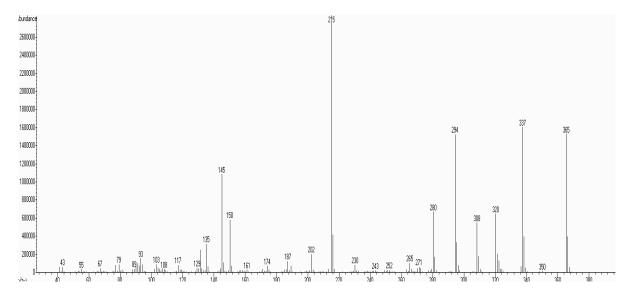


Fonte: Simon D. Brandt, Liverpool John Moores University and Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey attraverso EMCDDA, EDND database, Apinaca, 2013.



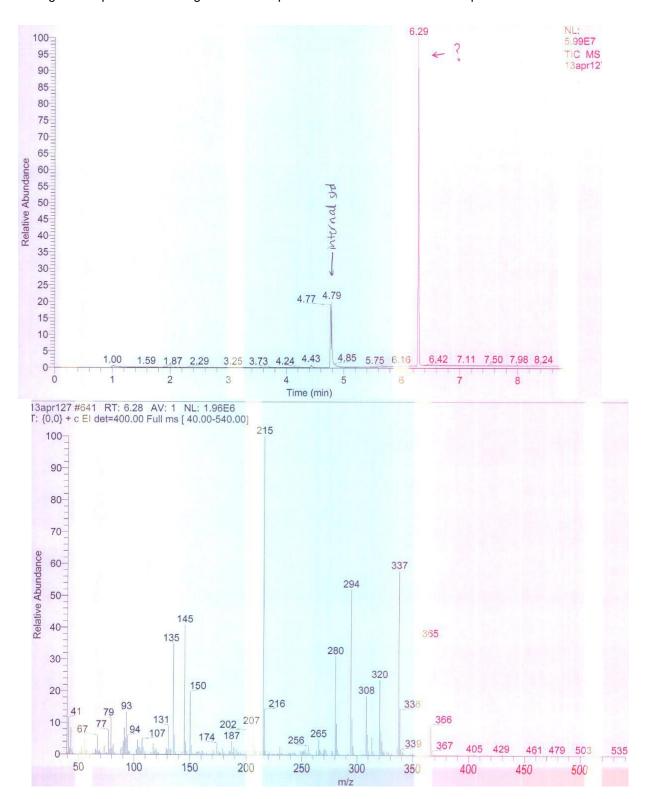
Fonte: Simon D. Brandt, Liverpool John Moores University and Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey attraverso EMCDDA, EDND database, Apinaca, 2013.

Di seguito si riporta lo spettro di massa di un campione etichettato come "White Widow" nel quale è stata identificata la molecola Apinaca:



Fonte: Scottish Police Services Authority (SPSA) Forensic Services and the Scottish Crime and Drug Enforcement Agency (SCDEA).

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola Apinaca:



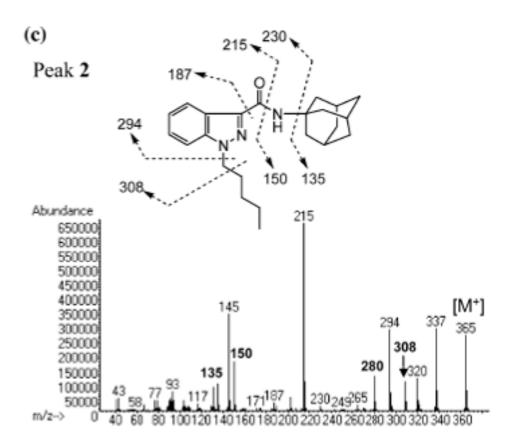
Fonte: Scottish Police Services Authority (SPSA) Forensic Services and the Scottish Crime and Drug Enforcement Agency (SCDEA).

Un articolo di letteratura descrive la caratterizzazione analitica dei due cannabinoidi sintetici N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indolo-3-carbossammide (denominato APICA) e l'N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazol-3-carbossammide (denominato APINACA), identificati quali "designer drugs" in prodotti vegetali

venduti in Giappone. L'identificazione si è basata sull'uso della cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS), della gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS), della spettrometria di massa ad alta risoluzione e della risonanza magnetica nucleare (NMR). Di seguito vengono riportati alcuni dei dati analitici descritti. Sebbene molti dei cannabinoidi sintetici rilevati in prodotti vegetali, come il JWH-018, sono di tipo 3-carbonil indolico, le due molecole rappresentano un nuovo tipo di cannabinoide sintetico, aventi una funzione ammidica legata ad un gruppo adamantile; inoltre l'apinaca presenta lo scheletro indazolico al posto dell'indolo. Al momento non sono disponibili informazioni biologiche, chimiche e sintetiche sulle due nuove molecole.

Nahoko Uchiyama, Maiko Kawamura, Ruri Kikura-Hanajiri, Yukihiro Goda (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. Forensic Toxicology, doi:10.1007/s11419-012-0136-7.

Di seguito si riporta lo spettro di massa (EI) ottenuto in GCMS per la molecola Apinaca e le possibili frammentazioni di massa:



Nahoko Uchiyama, Maiko Kawamura, Ruri Kikura-Hanajiri, Yukihiro Goda (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. Forensic Toxicology, doi:10.1007/s11419-012-0136-7.

Di seguito si riportano i dati NMR di letteratura delle molecole Apica e Apinaca:

Position	APICA (1) in pyridine-d ₅ ^a		APINACA (2) in benzene-d ₆ ^{a,b}			
	¹³ C	¹H	HMBC ^c	¹³ C	¹H	HMBC ^c
1	165.2	-	-	161.8	-	-
2'	130.7	8.14, 1H, s	1, 3', 3'a, 7'a, 1",		-	-
3'	112.6	_	-	139.3	-	-
3'a	127.8	_	-	123.8	-	-
4'	122.4	8.86, 1H, m	3', 3'a, 5', 6', 7'a	124.2	8.97, 1H, dd-like, <i>J</i> = 7.9, 1.0 Hz	3', 3'a, 5', 6', 7'a
5'	121.3	7.36, 1H, td, J = 6.9, 1.4 Hz, overlapped	3'a, 7'	122.5	7.07, 1H, td, J = 7.9, 1.0 Hz, overlapped	3'a, 6', 7'
6'	122.6	7.34, 1H, td, <i>J</i> = 6.9, 1.4 Hz, overlapped	4', 7', 7'a	126.6	7.10, 1H, td, $J = 7.9$, 1.0 Hz, overlapped	4′, 5′, 7′a
7'	110.5	7.48, 1H, dd-like, J = 6.9, 1.4 Hz	3'a, 5', 6'	109.1	6.95, 1H, dd, $J = 7.9$, 1.0 Hz	3'a, 5'
7'a	137.1	_	-	141.3	-	-
1"	46.5	3.92, 2H, t, J = 7.2 Hz	2', 7'a, 2", 3"	49.1	3.87, 2H, t , $J = 7.2 \text{ Hz}$	7'a, 2", 3"
2"	29.9	1.53, 2H, quintet, $J = 7.6 \text{ Hz}$	1", 3", 4"	29.6	1.60, 2H, m, overlapped	1", 3", 4"
3"	29.0	0.99, 2H, m	2", 4", 5"	29.0	0.98, 2H, m	1", 2", 4", 5"
4^{σ}	22.4	1.05, 2H, m	2", 3", 5"	22,4	1.06, 2H, m	2", 3", 5"
5"	13.9	0.66, 3H, t, J = 7.2 Hz	3", 4"	13.9	0.71, 3H, t, $J = 7.2$ Hz	3", 4"
1""	52.0	_	-	51.7	_	-
2"'/8"'/ 9"'	42.3	2.36, 6H, brs	1'", 3"'/5"'/7"', 4"'/ 6"'/10"'	42.1	2.21, 6H, brs	1"', 3'"/5'"/7'", 4'''/ 6'"/10'"
3"'/5"'/ 7"'	30.0	1.99, 3H, brs	1′″	29.9	1.92, 3H, brs	1"', 4'"/6'"/10'"
4"'/6"'/ 10'"	36.8	1.65, 3H, brd, $J = 11.3 \text{ Hz}$	3'"/5'"/7'"	36.7	 3H, brd, J = 12.4 Hz, overlapped 	3"'/5"'/7"', 2'"/8'"/ 9'"
		1.57, 3H, brd, $J = 11.3 \text{ Hz}$	3'"/5'"/7'", 2"'/8"'/ 9'''		1.51, 3H, brd, $J = 12.4 \text{ Hz}$	3"'/5"'/7"', 2"'/8'"/ 9"'
NH	_	7.20, 1H, brs	1, 1"', 2""/8""/9""	_	6.92, 1H, brs	1, 1"", 2""/8""/9""

 $^{^{\}rm a}$ Recorded at 600 MHz ($^{\rm 1}{\rm H})$ and 150 MHz ($^{\rm 13}{\rm C}),$ respectively; data in δ ppm (J in Hz)

Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. Forensic Toxicology, doi:10.1007/s11419-012-0136-7.

In un recente articolo viene riportato che in un campione di miscele di erbe acquistato attraverso Internet in Giappone, è stata riscontrata la presenza della triptamina 4-idrossidietilica (4-OH-DET) in miscela con il cannabinoide sintetico APINACA.

Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. Forensic Sci Int. 2013 Apr 10;227(1-3):21-32. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.08.047. Epub 2012 Oct 9.

Ulteriori dati analitici sono disponibili presso il sito Forendex.

http://forendex.southernforensic.org/index.php/detail/index/1221

Informazioni da Internet

Per la molecola AKB48 presso il sito http://wiki.bluelight.ru/index.php/AKB48 viene riportato che, anche se il suo nome suggerisce una provenienza giapponese, la sigla AKB48 sembra abbia avuto origine in Tailandia. Su un forum di consumatori (Drugs-Forum), per l'assunzione attraverso il fumo o per vaporizzazione della molecola AKB48, vengono riportate dosi di consumo definite basse (1 - 2 mg), moderate (2 - 4 mg), alte (4 - 6 mg); viene inoltre riportato che non sono disponibili informazioni circa l'assunzione per via orale. Gli effetti prodotti dalla molecola vengono descritti come positivi (euforia, rilassamento, high corporeo, sensazione di gioia e benessere) e negativi (ansia, paranoia, high corporeo, secchezza della bocca, fame) (http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=AKB48; ultimo

b Recorded at 30 °C

 $^{^{\}mathrm{c}}$ J=8 or 4 Hz; the proton signal correlated with the indicated carbons

accesso 21 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile al prezzo di 68\$ per 3 grammi presso il sito Internet http://www.kimschemicals.com/index.php?productID=26 e presso altri siti (https://en.pharmachem.biz/cannabinoids/akb48.html; http://www.isomerism.org/researchchemicals/115-akb48.html; ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

La molecola APINACA (AKB48) non risulta inclusa nelle Tabelle del DPR 309/90.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Germania, Ungheria, Lituania, Slovacchia e Giappone.

EMCDDA, EDND database, Apinaca 2013.

La molecola APINACA (AKB48) è stata recentemente posta sotto controllo temporaneo negli Stati Uniti (a partire dal 16 maggio 2013).

Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cannabinoids into Schedule I. Final order. Fed Regist. 2013 May 16;78(95):28735-9. http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-05-16/pdf/2013-11593.pdf

Scheda tecnica preparata da Catia Seri¹, Claudia Rimondo¹, Marco Cavallini¹ e Giuseppe Valvo¹, supervisionata da Teodora Macchia² e Carlo Locatelli³.

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, Apinaca. 2013.
- Pub Med database.
- https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566; https://www.caymanchem.com/pdfs/11566.pdf; https://www.caymanchem.com/msdss/11566m.pdf
- http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566
- Pasquini S, De Rosa M, Pedani V, Mugnaini C, Guida F, Luongo L, De Chiaro M, Maione S, Dragoni S, Frosini M, Ligresti A, Di Marzo V, Corelli F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 4. Identification of new potent and selective ligands for the cannabinoid type 2 receptor with diverse substitution patterns and antihyperalgesic effects in mice. J Med Chem. 2011 Aug 11;54(15):5444-53. Epub 2011 Jul 6.
- Gandhi AS, Zhu M, Pang S, Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Liu HF, Huestis MA. First Characterization of AKB-48 Metabolism, a Novel Synthetic Cannabinoid, Using Human Hepatocytes and High-Resolution Mass Spectrometry. AAPS J. 2013. [Epub ahead of print]
- Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Laives.
- Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche Reparto Investigazioni Scientifiche di Roma.
- Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.
- Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".
- EMCDDA, EDND database, Apinaca, 2013, mediante Simon D. Brandt, Liverpool John Moores University e Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey.
- Scottish Police Services Authority (SPSA) Forensic Services and the Scottish Crime and Drug Enforcement Agency (SCDEA)
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-(APICA) adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide and (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. Forensic Toxicology, doi:10.1007/s11419-012-0136-7.
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic detected in cannabinoids illegal products. Forensic Sci Int. 2013 Apr 10;227(1-3):21-32. 10.1016/j.forsciint.2012.08.047. Epub 2012 Oct 9.
- http://wiki.bluelight.ru/index.php/AKB48
- http://chemicals-trade.com/64-akb48.html
- http://forendex.southernforensic.org/index.php/detail/index/1221
- Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cannabinoids into Schedule I. Final order. Fed Regist. 2013 May 16;78(95):28735-9.

¹ Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Centro di Coordinamento Operativo, Dipartimento delle Dipendenze, Azienda ULSS 20, Verona

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Coordinamento aspetti bio-tossicologici, Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento del Farmaco.

Sanità, Dipartimento del Farmaco.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Coordinamento aspetti clinico-tossicologici, Centro Antiveleni di