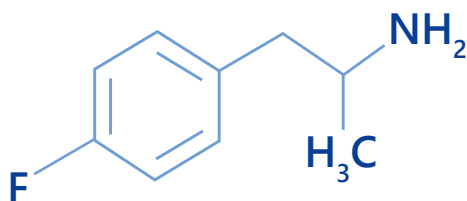


4-Fluoroamfetamina (4-FA)

Nome

4-fluoroamfetamina; (4-fluoroamphetamine)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_9H_{12}FN$

Numero CAS

459-02-9 (base libera) / 459-01-8 (sale cloridrato)

Nome IUPAC

1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine

Altri nomi

4-fluoro- α -methyl-benzeneethanamine; p-fluoro- α -methyl-phenethylamine; 4-fluoro alpha-methyl-phenethylamine; p-fluoro-alpha-methylphenethylamine; 1-(4-fluorophenyl)-2-propylamine; 1-(4-fluorophenyl)prop-2-ylamine; 2-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamine; 4-fluoro- α -methylphenethylamine; p-fluoroamphetamine; (RS)-1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine; 4-fluorophenylmethylethanamine; PAL 303; PFA; 4-FMP; Flux, Flouroamphet; 4flo.

Peso molecolare

153.197 g/mol (base libera)

Aspetto

Polvere micro cristallina di colore beige-rosa

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla 4-FA:

La 4-fluoroamfetamina è un analogo della amfetamina dalla quale differisce per la presenza di un atomo di fluoro in posizione 4 all'anello aromatico. Agisce come stimolante del sistema nervoso centrale.

A quanto si riporta, la 4-FA viene assunta per via orale in dosi che variano tra gli 80 e i 120 mg oppure per via nasale in dosi che variano tra i 50 e i 75 mg.

Gli effetti riportati dai consumatori sono confrontabili con quelli prodotti dall'assunzione dell'amfetamina ma più leggeri (euforia, aumento dell'energia, miglioramento dell'umore, tendenza a parlare molto, bruxismo, insonnia e soppressione dell'appetito), con una componente più allucinogena.

Secondo i consumatori gli effetti stimolanti persistono per 12-24 ore.

Nel Regno Unito sono stati registrati due decessi in cui era stata riscontrata post-mortem la 4-FA (considerata però non rilevante come causa del decesso)

Il racemato della 4-FA può venir facilmente sintetizzato attraverso la reazione di amminazione di Leuckart partendo dal precursore 4-fluorobenzilmetilchetone (4-fluoroBMK).

Un report tecnico dell'EMCDDA del 2010 sottolinea che per la 4-FA non sono noti usi di ricerca, industriali o cosmetici; che la molecola non è prodotto farmaceutico né intermedio per la sintesi di prodotti farmaceutici, né loro metabolita.

a) EMCDDA, EDND database, 4-FMP (4-Fluoroamphetamine). 2013.

b) EMCDDA. Technical profile of 4-fluoroamphetamine. 2010.

In una Newsletter del luglio 2009, Europol informa che in linea con gli obblighi dell'EWS e consultandosi con l'EMCDDA aveva richiesto alle forze dell'ordine degli stati membri dell'UE informazioni disponibili sulla presenza della 4-FA sui rispettivi territori. A giugno 2009, tra i 19 Stati che avevano risposto all'Europol, 4 confermavano sequestri di polveri o compresse contenenti 4-FA sul loro territorio (Finlandia, Germania, Olanda e Regno Unito).

Europol Drugs Newsletter. July 2009 ALERT 2009-001 (SYNERGY) 4-Fluoroamphetamine.

| Farmacologia e Tossicologia

L'articolo riporta uno studio in vitro su sinaptosomi di ratto per determinare gli effetti sulla ricaptazione e il rilascio delle monoamine dopamina, serotonina e norepinefrina. La 4-fluoroamfetamina in questo studio mostra forte inibizione della ricaptazione di dopamina, serotonina e norepinefrina, e un aumento del rilascio delle tre monoamine.

Nagai F, Nonaka R, Satoh Hisashi Kamimura K. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. Eur J Pharmacol. 2007 Mar 22;559(2-3):132-7. Epub 2006 Dec 12.

La tossicità della 4-FA dopo somministrazione orale in topo femmina è risultata leggermente superiore a quella dell'amfetamina (LD50= 25 mg/kg).

C. M. Suter, and Arthur W. Weston. Some Fluorinated Amines of the Pressor Type. J. Am. Chem. Soc., 1941, 63 (2), 602-605. DOI: 10.1021/ja01847a069

La LD50 nel topo per somministrazione i.p. risulta pari a 46 mg/kg.

International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Proceedings, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, 1969, Costa, E., and S. Garattini, eds., New York, Raven Press, 1970. Pg. 21, 1970.

La 4-FA agisce come stimolante a lunga durata d'azione sul sistema nervoso centrale, ed è un debole inibitore delle monoaminossidasi (inibisce la ricaptazione della dopamina nei sinaptosomi di ratto). La 4-FA (7.0 mg/kg, i.p.), 1 ora dopo somministrazione produce un forte aumento (84.9% dalla linea di base) della dopamina extracellulare nello striato del ratto, misurata attraverso microdialisi in vivo. Lo studio, che mette a confronto le proprietà farmacologiche in vitro e in vivo della 4-FA con l'amfetamina, suggerisce similitudini tra le due molecole.

Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, Nichols DE. Psychostimulant-like effects of p-fluoroamphetamine in the rat. Eur J Pharmacol. 1995 Dec 12;287(2):105-13.

Le potenze in vitro per la 4-FA misurate come rilascio dei neurotrasmettitori monoaminergici sono risultate:

- per [^3H]DA $EC_{50}=51,5\pm 1,7$ nM;
- per [^3H]NE $EC_{50}=28,0 \pm 1,8$ nM;
- per [^3H]5-HT $EC_{50}=939 \pm 76$ nM.

La d-amfetamina presenta valori rispettivamente pari a:

- per [^3H]DA $EC_{50}=8,0\pm 0,43$ nM;
- per [^3H]NE $EC_{50}=7,2 \pm 0,44$ nM;
- per [^3H]5-HT $EC_{50}=1756 \pm 94$ nM.

Wee S, Anderson KG, Baumann MH, Rothman RB, Blough BE, Woolverton WL. Relationship between the serotonergic activity and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 May;313(2):848-54.

Effetti

Gli effetti correlati ad una assunzione della molecola 4-fluoroamfetamina includono: euforia, aumento di energia (stimolazione), dell'umore, bruxismo, e soppressione dell'appetito. Inoltre è stato visto come l'inibizione della ricaptazione della dopamina è più forte rispetto a quella prodotta da PCA (para-cloroamfetamina) o PIA (para-iodoamfetamina). Effetti collaterali acuti sono rappresentati da nausea, mal di testa, aumento della frequenza cardiaca e insonnia.

Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, Nichols DE. Psychostimulant-like effects of p-fluoroamphetamine in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1995 Dec 12;287(2):105-13.

A differenza dei suoi analoghi PCA (para-cloroamfetamina), e PBA (para-bromoamfetamina), la 4-FA non causa una duratura deplezione di serotonina cerebrale. Questo potrebbe essere correlato alla presenza del fluoro e alla sua incapacità ad essere metabolizzato rispetto ad altre alo-amfetamine.

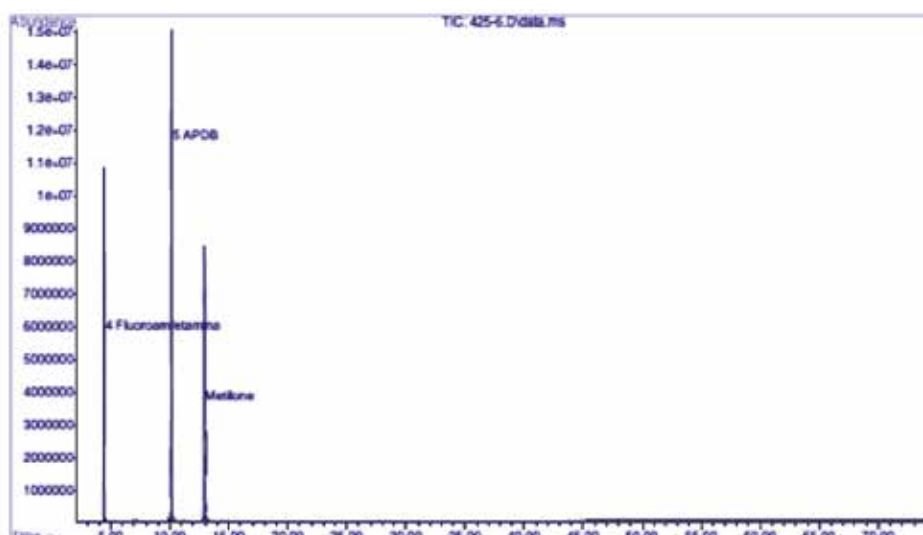
Fuller R. W., Baker J. C., Perry K. W., Molloy B. B. Comparison of 4-chloro-, 4-bromo- and 4-fluoroamphetamine in rats: Drug levels in brain and effects on brain serotonin metabolism. *Neuropharmacology.* 1975. 14: 739-746.

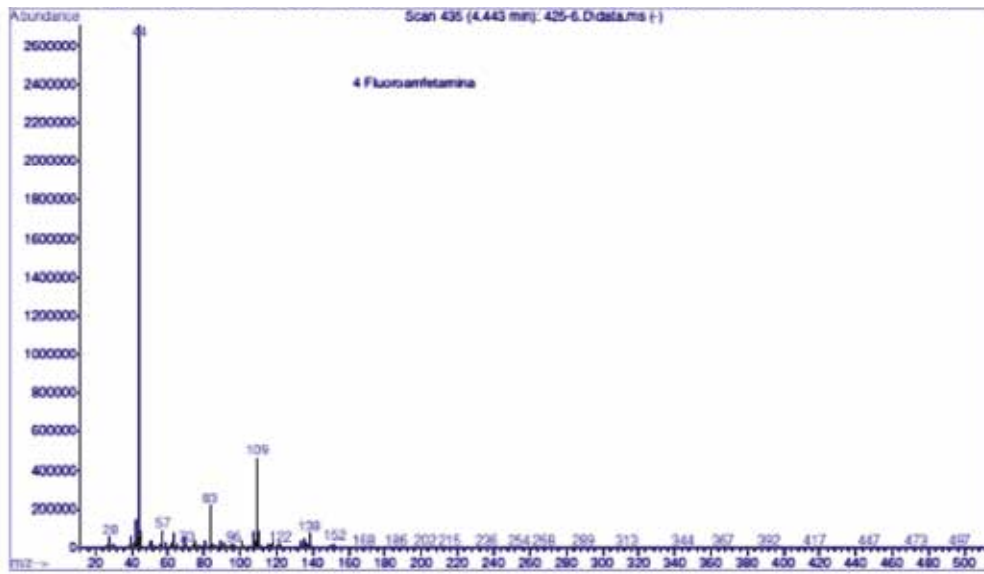
Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 4-FA

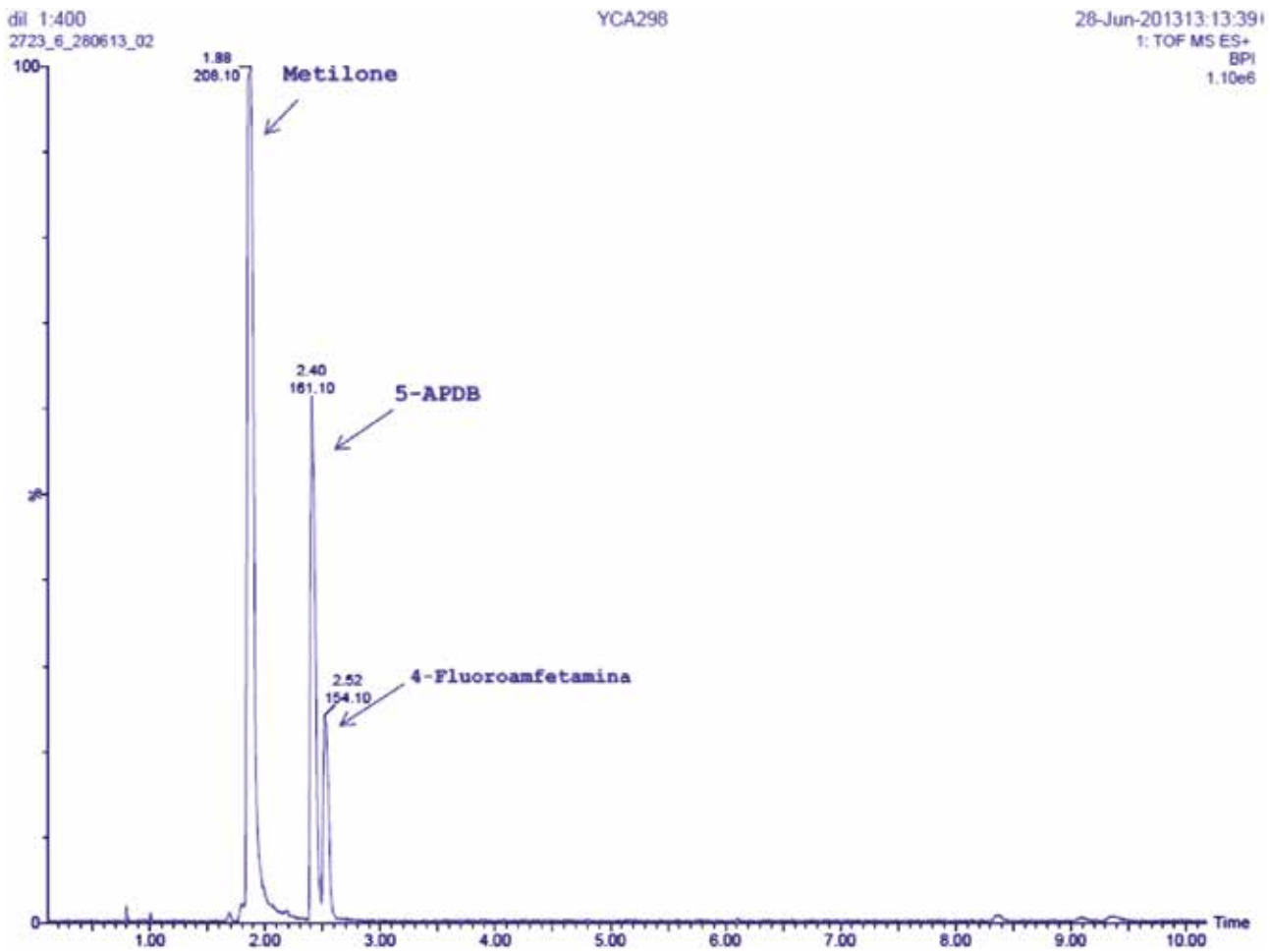
Caratterizzazione analitica

La molecola 4-fluoroamfetamina è stata riscontrata in reperti sequestrati dalle forze dell'ordine italiane nel 2013. Di seguito viene riportato il cromatogramma, contestualmente al metilone, e allo spettro di massa della molecola 4-fluoroamfetamina, ottenuti mediante GC-MS:

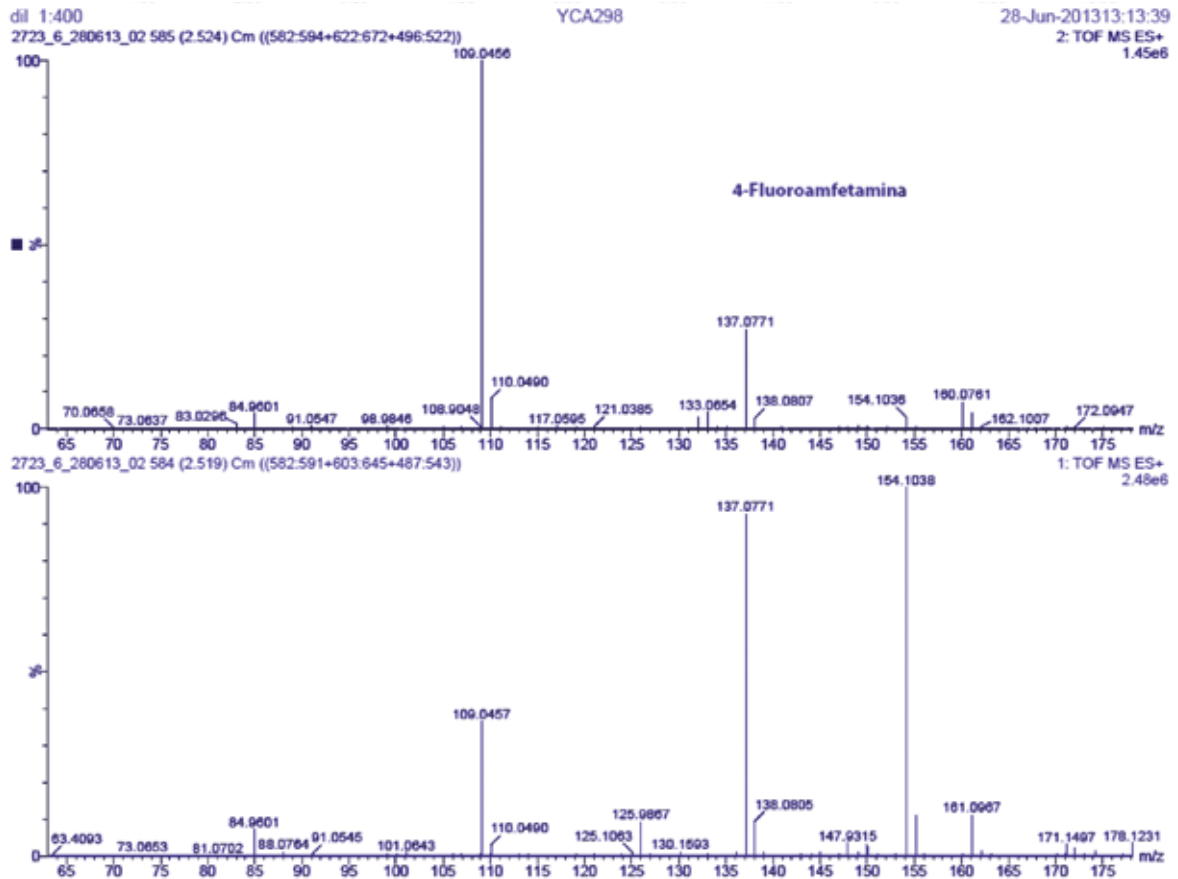




Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

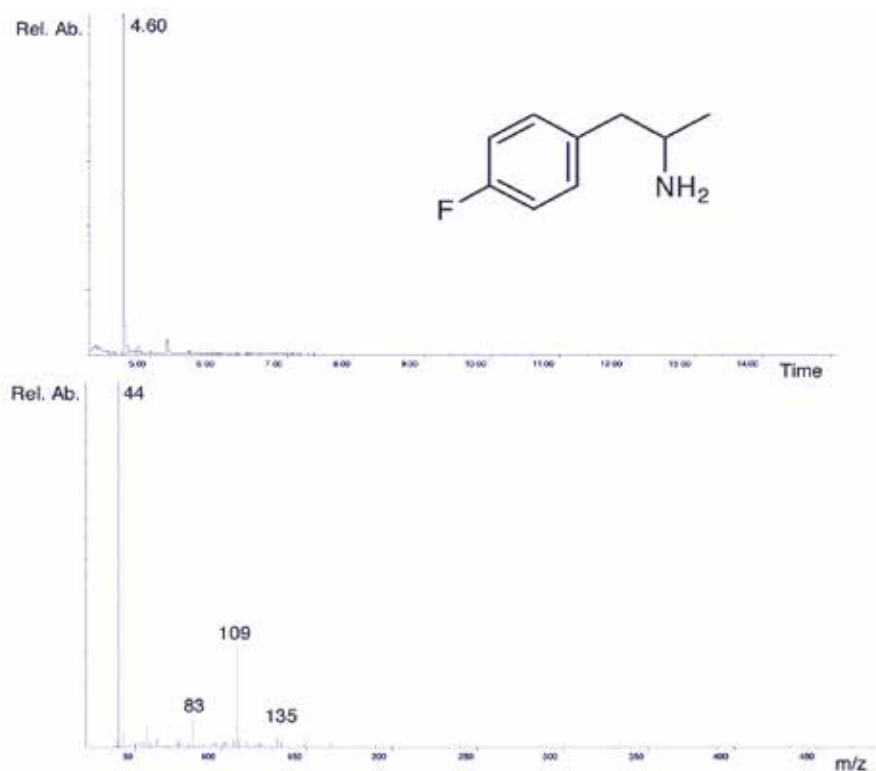


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.



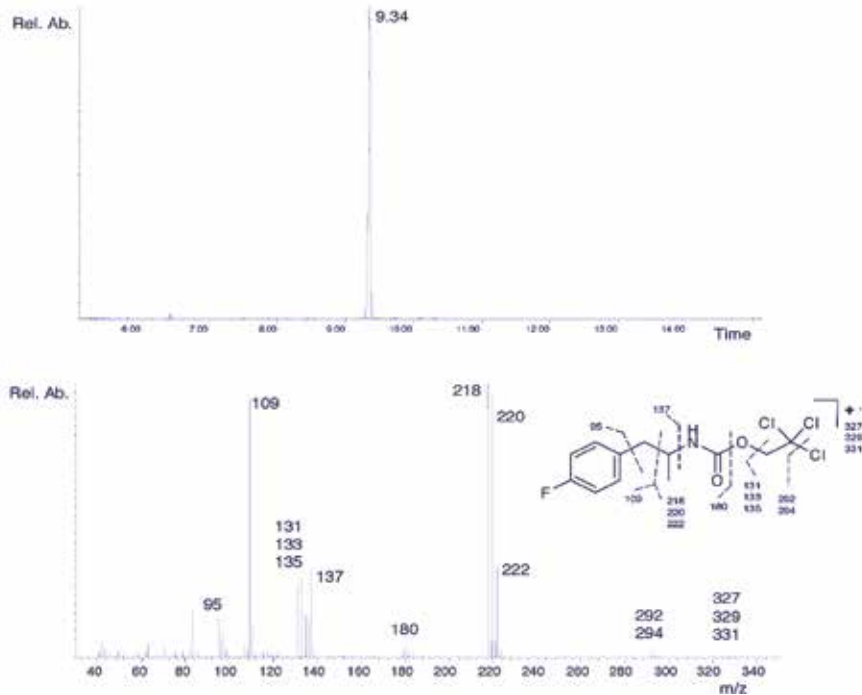
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della 4-FA ottenuti in GC-MS:



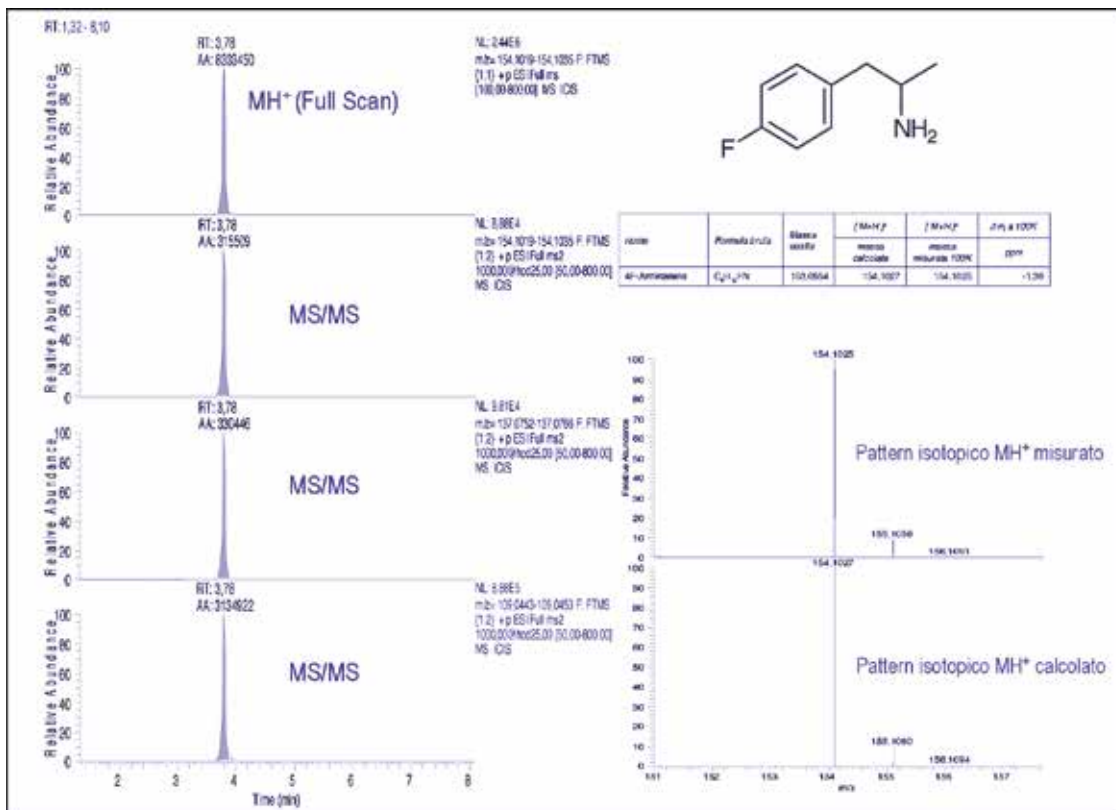
Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana.

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della 4-FA ottenuti in GC-MS dopo derivatizzazione con tricloroetilcloroformiato:



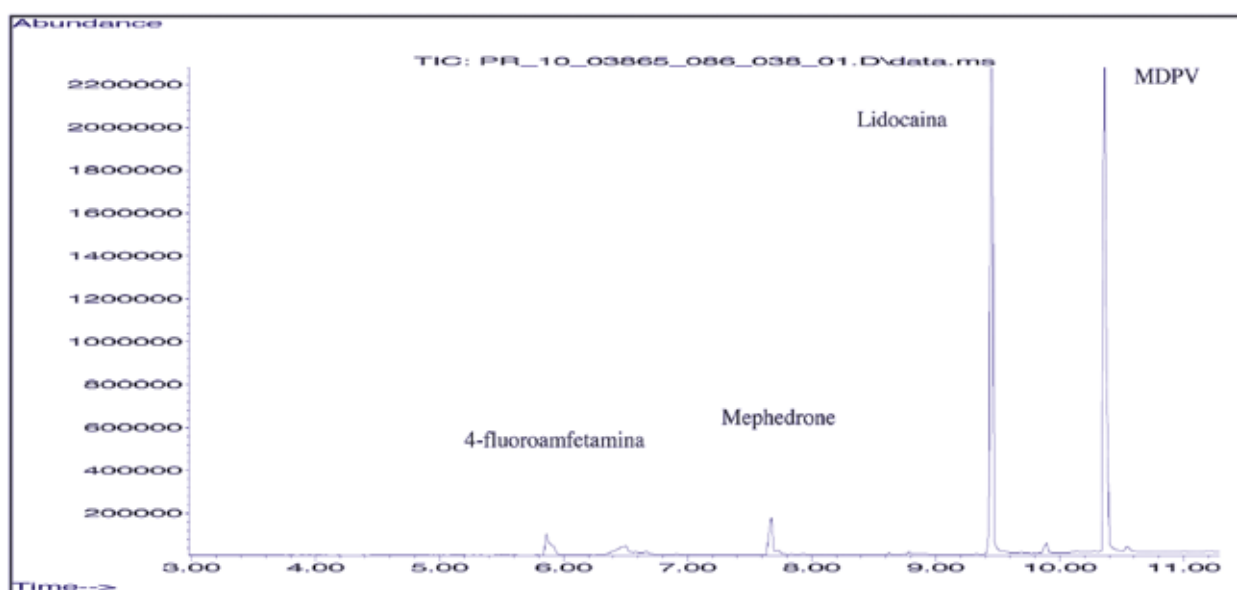
Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana.

Di seguito si riportano gli spettri ottenuti per mezzo di U-HPLC/HR-MS (cromatografia liquida ad ultra prestazioni - spettrometria di massa Orbitrap ad elevata risoluzione/accuratezza) della 4-FA ("full scan" a risoluzione 100.000 e "all ions MS/MS"):



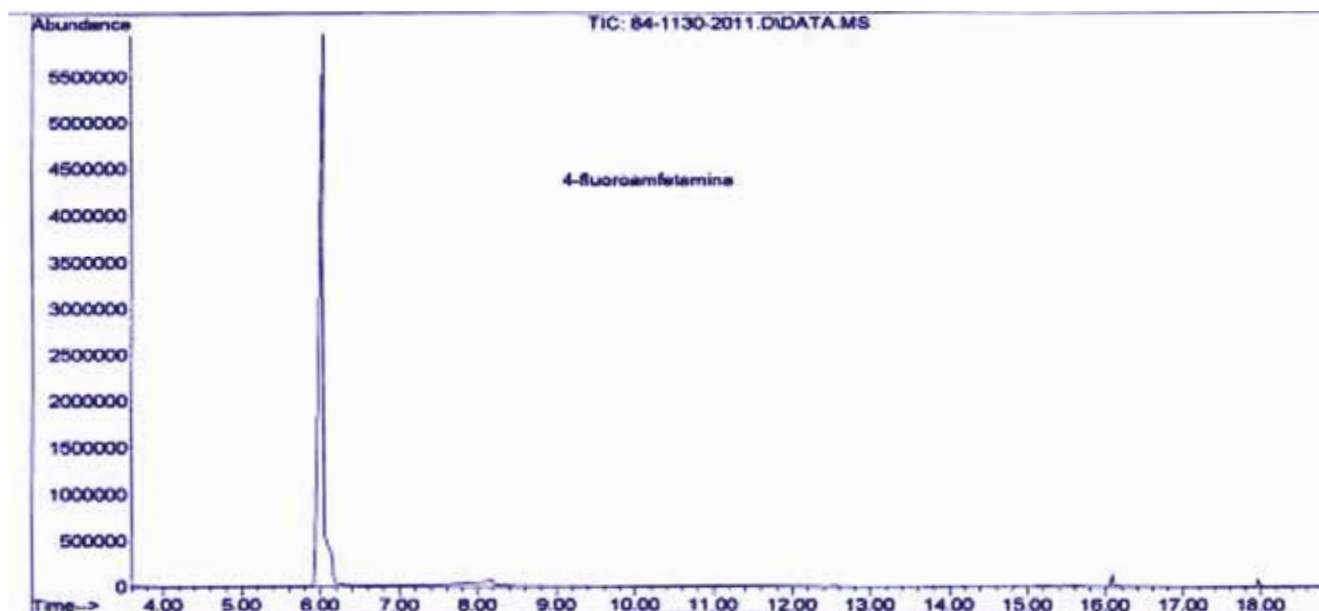
Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana.

La 4-FA è stata identificata in un campione di polvere bianca proveniente da un sequestro nell'area di Bolzano, risultata contenere anche Mefedrone, Lidocaina, Propanammide, MDPV (3,4- metilendiossiprovalerone). Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto in GC-MS del reperto in oggetto:

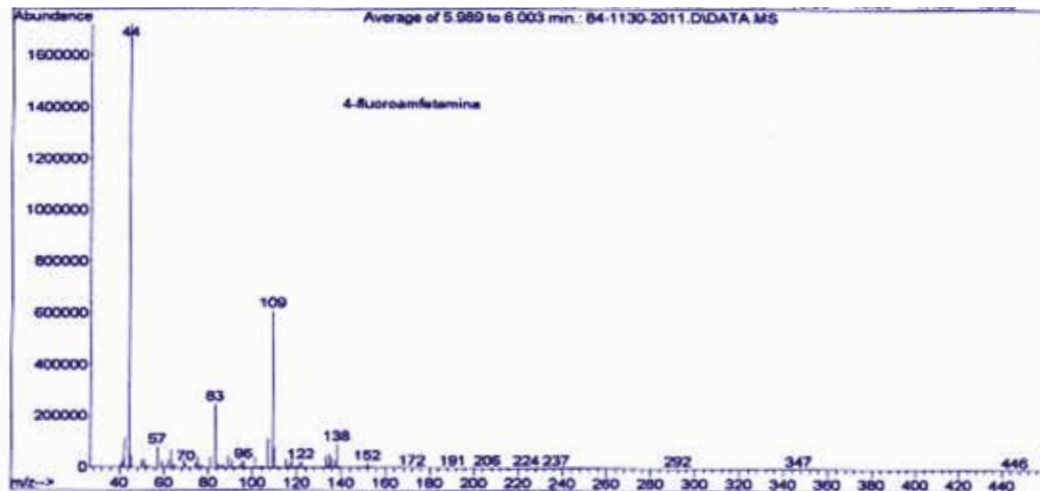


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, Parma.

Analogo spettro di massa, di seguito riportato, è stato ottenuto per campioni costituiti da compresse bianche provenienti da un sequestro effettuato nell'area di Ferrara ed analizzate in GC-MS con colonna 16 METER hp-5ms e il seguente programma di temperatura: 140°C per 3 minuti, 25°C al minuto fino al raggiungimento di 270°C; 270°C per 5 minuti.

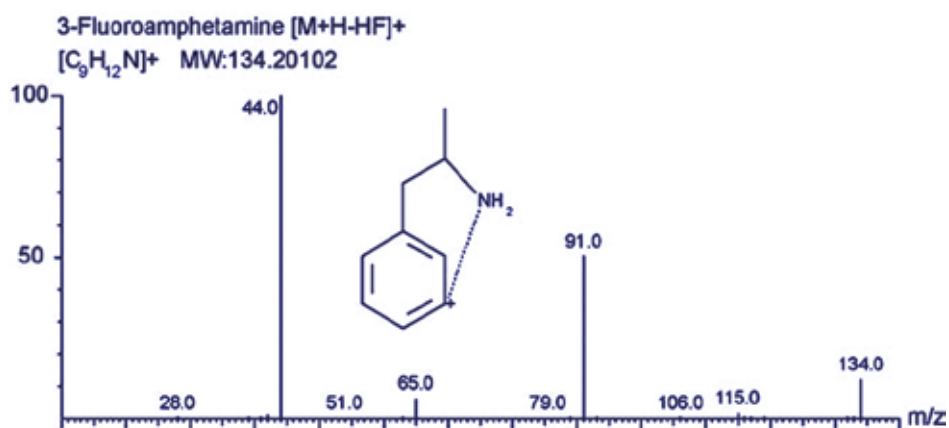
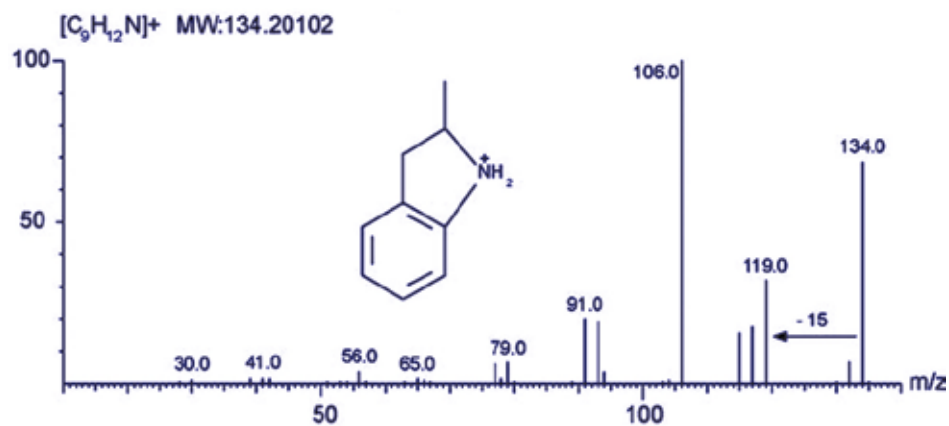


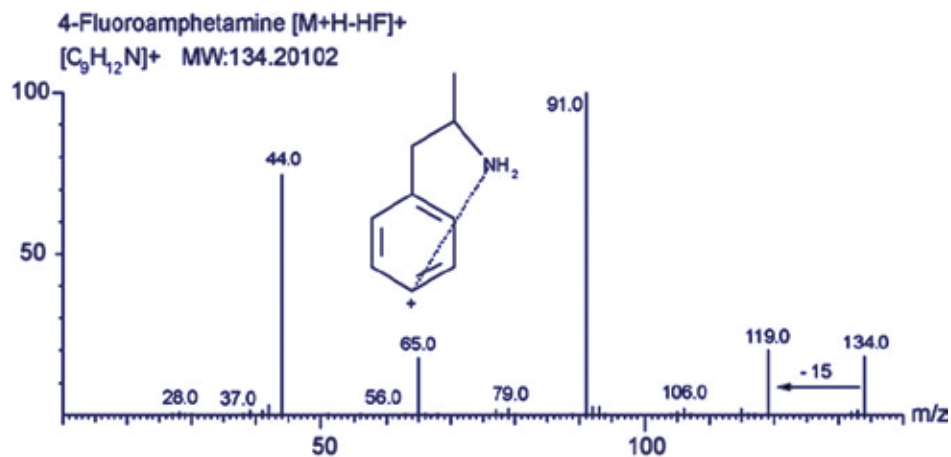
Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana.



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Bologna.

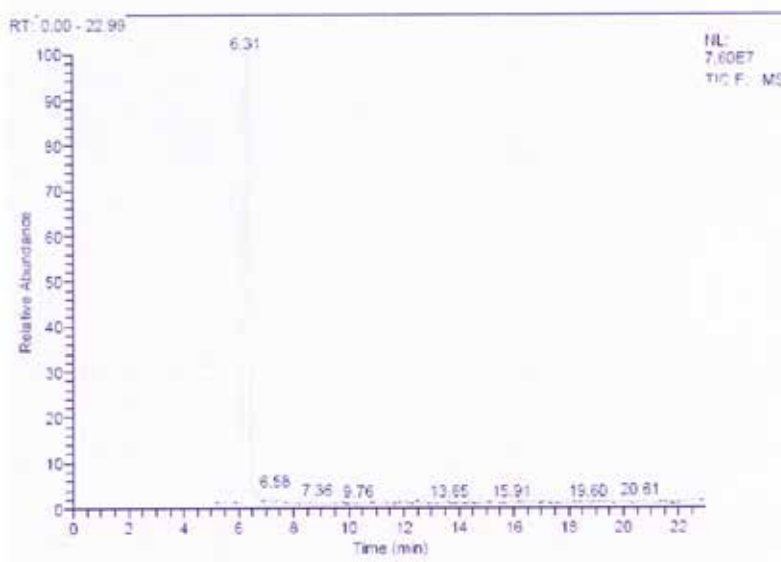
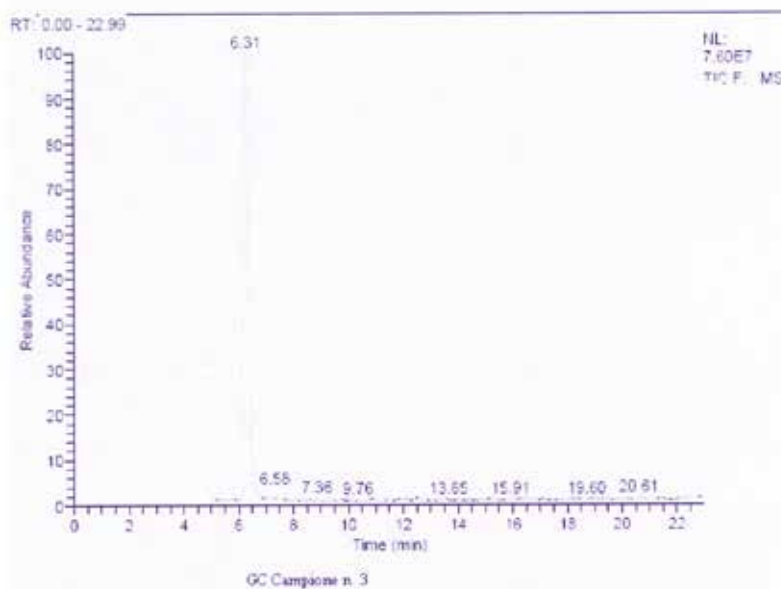
Uno studio del 2010 riporta la messa a punto di una metodologia analitica in grado di riconoscere i diversi isomeri delle fluorofenetilamine e in particolare delle fluoroamfetamine, composti comparsi nel mercato illegale in Germania, per la prima volta, nel 2003. La fluoro amfetamina può presentarsi come isomero orto, meta o para, strutture chimiche distinte che però mostrano spettri di massa e indici di ritenzione molto simili tra loro, rendendo difficile la loro differenziazione attraverso una classica spettrometria di massa a ionizzazione elettronica (EI). Lo studio riporta l'uso della tecnica in spettrometria di massa a ionizzazione chimica con la spettrometria dello ione prodotto che si forma dalla perdita di fluoruro di idrogeno, da parte della molecola protonata ($[M+H-HF]^+$). Le frammentazioni prodotte sono distinguibili tra un isomero e l'altro, permettendo l'identificazione dei regioisomeri orto, meta e para del composto in esame. Di seguito si riporta lo spettro CI(metano)-CID (20eV, gas di collisione: Argon) degli ioni $[M+H-HF]^+$ rispettivamente della o-, m-, p-fluoroamfetamina:

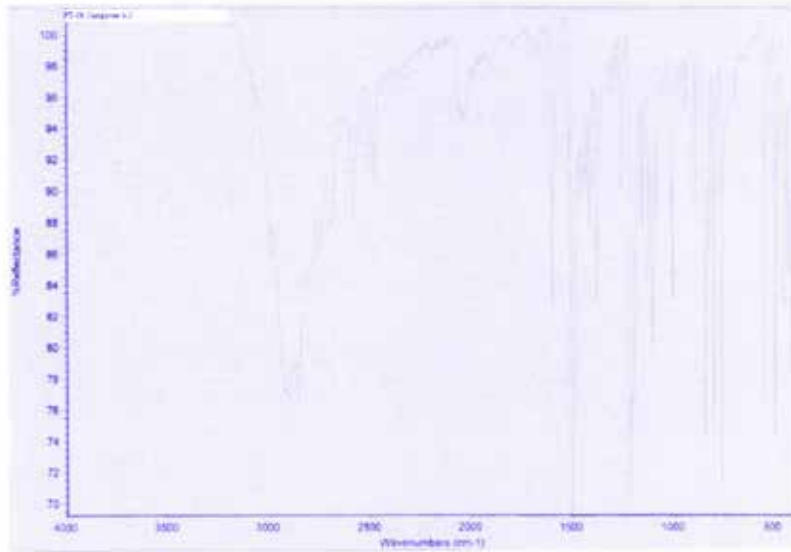




Fonte: Westphal F, Rösner P, Junge Th. Differentiation of regioisomeric ring-substituted fluorophenethylamines with product ion spectrometry. *Forensic Science International*. Volume 194, Issue 1, Pages 53-59 (30 January 2010).

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa (campioni non derivatizzati) ottenuti in GC-MS e gli spettri FT-IR della molecola 4-fluoroamfetamina:





Fonte: Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori - Agenzia delle Dogane.

L'articolo riporta l'identificazione della 4-FA nel sangue e nelle urine di due soggetti sottoposti ad indagini per guida in stato di sospetta alterazione da sostanze stupefacenti. Sono stati usati metodi immunologici (CEDIA DAU) e cromatografici (GC-MS). I soggetti mostravano sintomi simpaticomimetici e di alterazione da psicostimolanti.

Röhrich J, Becker J, Kaufmann T, Zörntlein S, Urban R. Detection of the synthetic drug 4-fluoroamphetamine (4-FA) in serum and urine. *Forensic Sci Int.* 2011 May 2. [Epub ahead of print].

L'articolo riporta l'analisi in GC-MS, IR e ¹H- e ¹³C- NMR per la caratterizzazione dei tre diversi isomeri della fluoroamfetamina (orto, meta e para).

Junge T et al. Isomeric fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs). *Forensic Sci Int, Volume 148, Issue 2-3, 2005 Mar 10.*

Lo studio analizza gli spettri di massa in EI di numerosi prodotti del tipo N,N-di-(β-arilisopropil)formamidi, i quali sono correlati alla sintesi di Leuckart, utilizzata nella preparazione di numerose amfetamine, tra cui la 4-fluoroamfetamina.

Czarnocki Z. The synthesis, mass spectrometric properties and identification of some N,N-di-(β-arylisopropyl)formamides related to the synthesis of ring-modified amphetamines. *Forensic Sci Int, Volume 206, Issue 1-3, 2011 Mar 20.*

L'articolo riporta l'identificazione, separazione e quantificazione dei tre isomeri della fluoroamfetamina in estratti di sangue intero di casi di tossicologia forense in Danimarca.

Johansen S.S. and Hansen T.M., Isomers of fluoroamphetamines detected in forensic cases in Denmark, *Int J Legal Med (2012) DOI 10.1007/s00414-012-0671-0.*

Descritta l'identificazione di 4-FA in campioni di capello.

Rust KY, Baumgartner MR, Dally AM, Kraemer T. Prevalence of new psychoactive substances: A retrospective study in hair. *Drug Test Anal.* 2012 Jun;4(6):402-8. doi: 10.1002/dta.1338. Epub 2012 Apr 22.

Informazioni da Internet

In un forum di consumatori di sostanze stupefacenti viene riportato che la 4-FA è uno stimolante definito a lunga durata, conosciuto anche come "PFA" (para-fluoroamphetamine) <http://www.psychonaut.com/>

sintetici/37263-4-fa.html (ultimo accesso, 7 agosto 2013).

Nella forma in polvere, la 4-FA può essere ingerita, accompagnata o disciolta in un liquido, inalata o assunta per via rettale. La via di assunzione preferita risulterebbe essere quella orale anche se il gusto particolare può inibire questo tipo di assunzione. Con l'inalazione gli effetti insorgono prima, ma provoca molto dolore alle vie respiratorie. La via rettale viene considerata da alcuni consumatori una valida opzione per avere un inizio rapido degli effetti e per evitare disagi da assunzione intranasale. Le informazioni relative alle dosi o alla tossicità di questa molecola sono scarse e viene riportato che possono variare da individuo a individuo. Secondo le informazioni riportate dagli assuntori di questa sostanza, vengono indicate come dosi leggere, 15-30 mg (orale, pastiglia); normale 80-150 mg (orale, pastiglia), 150 mg (orale, disciolta); forte, 200-500 mg (orale, pastiglia).

Gli effetti insorgono 30 minuti dopo l'assunzione orale. La loro insorgenza è stata descritta come simile a quella del "Meph" (mephedrone), ma un po' più forte, con picco massimo in 2-3 ore, tempo durante il quale si riportano tensioni muscolari facciali, euforia, entusiasmo e fervore per le attività fisiche e mentali. La fase calante o di decadimento degli effetti è molto graduale, tanto che possono essere percepiti fino a più di 12 ore dalla somministrazione iniziale. In alcuni casi si verificano difficoltà nel prendere sonno. (<http://www.psychonaut.com/sintetici/36848-un-po-di-rc-che-ho-provato.html>; <http://www.bluelight.ru/vb/threads/493388-%284-Fluoroamphetamine-150-mg%29-New-experience-So-fresh-so-clean> (ultimo accesso, 7 agosto 2013).

Sul sito Erowid viene riportata la testimonianza di un utente in merito agli effetti correlati ad assunzione orale di 240 mg totali di 4-FA (dosi ripetute di 60 mg ciascuna, per tutto l'arco della serata). Gli effetti riportati sono stati euforia, empatia e aumento dell'energia, definiti come effetti simili a quelli dell'MDMA, ma leggermente più leggeri (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=92053>, ultimo accesso 31 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://www.sensearomatics.net/4fa/> e <http://www.arccolab.net/4facrystals/> (ultimo accesso 7 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 4-FA risulta inclusa nella Tabella I del del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 24 ottobre 2012, (12A11823) (GU n. 264 del 12 novembre 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo nei seguenti Paesi in Europa: Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Ungheria, Lituania, Norvegia, Polonia, Slovacchia, Svezia e Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, 4-FMP (4-Fluoroamphetamine). 2012.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

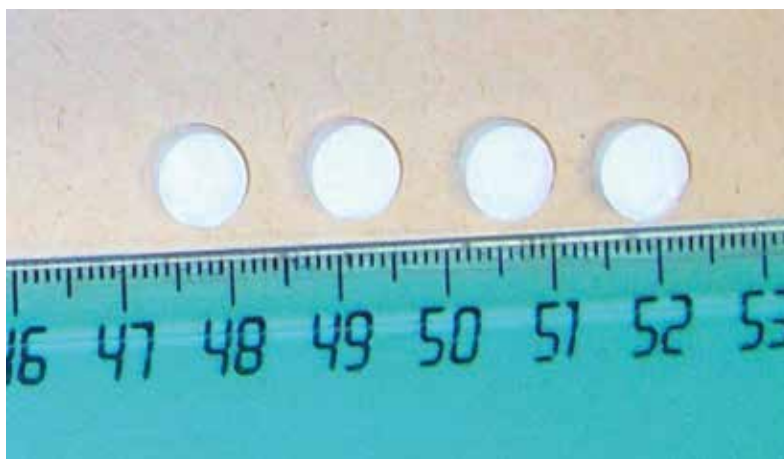


Figura 1: Compresse analizzate dal Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti dei Carabinieri - Investigazioni Scientifiche di Bologna risultate contenere 4-fluoroamfetamina (Fonte: Legione Carabinieri "Emilia Romagna" Comando Provinciale di Bologna - Reparto Operativo - Nucleo Investigativo) (Prot. EWS 188/11 dello 07/11/2011).

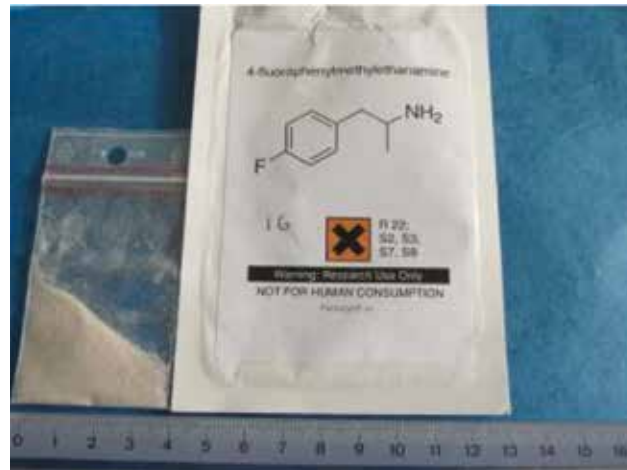


Figura 2: Immagine della bustina contenente "4-fluoroamfetamina" (Fonte: Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori - Agenzia delle Dogane) (Prot. EWS 219/12 del 27/04/2012).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, 4-FMP (4-Fluoroamphetamine). 2013.
- EMCDDA. Technical profile of 4-fluoroamphetamine.
- PubMed e PubChem database.
- Europol Drugs Newsletter. July 2009 ALERT 2009-001 (SYNERGY) 4-Fluoroamphetamine.
- Nagai F, Nonaka R, Satoh Hisashi Kamimura K. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 2007 Mar 22;559(2-3):132-7. Epub 2006 Dec 12.
- C. M. Suter, and Arthur W. Weston. Some Fluorinated Amines of the Pressor Type. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63 (2), 602-605. DOI: 10.1021/ja01847a069.
- International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Proceedings, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, 1969," Costa, E., and S. Garattini, eds., New York, Raven Press, 1970Vol. -, Pg. 21, 1970.
- Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, Nichols DE. Psychostimulant-like effects of p-fluoroamphetamine in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1995 Dec 12;287(2):105-13.
- Wee S, Anderson KG, Baumann MH, Rothman RB, Blough BE, Woolverton WL. Relationship between the serotonergic activity and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 May;313(2):848-54.
- Fuller R. W., Baker J. C., Perry K. W., Molloy B. B. Comparison of 4-chloro-, 4-bromo- and 4-fluoroamphetamine in rats: Drug levels in brain and effects on brain serotonin metabolism. *Neuropharmacology.* 1975. 14: 739-746.
- Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIATF) – Dipartimento di Prevenzione - AULSS 12 Veneziana.
- Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, Parma.
- Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Bologna.
- Westphal F, Rösner P, Junge Th. Differentiation of regioisomeric ring-substituted fluorophenethylamines with product ion spectrometry. *Forensic Science International.* Volume 194, Issue 1, Pages 53-59 (30 January 2010).
- Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori - Agenzia delle Dogane.
- Röhrich J, Becker J, Kaufmann T, Zörntlein S, Urban R. Detection of the synthetic drug 4-fluoroamphetamine (4-FA) in serum and urine. *Forensic Sci Int.* 2011 May 2. [Epub ahead of print].
- Junge T et al. Isomeric fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs). *Forensic Sci Int, Volume 148, Issue 2-3, 2005 Mar 10.*
- Czarnocki Z. The synthesis, mass spectrometric properties and identification of some N,N-di-(β-arylisopropyl)formamides related to the synthesis of ring-modified amphetamines. *Forensic Sci Int, Volume 206, Issue 1-3, 2011 Mar 20.*
- Johansen S.S. and Hansen T.M., Isomers of fluoroamphetamines detected in forensic cases in Denmark, *Int J Legal Med* (2012) DOI 10.1007/s00414-012-0671-0.
- Rust KY, Baumgartner MR, Dally AM, Kraemer T. Prevalence of new psychoactive substances: A retrospective study in hair. *Drug Test Anal.* 2012 Jun;4(6):402-8. doi: 10.1002/dta.1338. Epub 2012 Apr 22.
- Decreto 24 ottobre 2012, (12A11823) (GU n. 264 del 12 novembre 2012).