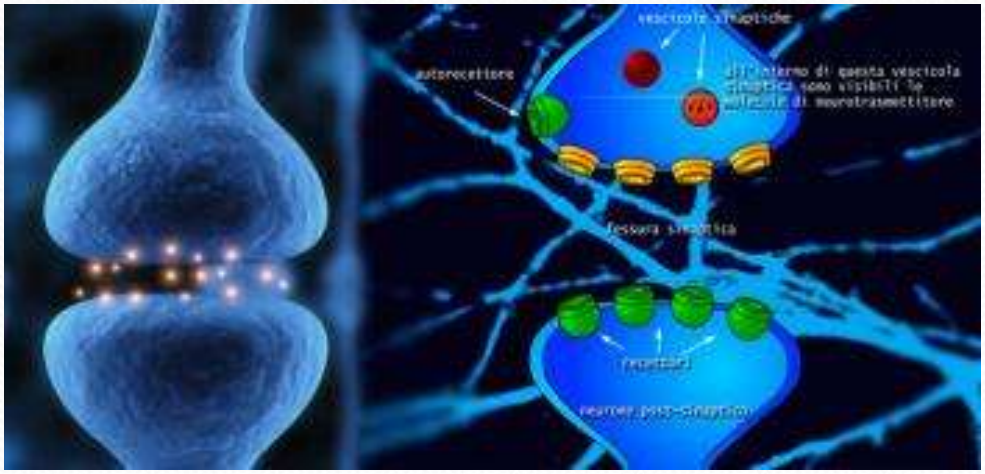
ORDINE INTERPROVINCIALE DEI CHIMICI E DEI FISICI DELLA LOMBARDIA
MILANO COMO SONDRIO VARESE LECCO LODI MONZA E BRIANZA

Oltre il fentanyl: comprendere l'uso e l'abuso degli oppioidi sintetici
30 Ottobre 2026

AGENZIA ADM

Farmacodinamica: effetto degli oppioidi sintetici sul sistema nervoso centrale





Prof.ssa Gabriella Roda
Laboratorio di Analisi Chimico-Tossicologica
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

Laboratorio di Tossicologia Forense
Dipartimento di Scienze Biomediche Chirurgiche ed Odontoiatriche

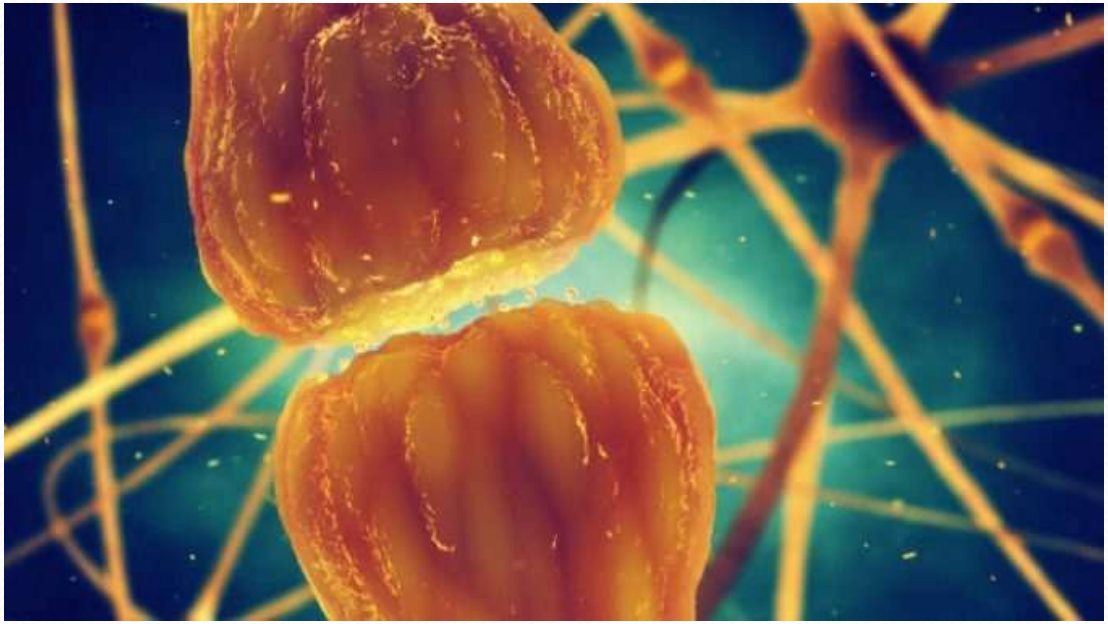
Università degli Studi di Milano

LAB. A.C.T.
LABORATORIO DI ANALISI CHIMICO TOSSICOLOGICA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Meccanismo d'azione delle droghe

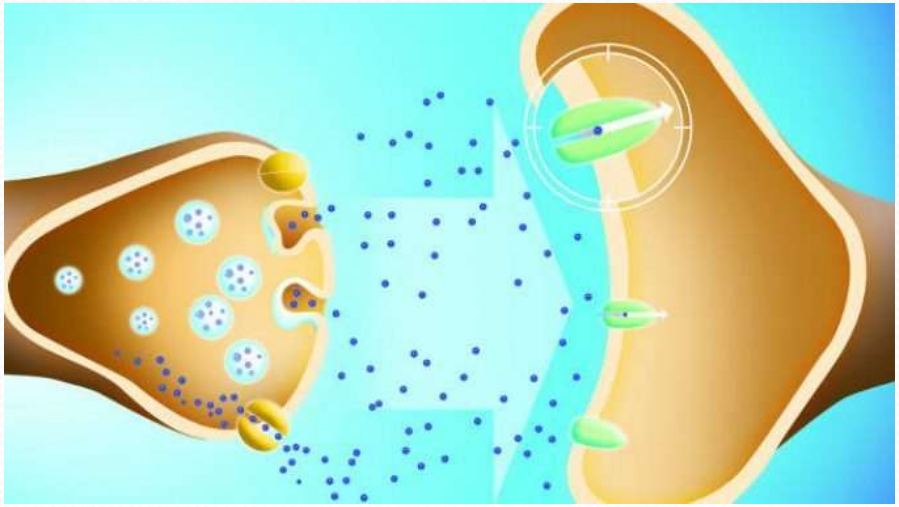
Le droghe agiscono sulla neurotrasmissione

Le informazioni viaggiano all'interno del sistema nervoso sotto forma di segnali elettrici detti impulsi nervosi, che partono dal corpo cellulare del neurone e percorrono l'assone arrivando alla terminazione nervosa. Il passaggio di tali impulsi da un neurone all'altro è possibile grazie alle sinapsi e ad alcune sostanze chimiche da esse rilasciate chiamate mediatori chimici o **neurotrasmettitori** (che trasformano l'impulso elettrico in segnale chimico).



I neurotrasmettitori

I neurotrasmettitori sono contenuti all'interno di specifiche vescicole nella membrana del neurone pre-sinaptico. Nel momento in cui l'impulso nervoso raggiunge il neurone pre-sinaptico, vengono rilasciati nella fessura sinaptica.



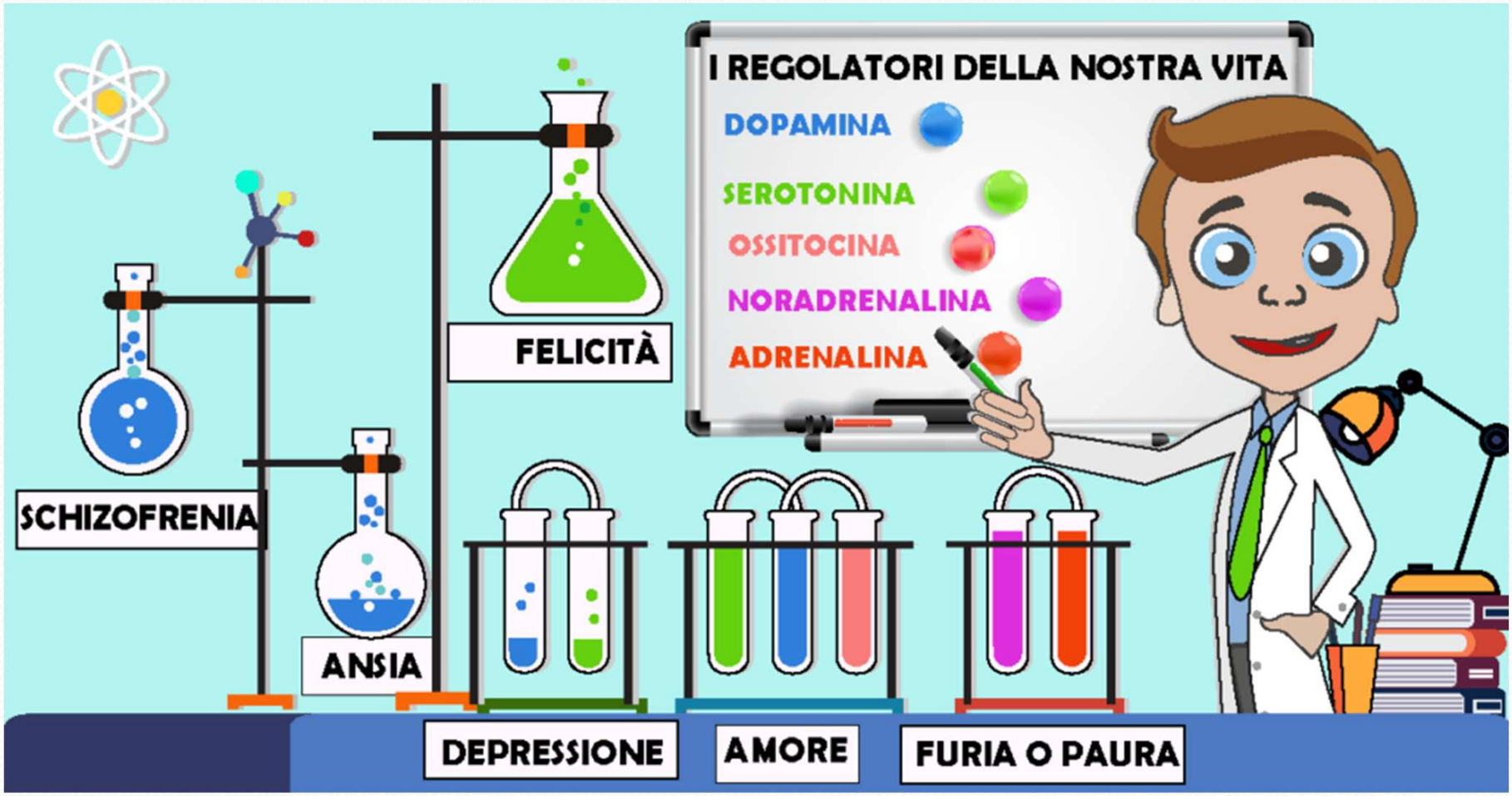
Raggiungono i recettori presenti sulla membrana post-sinaptica che vengono attivati, dando vita ad effetti specifici che variano in base alla funzione del neurone post-sinaptico.

I neurotrasmettitori attivano solo alcuni recettori, e cioè quelli con cui hanno una forte affinità, quindi ogni tipo di neurotrasmettitore ha la funzione di attivare un diverso tipo di recettore. Questo avviene perché i neurotrasmettitori sono dei composti chimici ed ogni composto chimico ha una forma e grandezza particolare che si lega perfettamente solo ai recettori con i quali combacia (chimicamente) alla perfezione.



I neurotrasmettitori

Ogni recettore presente sui neuroni viene dunque attivato da un particolare neurotrasmettitore presente all'interno del cervello (detto quindi endogeno).



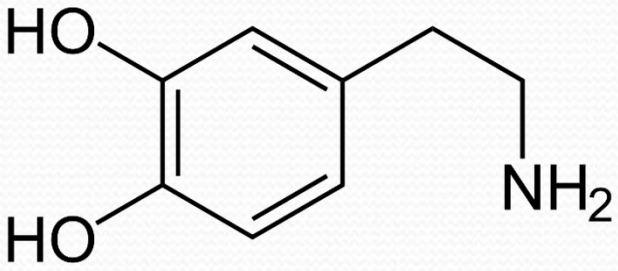
I neurotrasmettitori

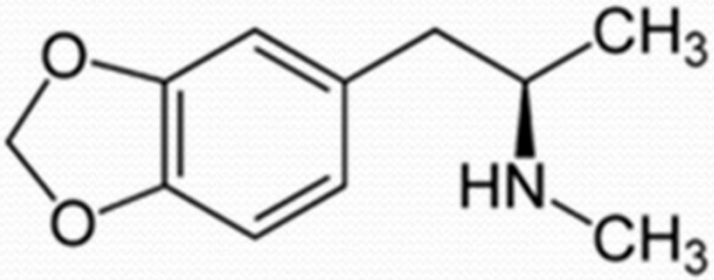
Ma cosa succede se dall'esterno viene immessa nell'organismo una sostanza chimica che può mimare il comportamento di un neurotrasmettitore come le droghe?

I recettori post-sinaptici non hanno infatti modo di sapere se le sostanze chimiche a cui si legano sono esogeni (cioè immessi dall'esterno) oppure endogeni.

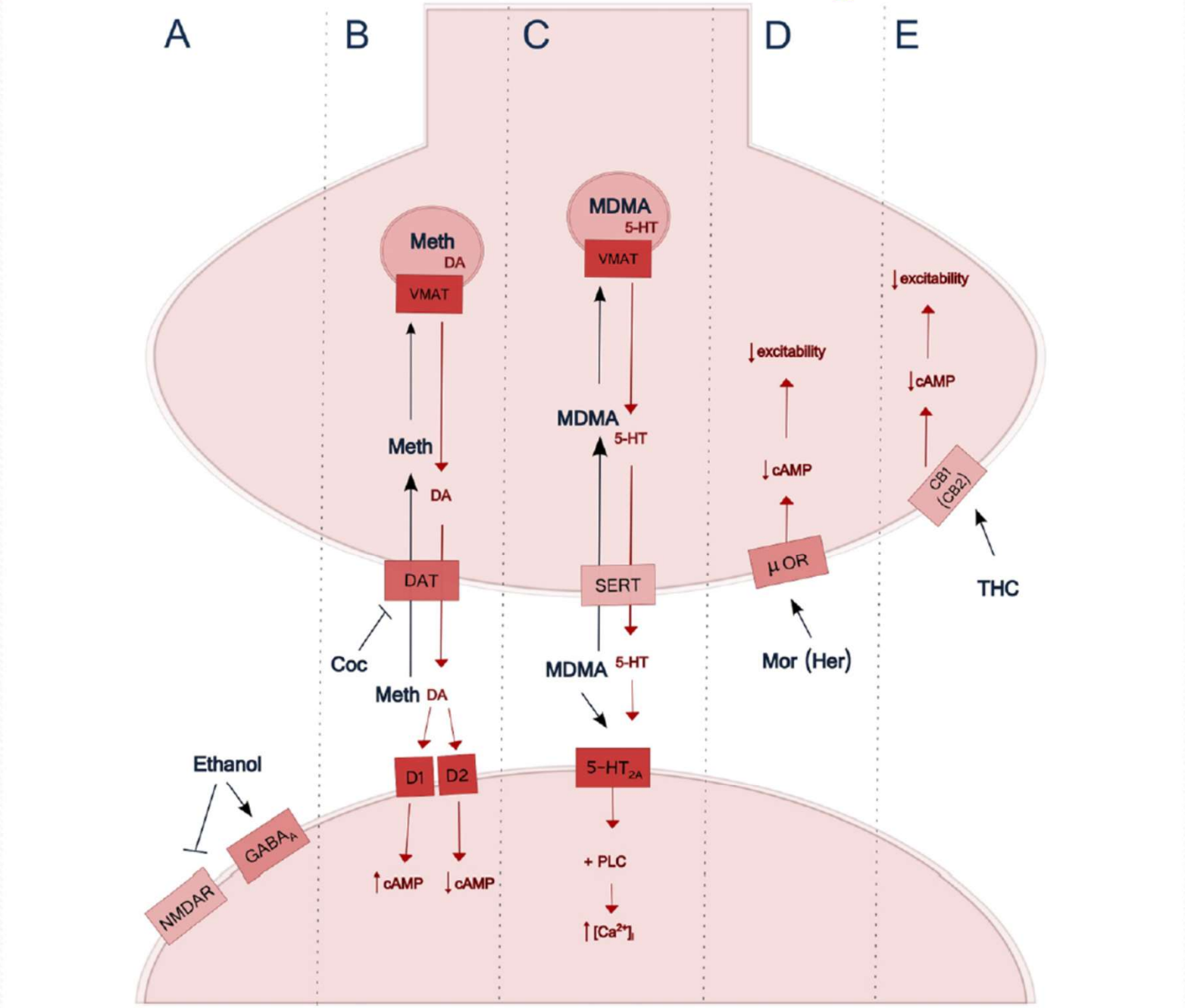
In realtà il cervello, data la sua importanza, possiede una difesa particolarmente forte (la barriera emato-encefalica) che blocca il passaggio di molte sostanze nocive.

Tuttavia le sostanze psicoattive hanno in comune la capacità di passare facilmente questa membrana lipidica (perché si sciolgono bene nei grassi), e di mimare (imitare) il comportamento dei neurotrasmettitori endogeni, attivando determinati recettori.





Effetto delle sostanze psicoattive



Effetto delle sostanze psicoattive

L'effetto neurotossico delle diverse sostanze stupefacenti non è legato alla scomparsa della stessa dall'organismo né si esaurisce dopo un breve periodo di astinenza ma è necessario un lungo periodo di non uso perché la funzionalità cerebrale possa tornare a valori di normalità.

La funzionalità cognitiva sarà maggiormente compromessa se l'uso prolungato di sostanze avviene nella fase della maturazione cerebrale.

Fino ai ventuno anni d'età circa avvengono sostanziali cambiamenti comportamentali e neurochimici cerebrali e una serie d'importanti modifiche fisiologiche in regioni del cervello coinvolte nella capacità di rinforzo di sostanze come alcol e droghe.

Si potrebbero causare danni a lungo termine anche irreversibili.

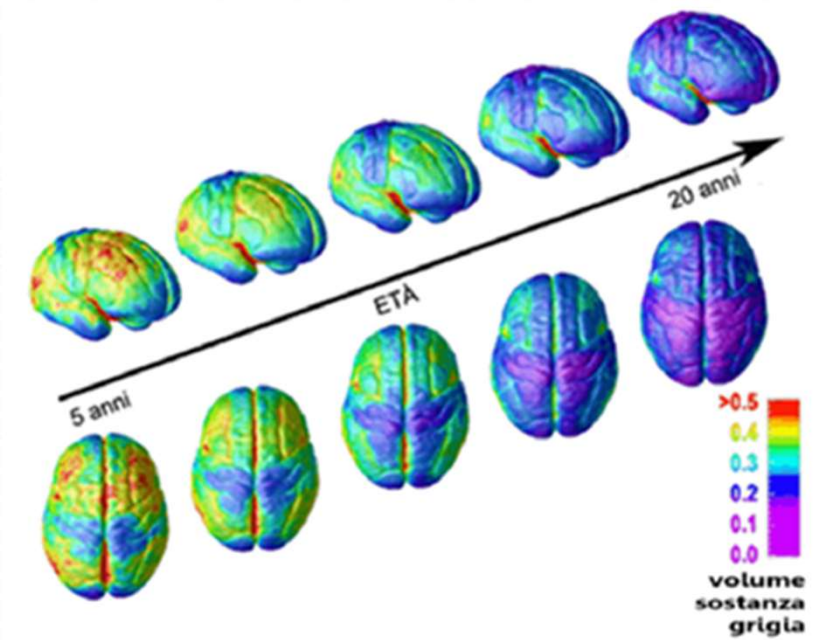
La gravità e la conseguente reversibilità delle alterazioni cerebrali a causa dell'uso di alcol e droghe dipendono da vari fattori: la durata dell'uso, la quantità di sostanza assunta, la modalità di tale assunzione, la sensibilità individuale, la compresenza di altre malattie (cerebrali, cardio-vascolari, psichiatriche, ecc.).

Effetto delle sostanze psicoattive

CONSUMO DI SOSTANZE PSICOTROPE D'ABUSO

EFFETTO NEUROPLASTICO

- Creazione di nuove reti neuronali;
- Modificazione profonda e duratura nel tempo delle strutture e delle funzioni cerebrali;



Alterazioni macro e microstrutturali a cui sono correlate alterazioni funzionali e metaboliche nel tessuto cerebrale.

Effetto delle sostanze psicoattive

Alterazioni neuroplastiche con
alterazioni funzionali e metaboliche nel tessuto cerebrale

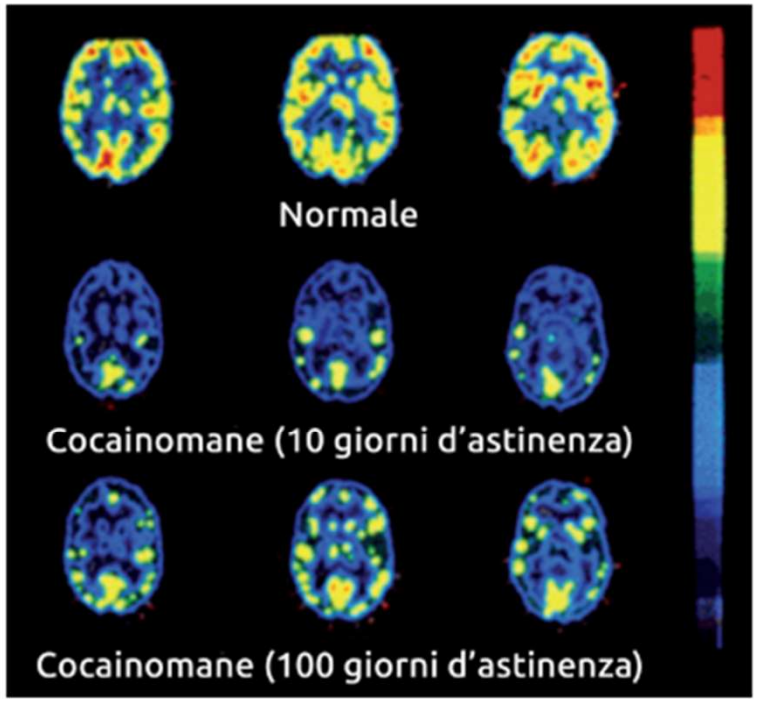
TECNICHE DI NEUROIMMAGINE

- **Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)**
- **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)**
- **Tomografia a emissione di positroni (PET)**
- **Tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT)**



- Dimostrazione scientifica degli effetti nocivi, anche permanenti, provocati dall'uso di sostanze sullo sviluppo e sul funzionamento delle funzioni cerebrali;
- Possibilità di visualizzare la sede e l'estensione del danno cerebrale, l'impatto che le sostanze hanno sui processi mentali e la distribuzione delle sostanze e la loro cinetica.

Effetto delle sostanze psicoattive

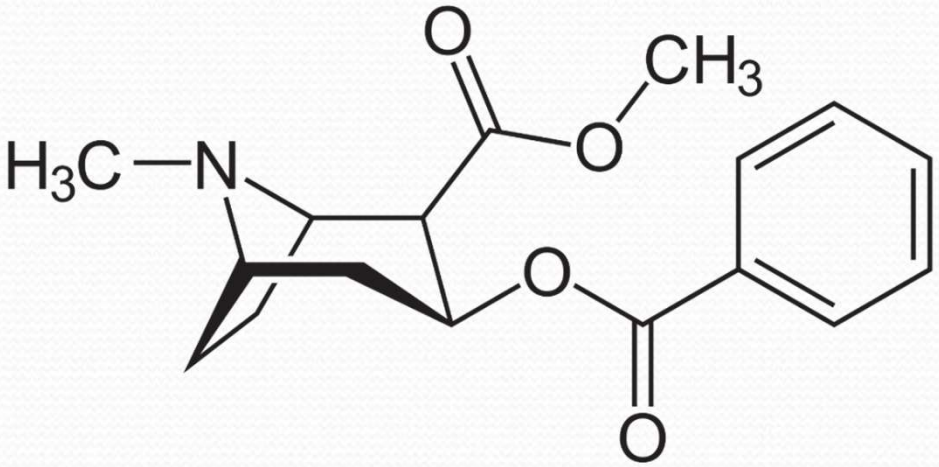


Si è scoperto che l'inibizione del reuptake di dopamina induce cambiamenti duraturi che vanno ben oltre la permanenza della sostanza nello spazio intersinaptico. Di conseguenza i comportamenti legati all'effetto degli stimolanti persistono molto oltre l'assunzione della dose

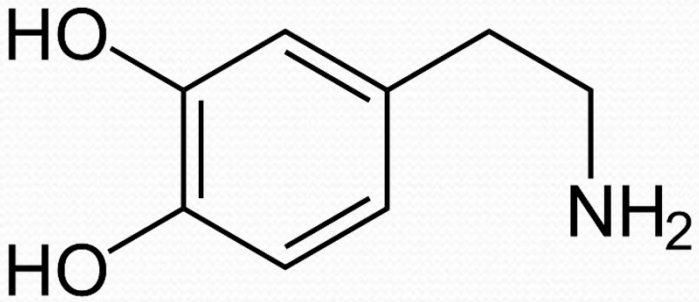
Una singola dose di cocaina può essere sufficiente a produrre cambiamenti duraturi a livello sinaptico

Gli adolescenti sono più inclini a sviluppare dipendenza da cocaina e stimolanti rispetto agli adulti, sono più sensibili alle basse dosi e mostrano un'attivazione neuronale più marcata

Cocaina



Sostanza stimolante, agisce sulla neurotrasmissione dopaminergica, aumentando i livelli di dopamina nello spazio intersinaptico, con conseguente aumento della risposta neuronale post-sinaptica

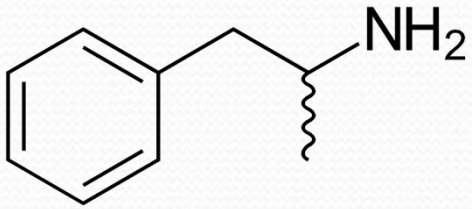


DOPAMINA

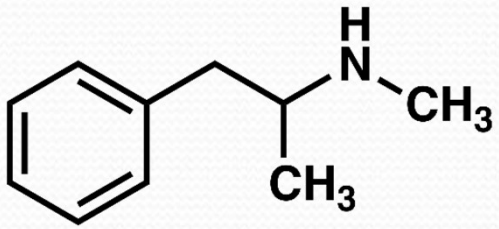
neurotrasmettitore endogeno responsabile della sensazione di benessere e gratificazione

Si registra un significativo aumento del quantitativo di principio attivo anche nei campioni analizzati di cocaina base (crack) che dal 2017 al 2023 sale di 30 punti percentuali (dal 57% all'87%). A fronte di questo incremento, si osserva anche il crescente impatto che cocaina e crack producono sui sistemi di cura e assistenza.

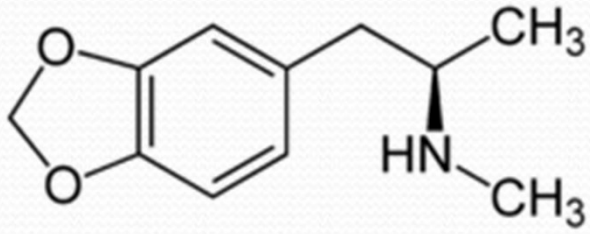
Amfetamine



amfetamina



metamfetamina (METH)



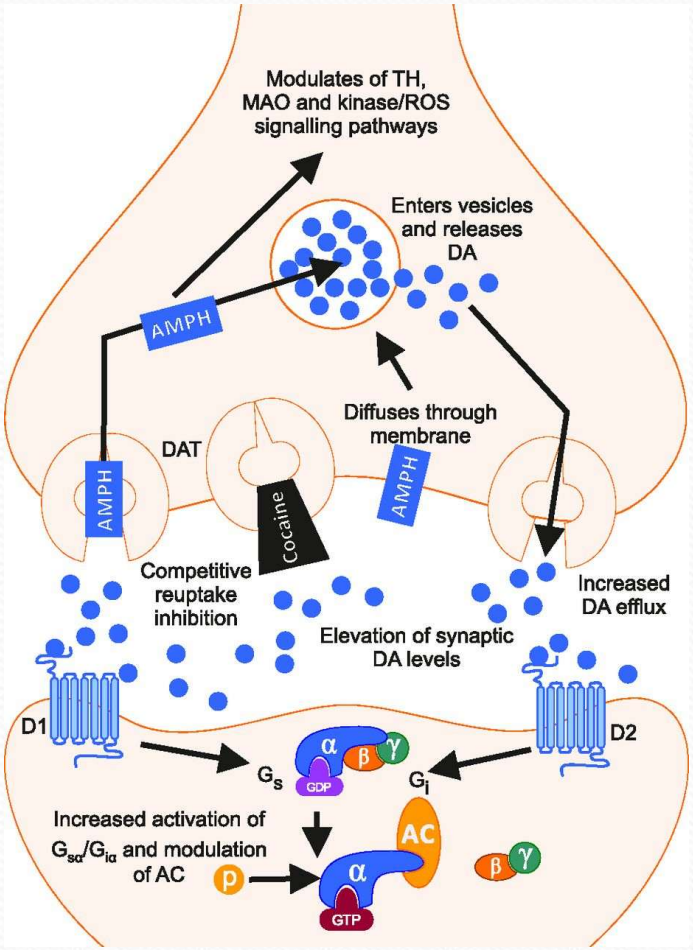
3,4-metilenediossimetamfetamina (MDMA, ecstasy)

Le amfetamine sono una classe di sostanze con potenti effetti stimolanti dovuti ad una alterazione della neurotrasmissione dopaminergica.

Sono utilizzate per il trattamento della sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)

Numerosi studi dimostrano che sono neurotossiche fino a diventare letali ad alte dosi, oltre a causare dipendenza

Effetto delle droghe stimolanti sulla neurotrasmissione dopaminergica



La cocaina blocca il trasportatore della dopamina (DAT) e determina un aumento della dopamina stessa a livello intersinaptico a causa dell'inibizione della ricaptazione

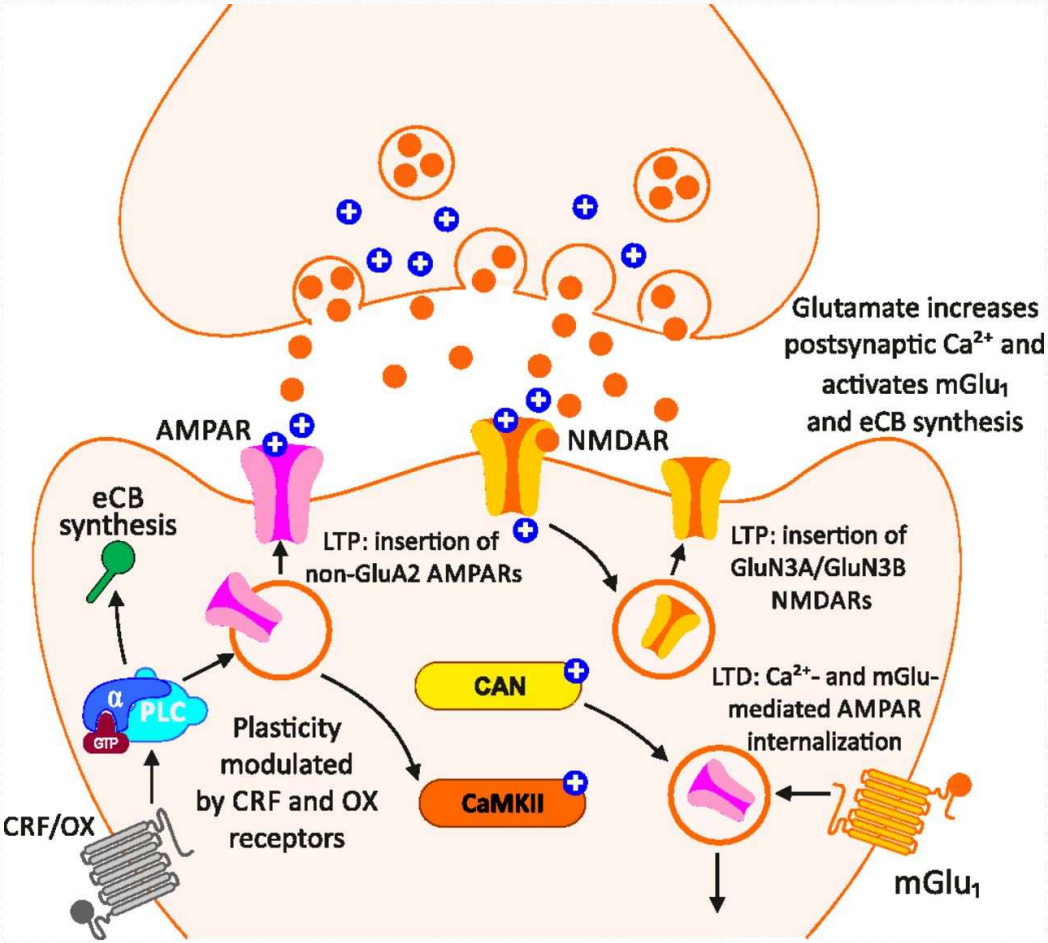
Le amfetamine vengono ricaptate da DAT al posto della dopamina con conseguente aumento dei suoi livelli intersinaptici. Essendo basi deboli lipofiliche diffondono attraverso la membrana cellulare ed entrano nelle vescicole di accumulo della dopamina causandone il rilascio

Esa R. Korpi et al. Pharmacol Rev 2015;67:872-1004

ASPET | PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2015 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

Effetto delle droghe stimolanti sulla neurotrasmissione glutammatergica



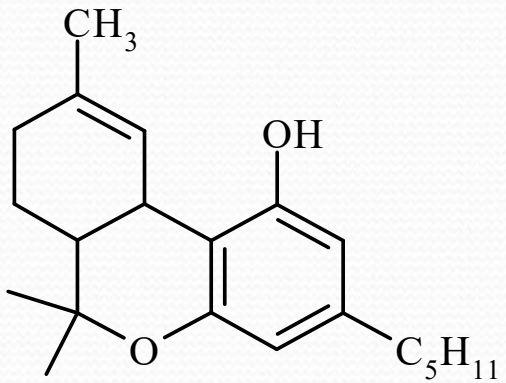
Le sostanze stimolanti alterano anche la trasmissione nervosa glutammatergica, che svolge un ruolo prioritario nella risposta cognitiva ed emozionale agli stimoli ansiogeni

Esa R. Korpi et al. Pharmacol Rev 2015;67:872-1004

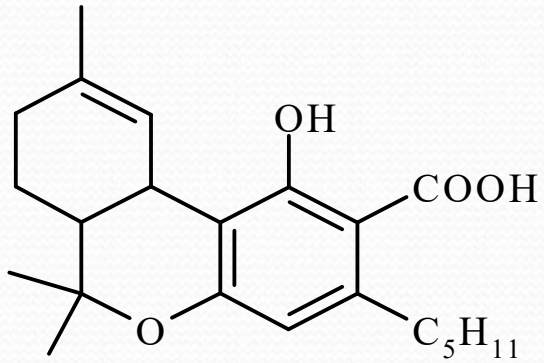
ASPET | PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2015 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

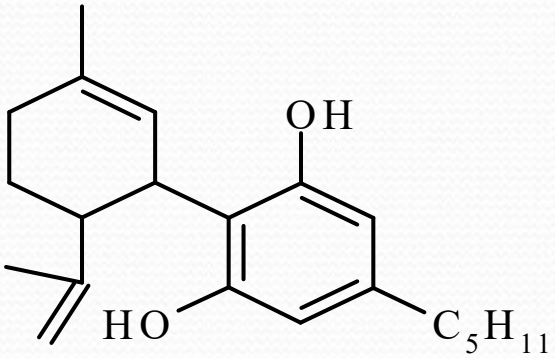
Cannabinoidi



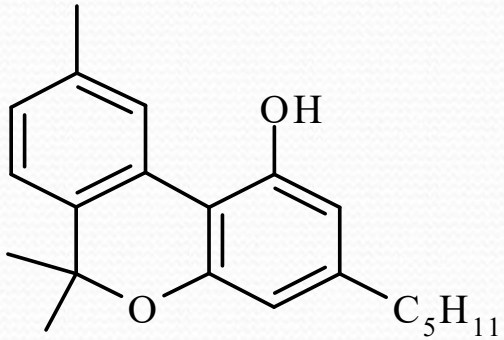
Δ^9 –THC



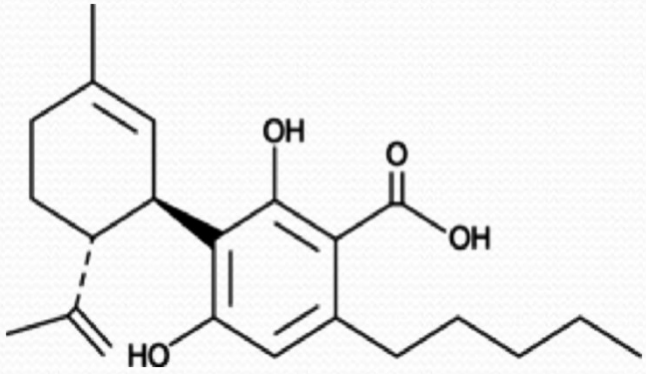
ACIDO TETRAIDROCANNABINOICO (THCA)



CANNABIDIOLO (CBD)



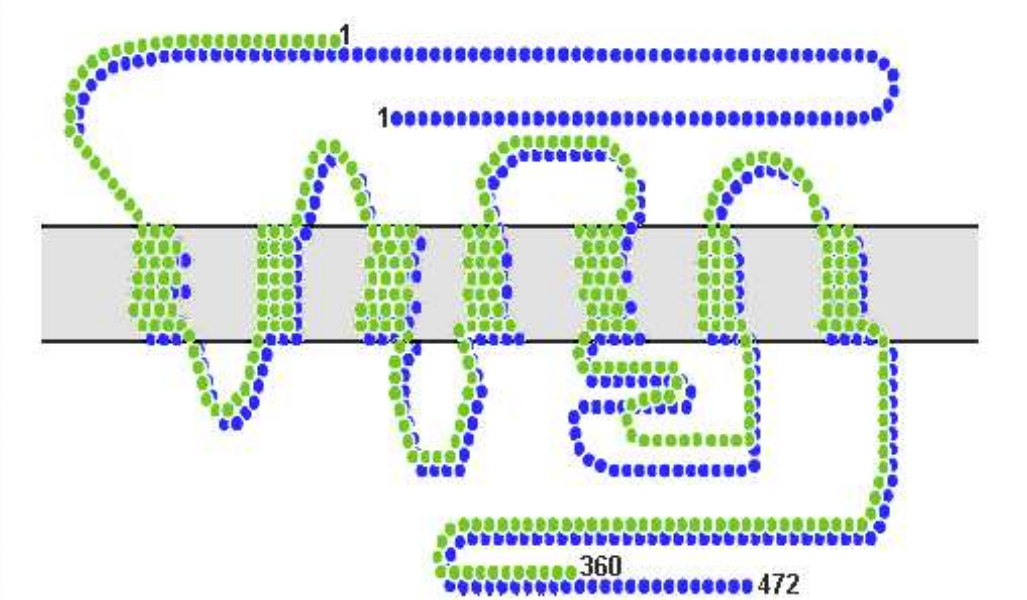
CANNABINOLO (CBN)



ACIDO CANNABIDIOLICO (CBDA)

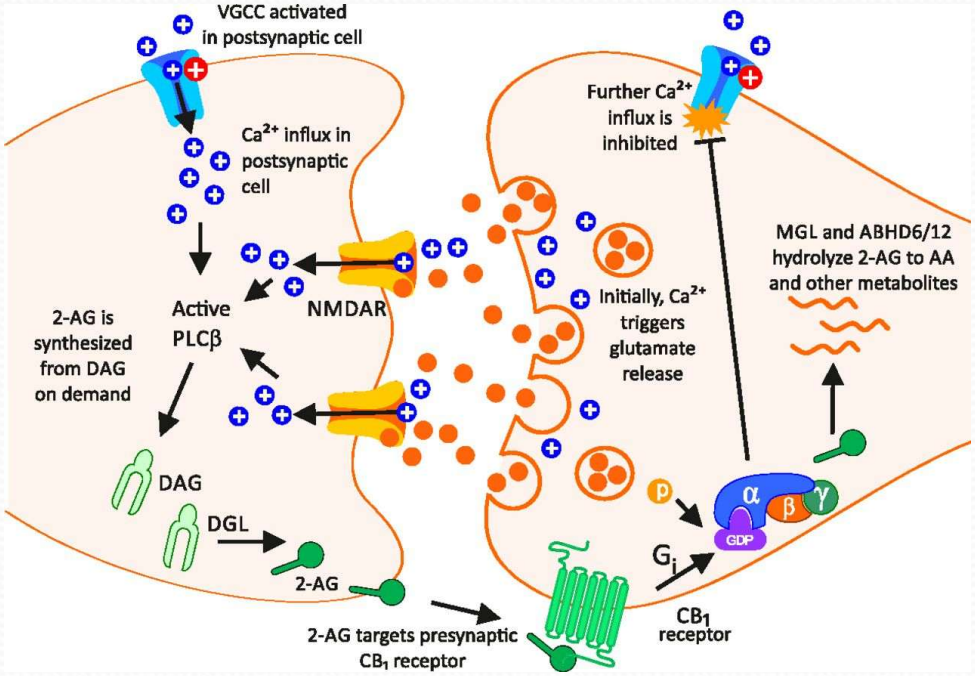
Meccanismo d'azione dei cannabinoidi

Attraverso l'utilizzo di cannabinoidi marcati è stata evidenziata nel SNC dei recettori specifici, appartenenti alla famiglia dei recettori a sette segmenti transmembrana accoppiati alle proteine G.
Attualmente sono stati caratterizzati due tipi di recettori con cui interagiscono sia il THC sia i suoi derivati sintetici: il recettore CB_1, prevalentemente espresso nel sistema nervoso e in alcuni tessuti periferici, e il recettore CB_2 ritrovato in alcune cellule del sistema immunitario.



Struttura dei recettori CB1 e CB2

Sistema endocannabinoide



Esa R. Korpi et al. Pharmacol Rev 2015;67:872-1004

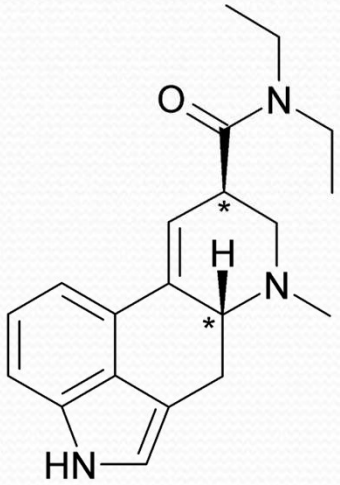
La Cannabis è considerata una droga poco tossica, ma poichè il sistema endocannabinoide è implicato in molte funzioni legate allo sviluppo del cervello e della plasticità sinaptica l'uso di cannabinoidi può avere conseguenze a lungo termine nella struttura e nelle funzioni del sistema nervoso centrale

In particolare l'utilizzo di Cannabis durante l'adolescenza può indurre psicosi e cambiamenti nelle funzioni cognitive e nei comportamenti emotivi

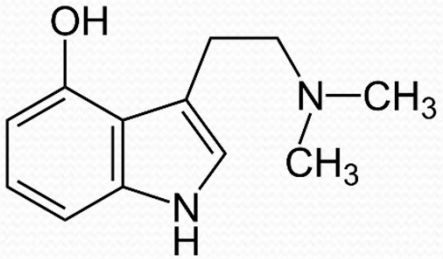
ASPET | PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2015 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

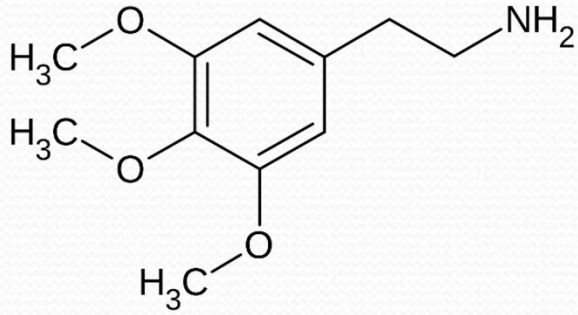
Allucinogeni



LSD

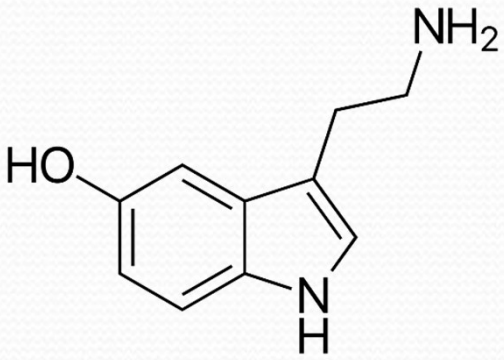


psilocina



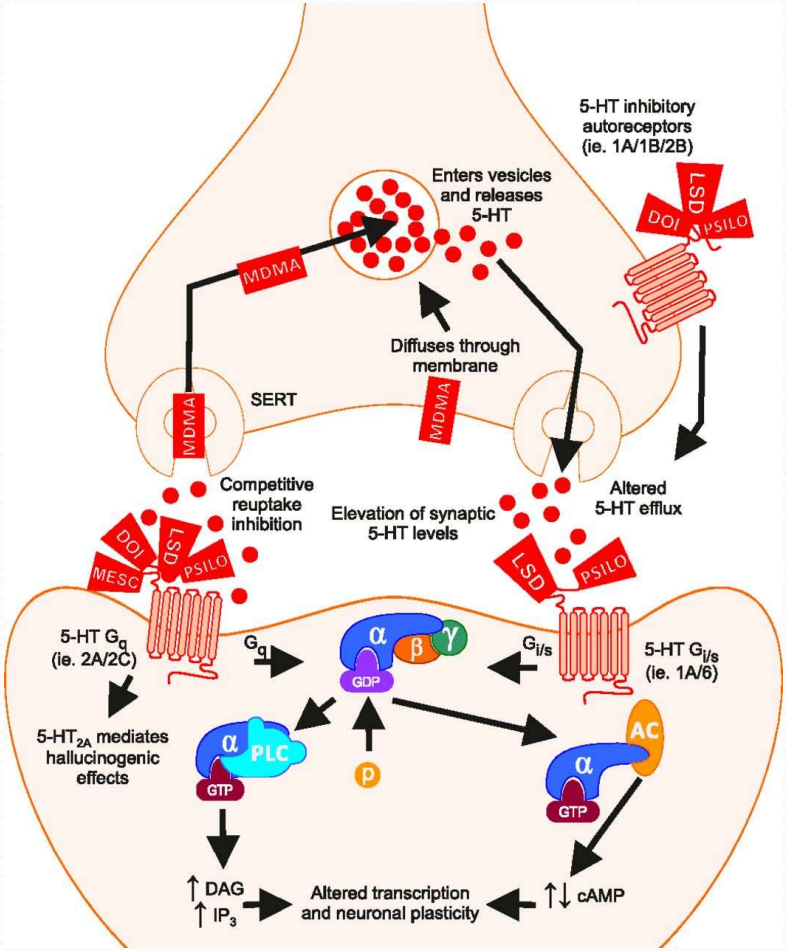
mescalina

Gli allucinogeni mostrano elevate affinità per i recettori della serotonina 5-HT_2



Nel sistema nervoso centrale, la **serotonina** svolge numerose funzioni che vanno dalla regolazione del tono dell'umore, del sonno, della temperatura corporea, della sessualità, all'empatia, funzioni cognitive, creatività e appetito.

Effetti degli allucinogeni sui recettori della serotonina



L'attivazione del recettore HT_{2A} produce allucinazioni mediante una serie di cambiamenti funzionali dovuti ad una desincronizzazione corticale.

Inoltre l'attivazione di questo recettore media molteplici cambiamenti nell'espressione genica, nella regolazione recettoriale e nella morfologia sinaptica associate ad effetti persistenti sulle percezioni sensoriali, sull'umore e sull'ansia

Esa R. Korpi et al. Pharmacol Rev 2015;67:872-1004

Copyright © 2015 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

N P S
Nuove Sostanze Psicoattive

Il consumo di NPS, in crescita da dopo la pandemia, interessa prevalentemente i giovani, più esposti a questo particolare mercato. Nel 2023 160mila studenti tra i 15 e i 19 anni riferiscono di aver consumato almeno una NPS nel corso dell'anno, pari al 6,4% della popolazione studentesca

Le NPS più consumate dai ragazzi nel corso dell'ultimo anno sono cannabinoidi sintetici (4,6%), ketamina (1,3%), oppioidi sintetici (1,3%), catinoni (0,8%) e Salvia Divinorum (0,5%).

Nel 2023, le prevalenze mantengono il trend in crescita osservato dopo la pandemia. Pur rimanendo, ad eccezione dei cannabinoidi sintetici, un segmento di mercato di dimensioni piuttosto contenute, in base agli indicatori se ne teme una continua crescita nel corso dei prossimi anni, con un impatto difficilmente calcolabile sul piano della salute pubblica.

- **CANNABINOIDI SINTETICI**
- **CATINONI SINTETICI**
- **FENETILAMINE**
- **TRIPTAMINE**
- **KETAMINA E ANALOGHI**
- **PIPERAZINE**
- **AZEPANE-LIKE**
- **PCP-LIKE**
- **FENTANILI**
- **NITAZENI**
- **ORFINE**

CANNABINOIDI SINTETICI

- I cannabinoidi sintetici agiscono sui recettori cannabinoidi presenti nel cervello producendo effetti psicotropi analoghi a quelli prodotti dalla Cannabis.
- La loro potenza, pur variando notevolmente da molecola a molecola, risulta essere anche 4 volte superiore rispetto al THC.



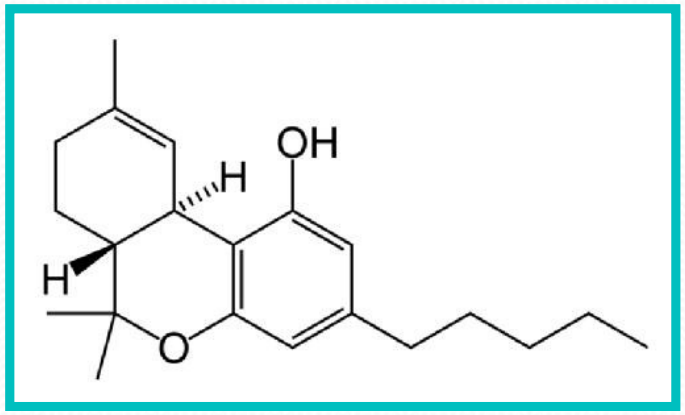


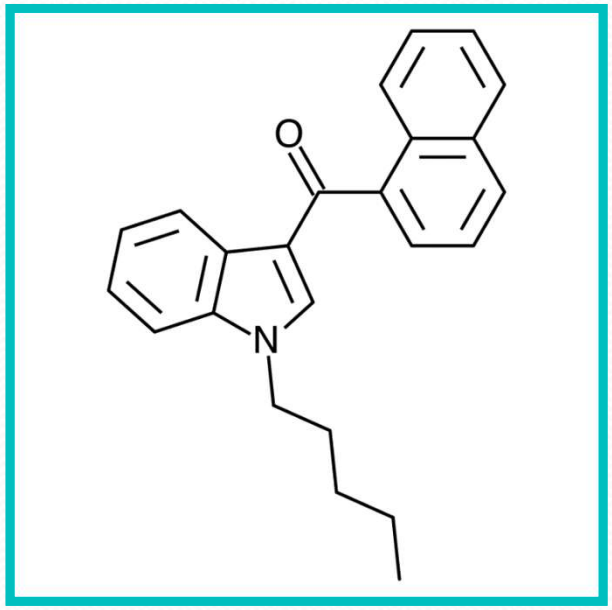
PSICOSI

DIPENDENZA PSICHICA

TOLERANCE

CANNABINOIDI SINTETICI





EFFETTI

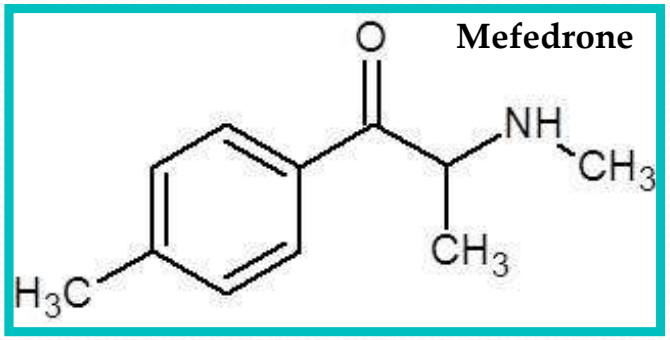
• Agonisti recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2(recettori accoppiati a prot. G);

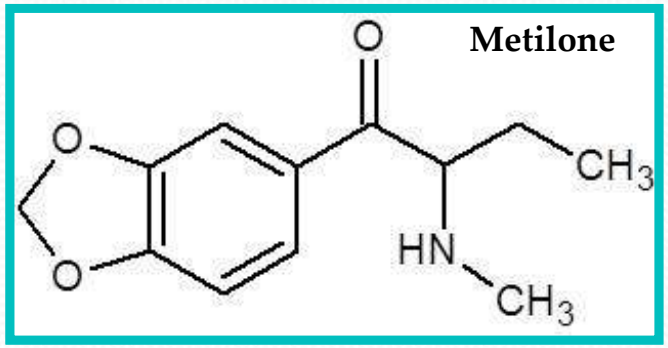
• inibizione presinaptica del rilascio di neurotrasmettitori (dopamina, glutammato) e inibizione del reuptake;

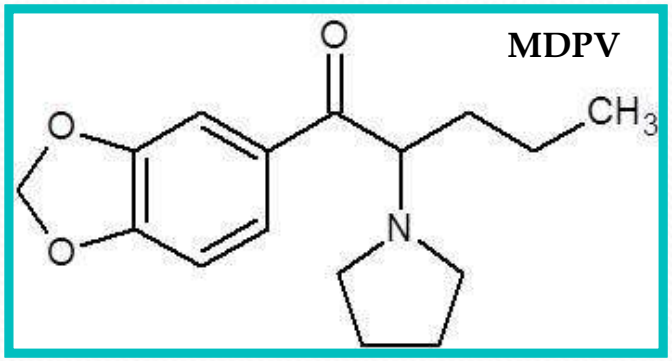
• effetti tipici dei cannabinoidi tradizionali: euforia, rilassamento, percezione spazio-temporale alterata; alterazioni uditive, olfattive e visive, ansia, disorientamento, stanchezza, stimolazione dell'appetito, iperemia congiuntivale;

• gravi effetti indesiderati: psicosi, depressione respiratoria, arresto cardiaco, nefrotossicità, iperemesi, rabdomiolisi, ipertermia, convulsioni, ischemia cerebrale.

CATINONI SINTETICI



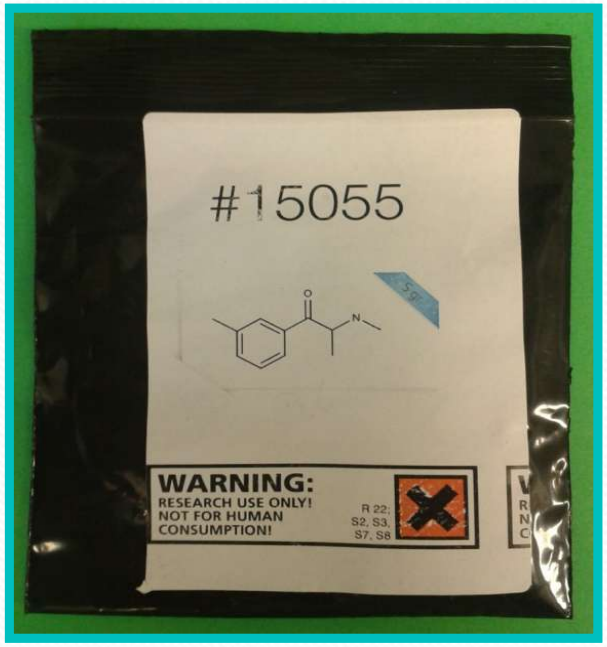




I catinoni sintetici sono analoghi strutturali del catinone e sono beta-cheto derivati delle amfetamine

«SALI DA BAGNO»

è il termine con cui si ritrovano più spesso indicati i catinoni sintetici e vengono commercializzati in compresse di vari colori/forme, in capsule, in polvere/cristalli.





CATINONI SINTETICI

I catinoni possono essere ingeriti, sniffati/fumati o assunti per via iniettiva o rettale.

La loro azione viene esercitata soprattutto sui trasportatori di Dopamina (DAT), Serotonina (SERT) e Noradrenalina (NET), aumentando i loro livelli nell'area recettoriale.

I catinoni sintetici producono effetti stimolanti simili a quelli prodotti dalle amfetamine, dall'ecstasy o della cocaina.

EFFETTI

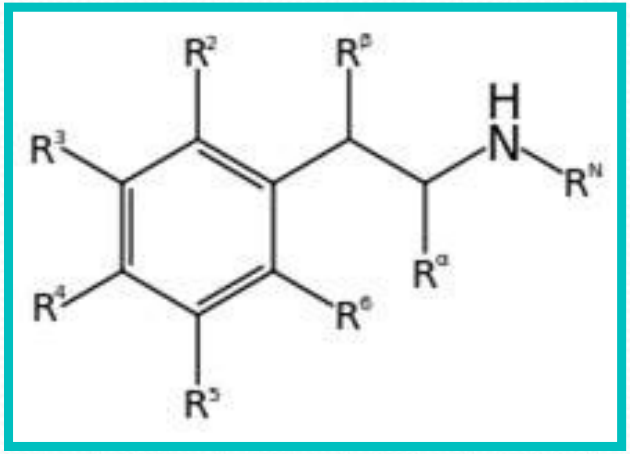
- Psicostimolanti, euforizzanti;
- Allucinogeni;
- tremori, insonnia, agitazione psicomotoria, ipertermia maligna;
- Aumentano la contrattilità miocardica, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca;

PSICOSI
DIPENDENZA PSICHICA
TOLERANCE

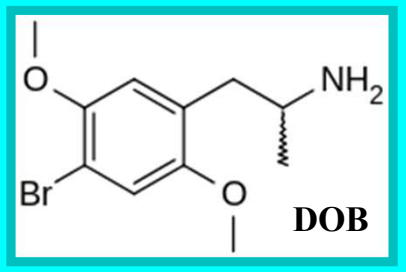
FENETILAMMINE

STUPEFACENTI CLASSICI:

- **AMFETAMINA**
- **METILAMFETAMINA**
- **MDMA**

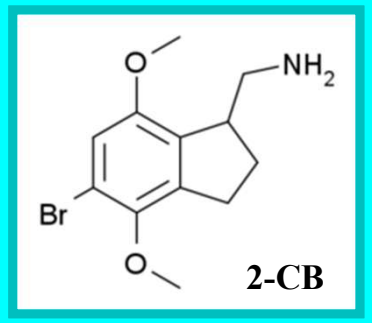


DERIVATI SERIE «D»



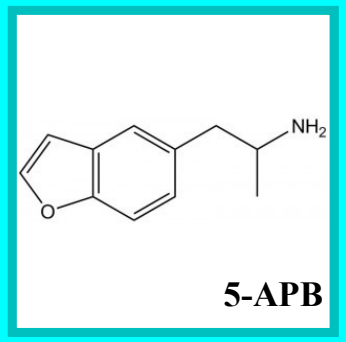
DOB

DERIVATI SERIE «C»



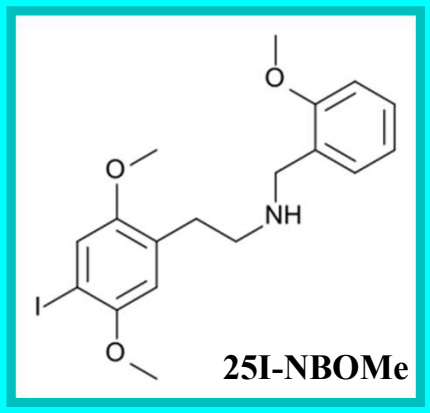
2-CB

DERIVATI BENZOFURANICI



5-APB

DERIVATI SERIE «NBOMe»



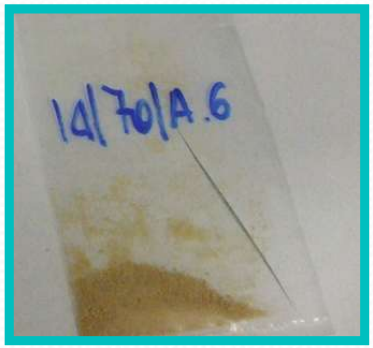
25I-NBOMe

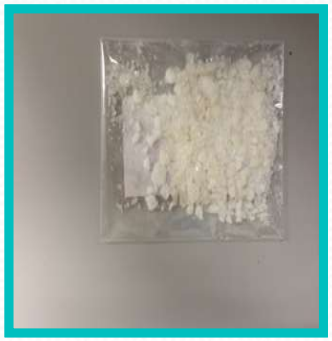
FENETILAMMINE

Le fenetilamine vengono commercializzate in compresse di vari colori/forme, in capsule, in polvere/cristalli ed anche francobolli.







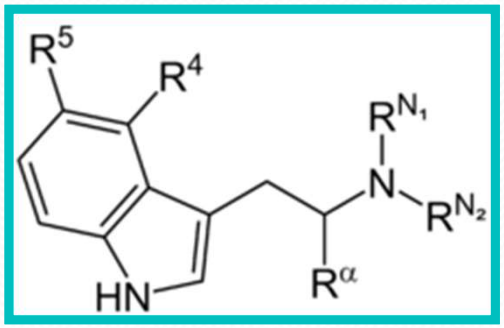


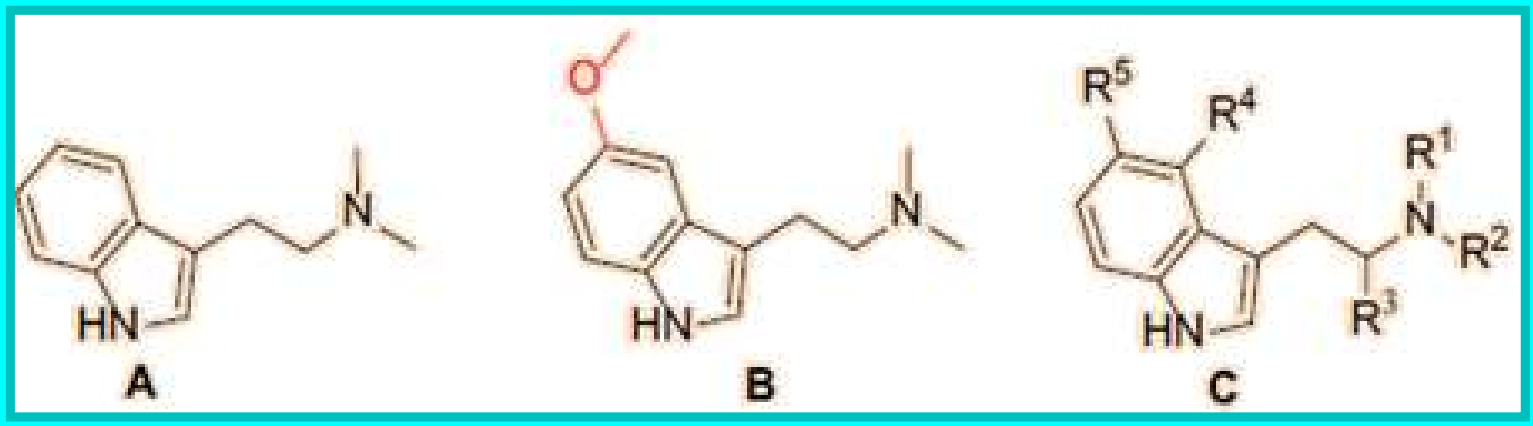
Le fenetilammine sono ingerite, sniffate o assunte per via sub-linguale e inducono effetti fortemente stimolanti e allucinogeni.





TRIPTAMINE


R5
R4
RN1
N
RN2
HN
Rα


HN
N
A
O
HN
N
B
R5
R4
R1
N
R2
HN
R3
C


get-RC
5-MEO-DALT

TRIPTAMINE

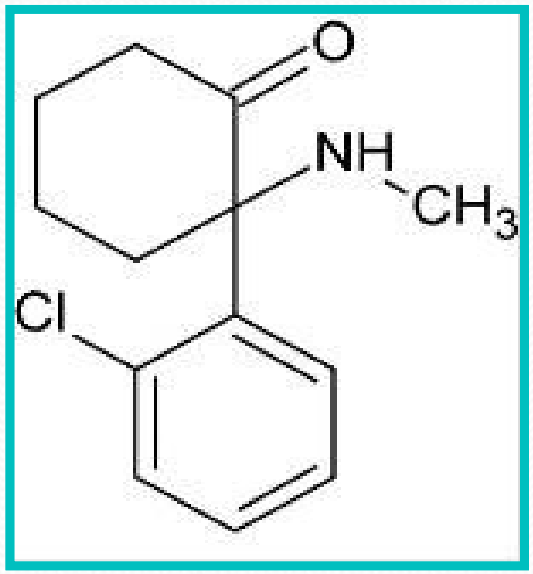
Le triptamine naturali circolano come preparazioni vegetali essiccate (ad esempio, funghi secchi), mentre le triptamine di sintesi possono trovarsi sotto forma di capsule, compresse, polveri o in forma liquida. Generalmente vengono ingerite, sniffate, fumate o iniettate. Gli effetti delle triptamine sono di tipo allucinogeno dovuti all'azione sui recettori serotoninergici.



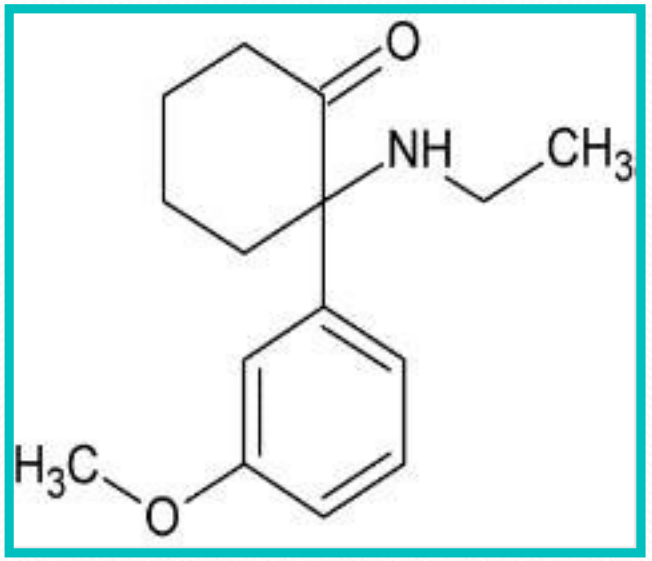




ANALOGHI DELLA KETAMINA



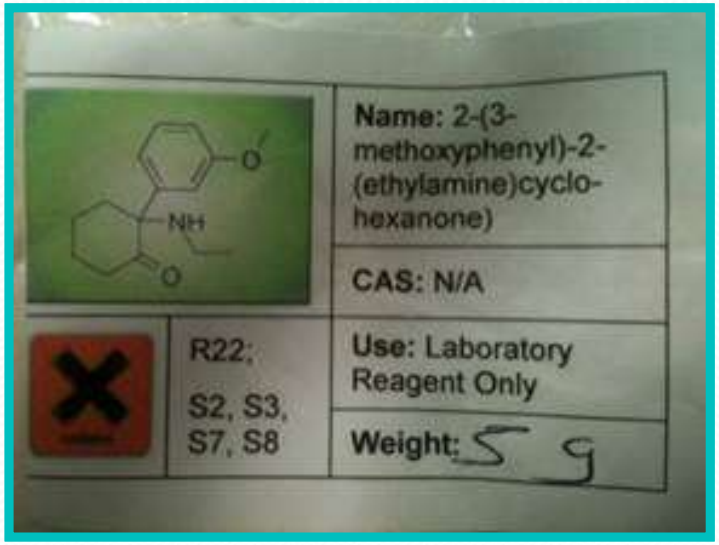
KETAMINA

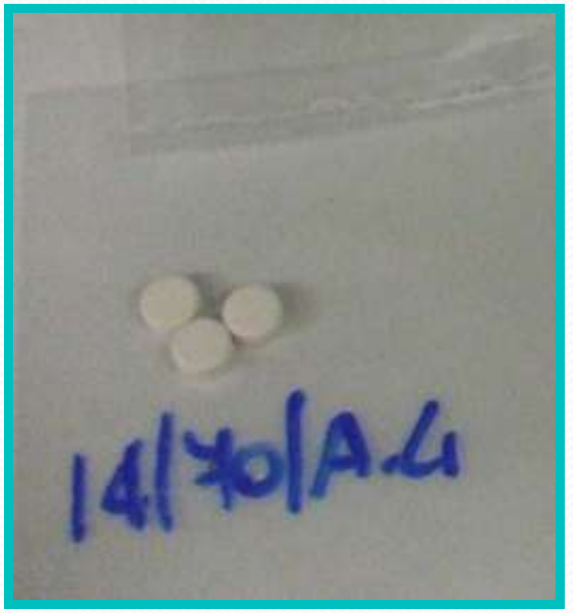


METOSSIETAMINA

ANALOGHI DELLA KETAMINA

La metossietamina, nota anche come MXE, METH-O, ‘MEXXY , viene riportato essere assunta per via orale, endovenosa, intramuscolare, rettale e nasale.





La metossietamina induce gli effetti tipici degli allucinogeni e della ketamina ossia distorsioni delle percezioni sensoriali, del tempo e dello spazio, allucinazioni, separazione dalla realtà circostante

ANALOGHI DELLA KETAMINA

EFFETTI

• Antagonisti recettore NMDA;

•interazioni con sistema colinergico e oppioide;

•inibitori del reuptake di DA, NA e 5-HT: legano i recettori D1 e D2, e il 5-HT2A;

•Percezione temporale e spaziale alterata;

•Allucinazioni;

•Effetti dissociativi;

•Intenso distacco dalla realtà;

•Delirio;

•Amnesia;

•Catatonia;

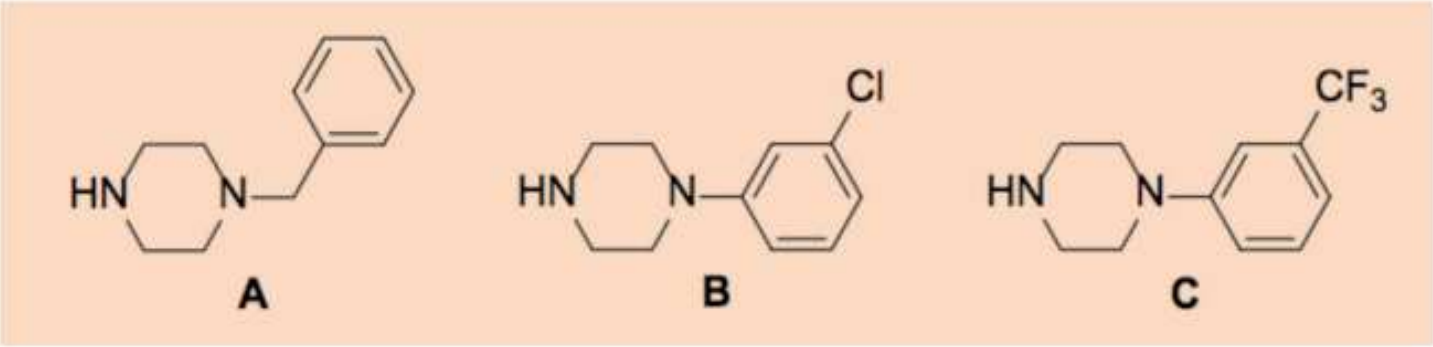
•Aumento dell'aggressività (metossietamina);

•Depressione respiratoria (ketamina);

•Aumento della pressione arteriosa, della gittata e frequenza cardiaca.

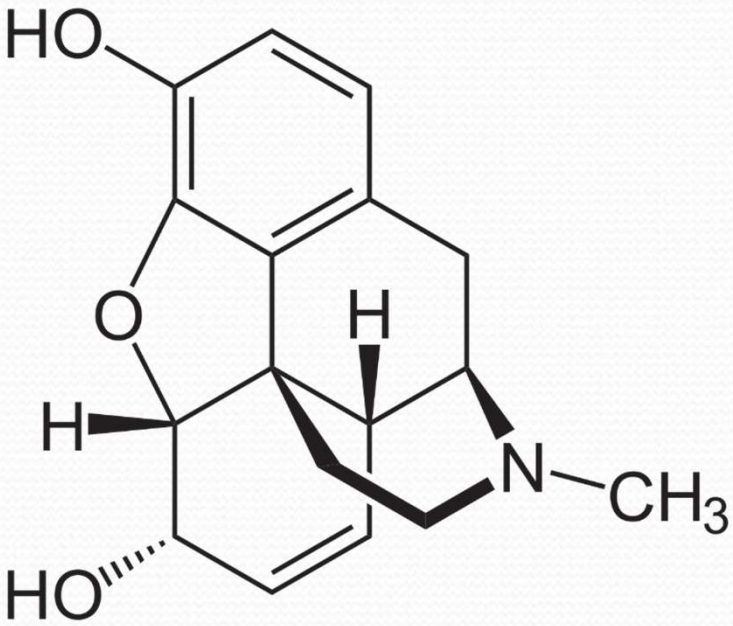
PIPERAZINE

I derivati delle piperazina sono stati introdotti nel mercato delle nuove sostanze d'abuso per le loro proprietà psicoattive; oltre alla 1-benzilpiperazina (**BZP**, fig A), sono stati identificati altri composti con il "core" della molecola costituito dalla piperazina, tra i quali 1-(3clorofenil)piperazina (**mCPP**, fig B) e 1-(3trifluorometilfenil)piperazina (**TFMPP**, fig C) risultano quelli maggiormente diffusi.



Hanno un effetto stimolante a causa delle loro proprietà di agonisti dopaminergici, noradrenergici e, soprattutto, serotoninergici a livello del sistema nevoso centrale.

Oppiacei/Oppioidi



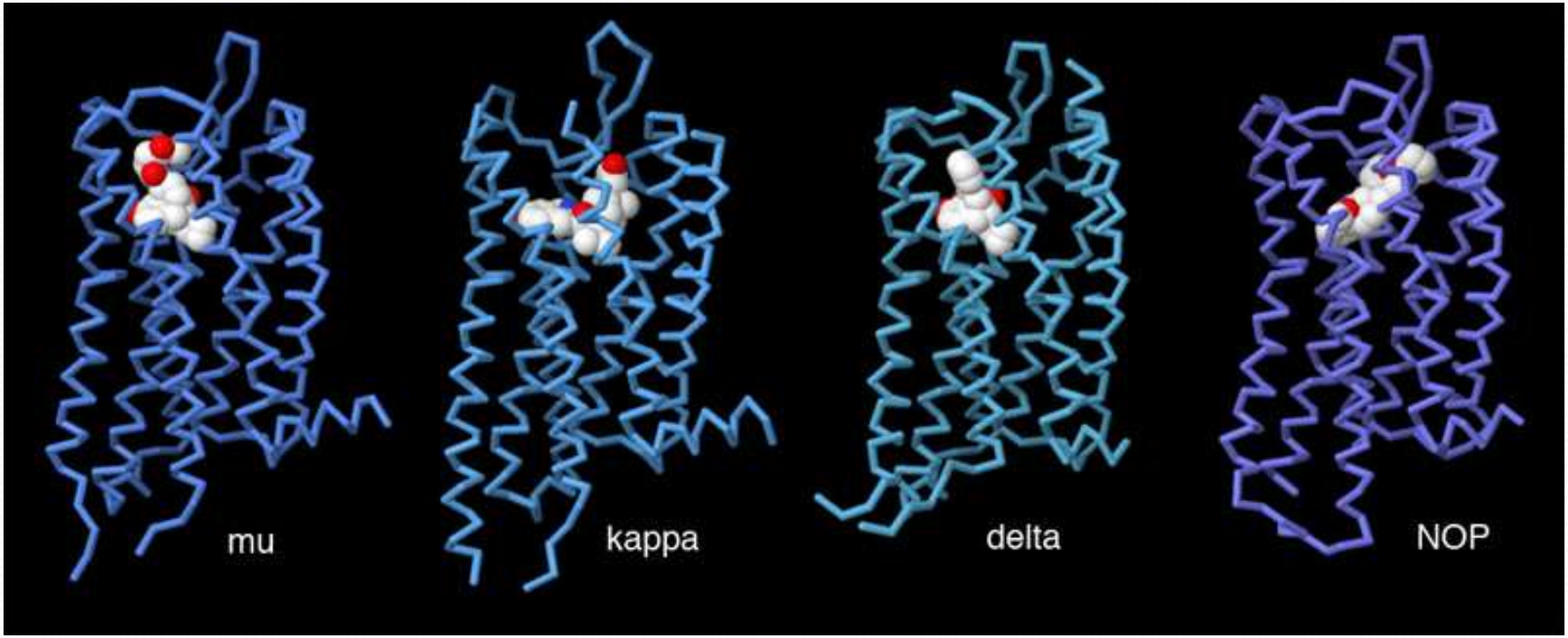
MORFINA

Il quadro che emerge in relazione agli oppiacei evidenzia una fase di flessione rispetto alla sua diffusione, pur restando la categoria di sostanze con un maggior impatto sanitario.

L'azione degli oppiacei/oppioidi si esplica mediante interazione con I recettori μ, κ, δ
L'azione principale è l'interzione con i recettori μ che mediano anche le potenzialità d'abuso

L'uso cronico di queste molecole porta a perdita dell'accoppiamento del recettore μ con i suoi effettori cellulari che causa la perdita dei segnali intracellulari e cambiamenti nella plasticità sinaptica

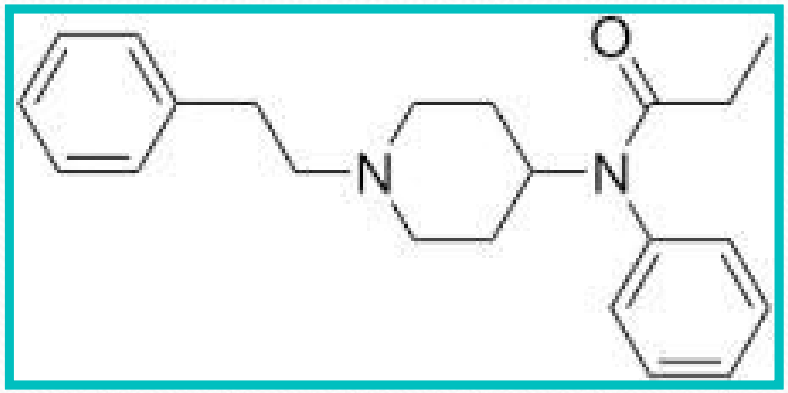
Recettori Oppioidi



•μ: genera analgesia a livello sovraspinale, miosi, depressione respiratoria, riduzione motilità gastro-intestinale, euforia;
•κ: genera analgesia a livello spinale, miosi, depressione respiratoria, disforia, riduzione motilità GI;
•δ: non genera analgesia, ma diminuisce il transito intestinale e deprime il sistema immunitario

Fentanyl





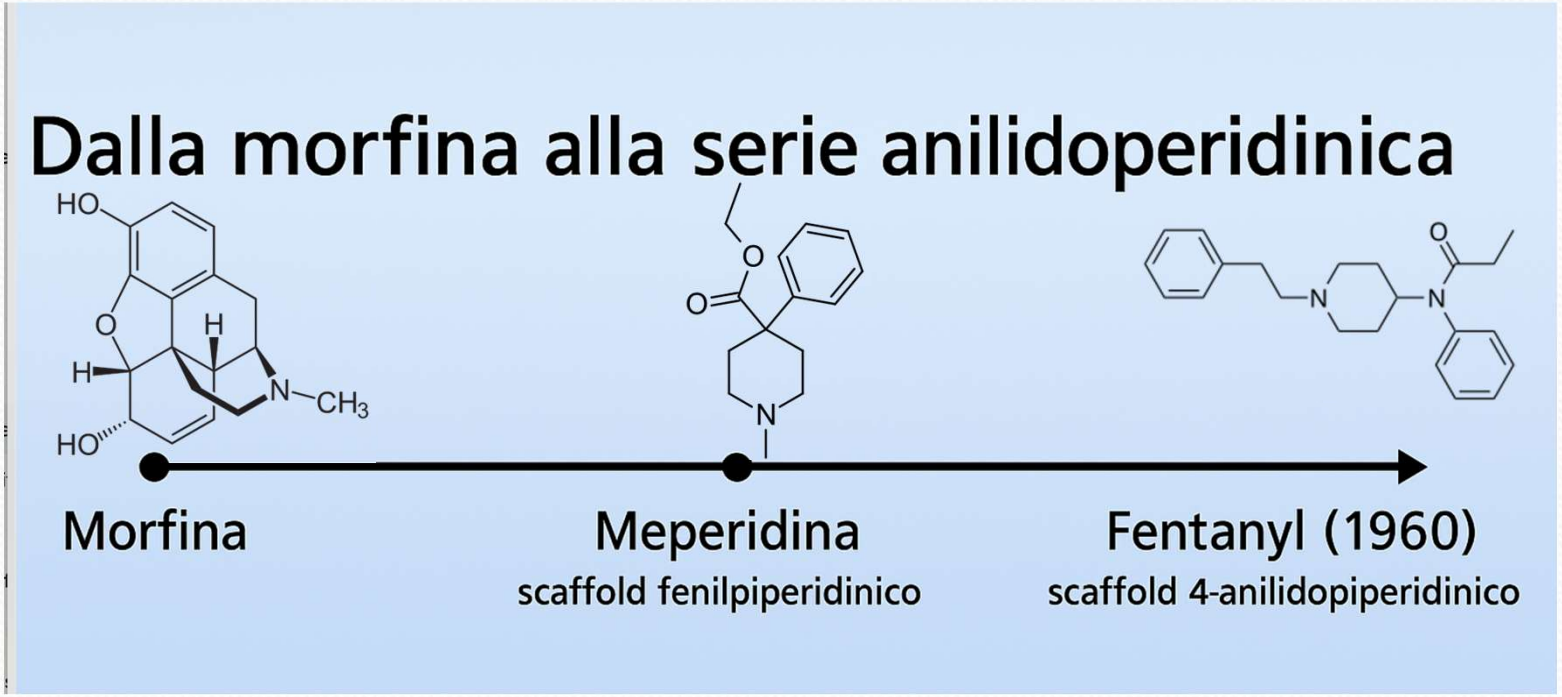






agisce prevalentemente sul recettore μ degli oppioidi

Evoluzione storica



Dalla Morfina al Fentanyl

- Fentanyl: sviluppato da Janssen (1960) come alternativa più potente e lipofila della morfina.
- si è sviluppata una famiglia di composti che, pur condividendo la stessa impalcatura di base, la **4-anilidopiperidinica**, mostrano caratteristiche farmacocinetiche e tossicologiche differenti.

Dalla Meperidina ai Fentanili

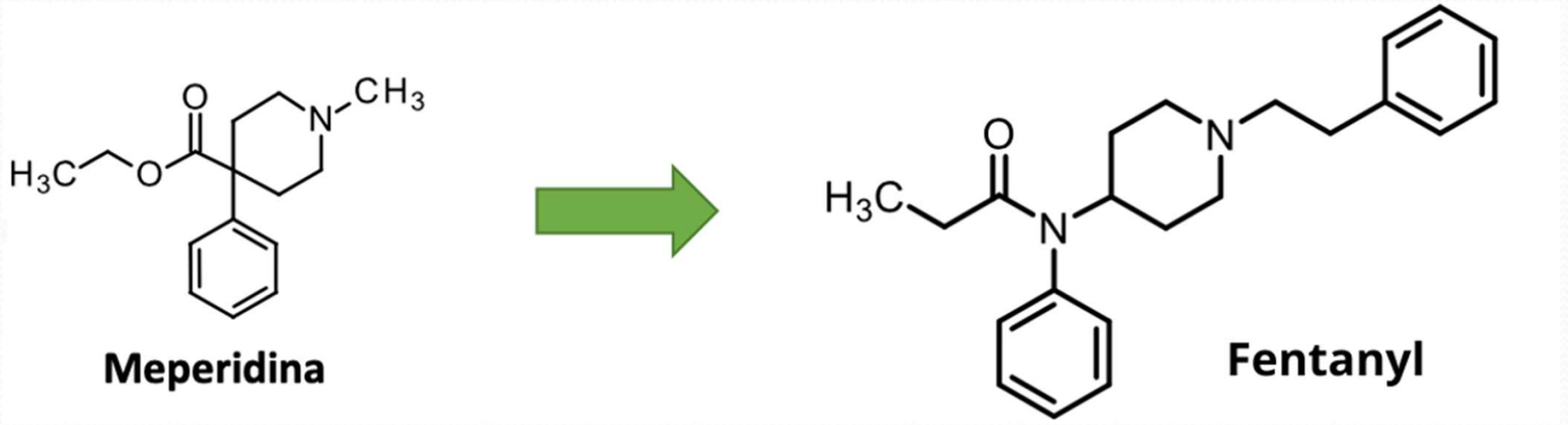
Evoluzione dello scaffold anilidopiperidinico

Meperidina

- Struttura **fenilpiperidinica**
- **Gruppo estereo attaccato da Esterasi** → **breve durata** d'azione
- **Potenza analgesica ~10–20%** della morfina
- **Affinità μ molto bassa** (~0,2% vs morfina) ma **penetra il SNC** più facilmente → **concentrazioni cerebrali molto maggiori**
- Modello semplice → base per lo **scaffold 4-anilidopiperidinico**
- Vantaggi: **costo basso**, **facile sintesi**

Fentanyl

- **Struttura anilidopiperidinica**
- **Rimozione estere** (instabile)
- **+ Catena N-fenetile** sull'azoto → ↑ **attività agonista**
- Nasce lo **scaffold 4-anilidopiperidinico**
- **Fentanil** = piattaforma **più potente e modulabile**



Proprietà chimico-fisiche del Fentanyl

Neutro a pH 7,4

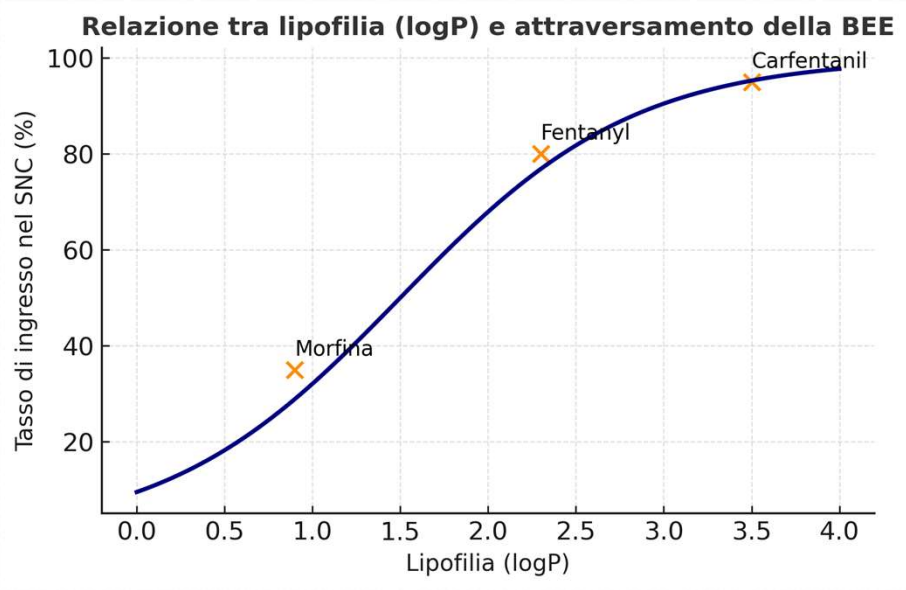
Molecola piccola, lipofila

pKa di 8,44

LogP di 2,3, ↑ penetrazione nel SNC

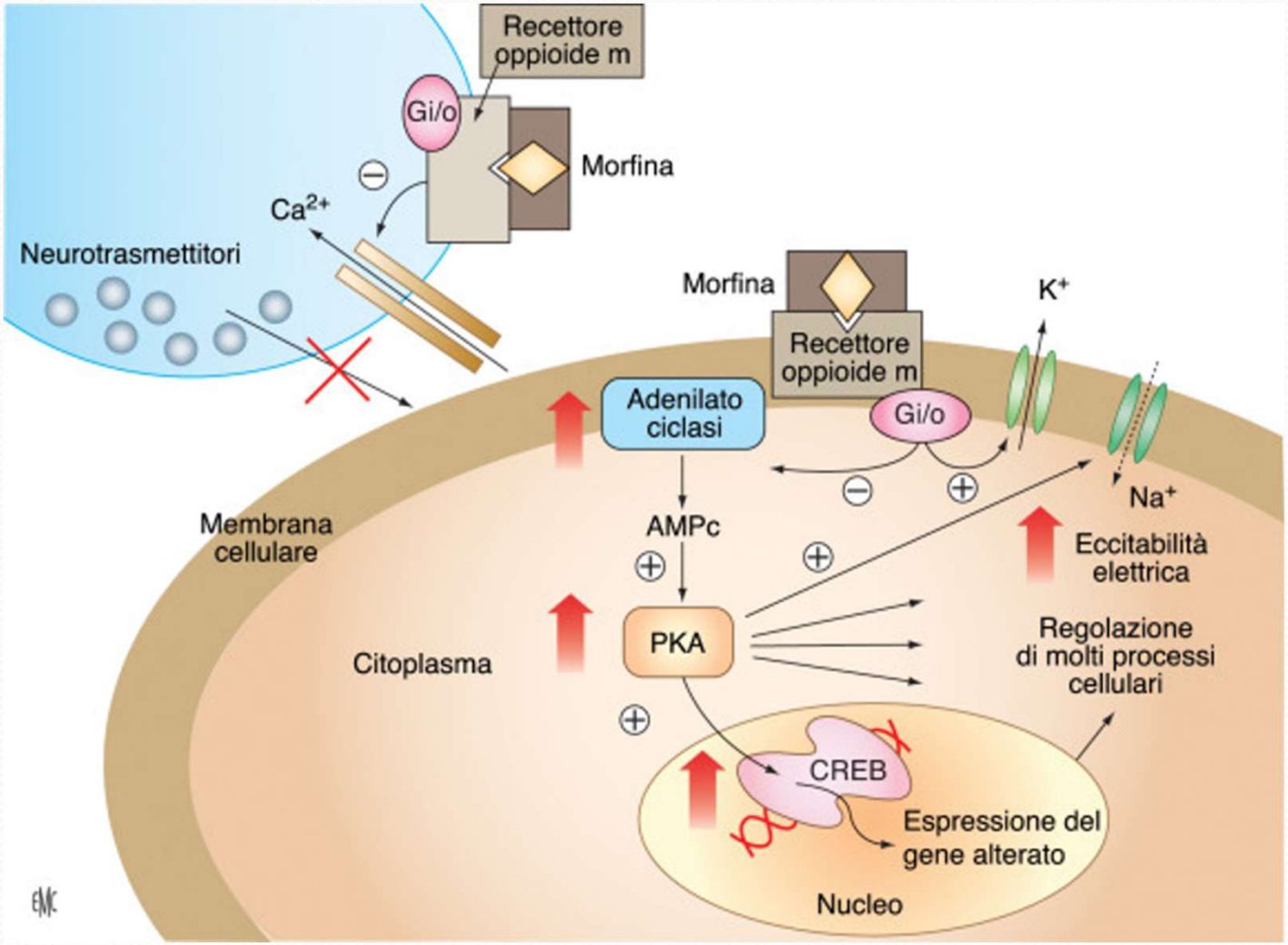
La combinazione di lipofilia e bassa ionizzazione spiega la rapidità d'azione.

Relazione tra lipofilia e velocità di attraversamento della BEE

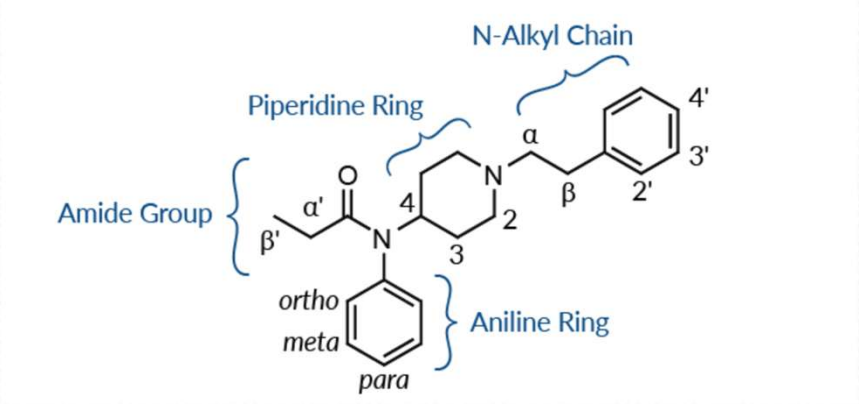


Meccanismo d'azione

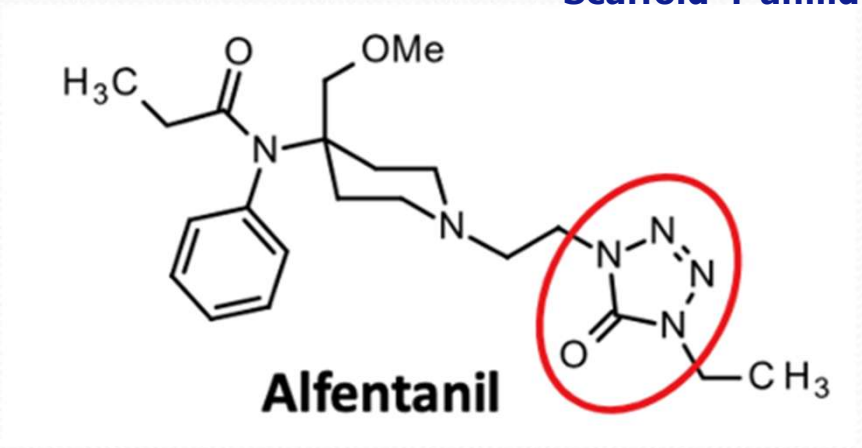
- Recettore μ-oppioide (MOR):
- ↓ Ca^{2+} presinaptico, ↑ K^{+} postsinaptico, ↓ cAMP → iperpolarizzazione e analgesia.
- Tutti i derivati condividono questo target, ma differiscono per intensità e durata.



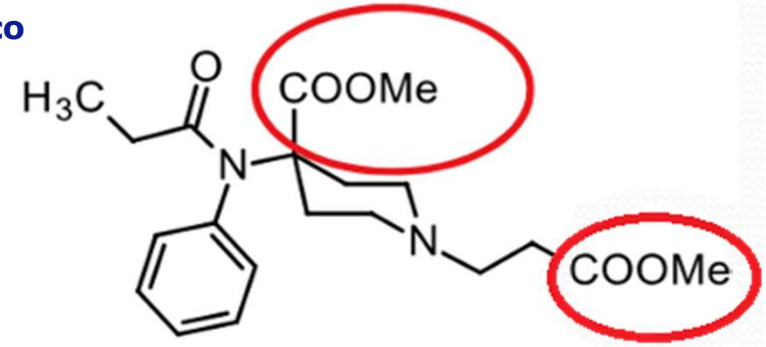
Relazioni struttura-attività



Scaffold 4-anilidopiperidinico



Alfentanil

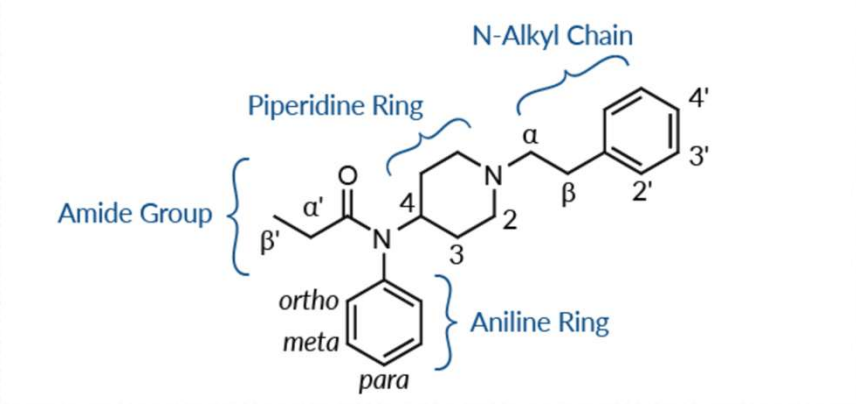


Remifentanil

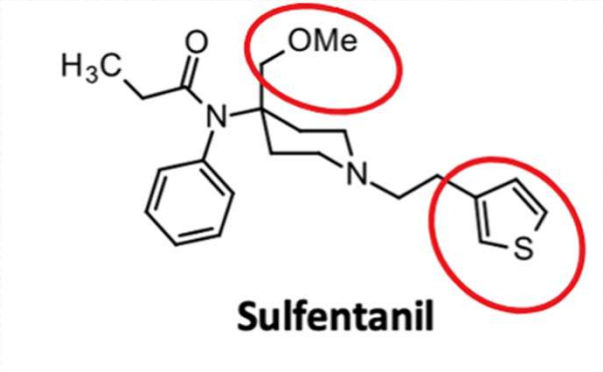
- Introduzione anello eterociclico elettron-attrattore
- Onset molto rapido
- Molecola meno protonata che interagisce meno con il recettore; farmaco utile in anestesia generale

- Introduzione di due gruppi esterei
- Soggetto a metabolismo plasmatico
- Durata d'azione ultra breve
- E' usato nell'induzione e nel mantenimento dell'anestesia generale

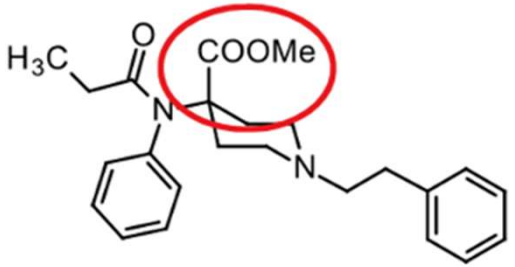
Relazioni struttura-attività



Scaffold 4-anilidopiperidinico



Sulfentanil



Carfentanil

- Tiofene al posto del gruppo aromatico
- Gruppo O metossile al posto dell'estere
- 600 volte più attiva della morfina, rapida insorgenza e breve durata di azione.
- Usata per indurre e mantenere l'anestesia

- Il Carfentanil è circa 10000 volte più potente della morfina
- l'**estere in C-4** amplifica le interazioni idrofobiche → **potenza estrema**: è limitato all'uso **veterinario**.

Tossicologia e gestione clinica

Effetti tossici principali:

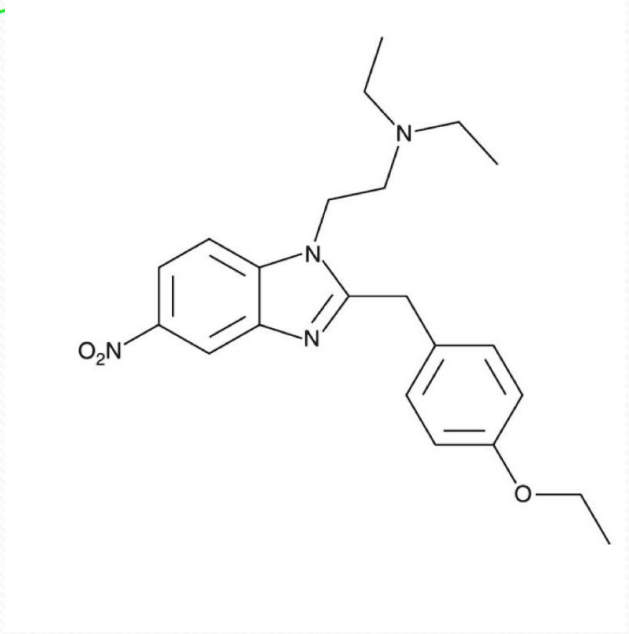
- **Depressione respiratoria** → principale causa di morte
- **Rigidità toracica** (da rapido incremento plasmatico)
- **Bradicardia**, **miosi**, **coma**
- **Rinarcotizzazione post-naloxone** per alta lipofilia

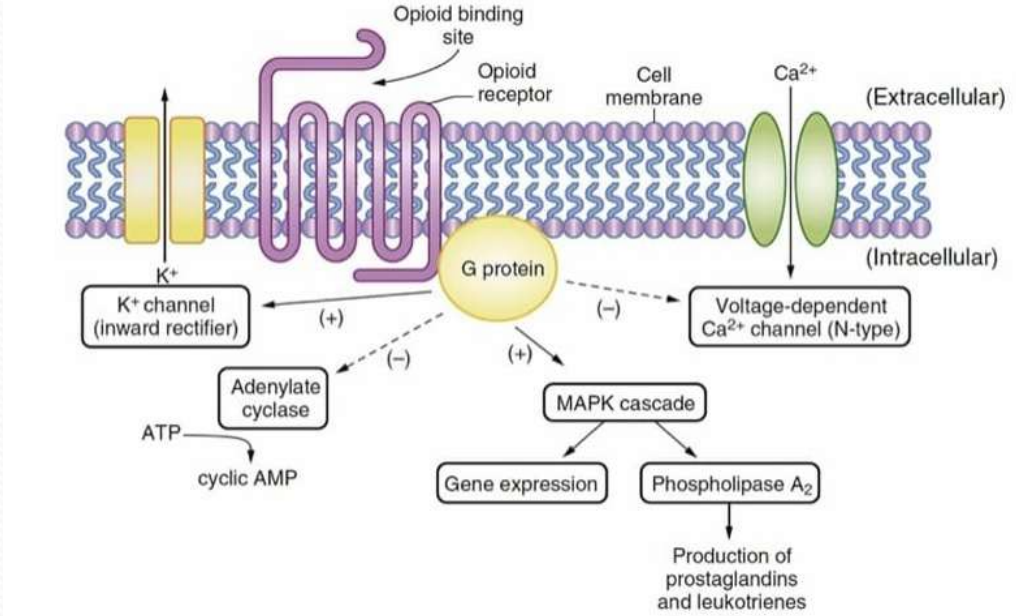
Trattamento:

- **Naloxone** (più somministrazioni)
- **Supporto ventilatorio e monitoraggio continuo**



Nitazeni

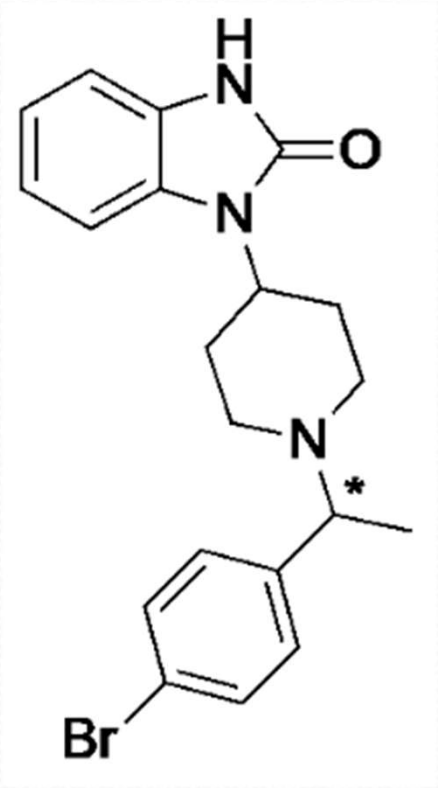




agisce prevalentemente sul recettore μ degli oppioidi



Orfine



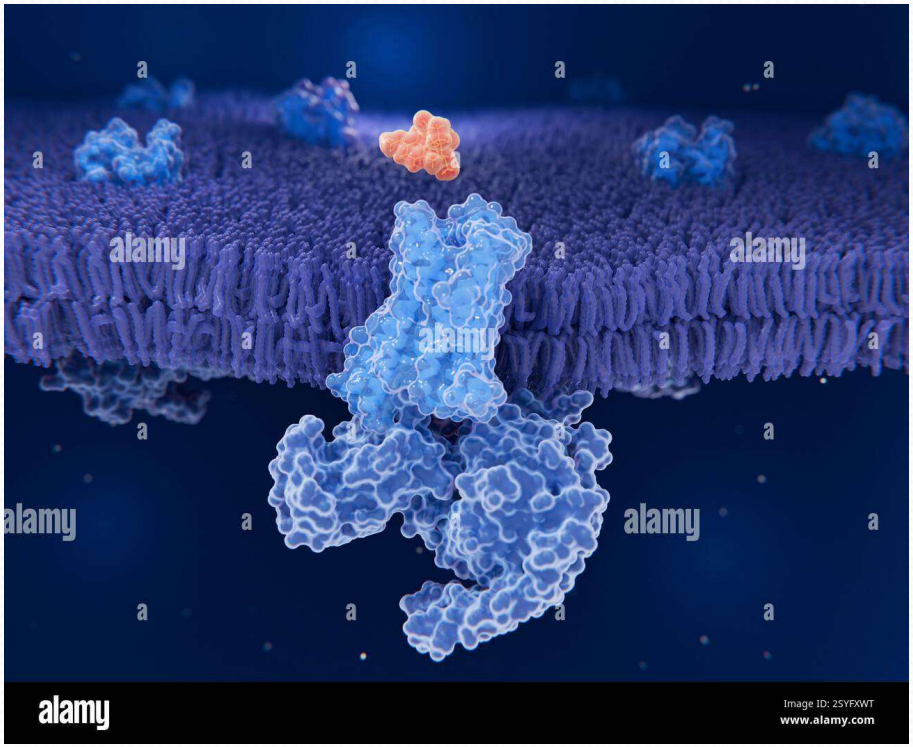
Brorfina

Venduta sotto forma di polvere bianca o di cristalli

induce effetti analgesici particolarmente prolungati nel tempo

Dose per via orale 2-10 mg
Dose per inalazione 3-5 mg

agisce prevalentemente sul recettore μ degli oppioidi



GRAZIE PER L'ATTENZIONE