

2-metyl-AP-237

Namn, CAS-nr

IUPAC: 1-[2-methyl-4-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-1-piperazinyl]-1-butanone

Kemiska namn: 1-[4-(3-fenylprop-2-en-1-yl)-2-metylpiperazin-1-yl]butan-1-on

Kortnamn: 2-metyl-AP-237

CAS: 98608-61-8

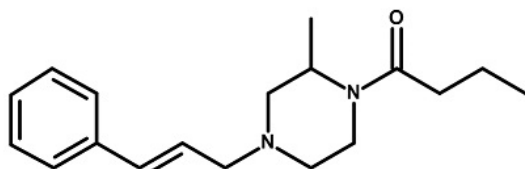
Övriga namn: 1-[2-methyl-4-(3-phenylprop-2-en-1-yl)piperazin-1-yl]butan-1-one; 1-{2-methyl-4-[(2Z)-3-phenylprop-2-en-1-yl]piperazin-1-yl}butan-1-one; 1-butanone, 1-[2-methyl-4-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-1-piperazinyl]-; 1-(4-cinnamyl-2-metylpiperazin-1-yl)butan-1-one; 2-metyl-AP-237; 2-metyl-bucinnazine; N-butyryl-N'-cinnamyl-2-metyl-piperazine och piperazine, 2-metyl-1-(1-oxobutyl)-4-(3-phenyl-2-propenyl)- (9CI)

(EMCDDA, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₁₈H₂₆N₂O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: opioider

Strukturlika substanser: 2-metyl-AP-237 är en 1-acyl-4-substituerad piperazin (acyl-cinnamylpiperazin) och är strukturellt lik AP-237 (bucinnazine) som en opioidanalgetikum som patenterades på 60-talet för behandling av cancerpatienter. AP-237 kan ha använts i Kina men finns inte på den svenska läkemedelsmarknaden och är oreglerad i Sverige.

2-metyl-AP-237 har till skillnad från AP-237 en metylgrupp i piperazinringens 2-position.

(EMCDDA, 2019; Läkemedelsverket, 2019; Qing et al., 1986; SciFinder, 2019)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. 2-metyl-AP-237 har identifierats i pulver och tabletter.

Molekylvikt (g/mol): 286,41

Kokpunkt (°C): 449,8±45,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,025±0,06 (beräknad)

Föroreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

Framställning

Syntes av 2-metyl-AP-237 beskrivs i ett patent från 1985 (Furlan, 1985).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism farmakologiska och toxikologiska effekter för 2-metyl-AP-237.

- *In vivo*-studie på möss. I ett patent jämförs 2-metyl-AP-237 med strukturellt snarlika substanser samt de kända smärtstillande substanserna dextropropoxifen, salicylsyra och fenylbutazon i dess analgetiska effekt (perifera och centrala) samt för den akuta toxiciteten. 2-metyl-AP-237 bedömdes ha en bra analgetisk aktivitet både vid peroral (p.o.; 100 mg/kg) och subkutan (s.c.; 10, 25 och 50 mg/kg) administrering jämfört med de kända kontrollsubstanserna. Toxicitetsgraden var dosberoende. Vid lägre doser noterades ökad psykomotorisk aktivitet, smärtlindring och dyspné och vid högre doser toniska kramper och ökad kroppstonus. Efter intravenös (i.v.) administrering uppvisade mössen omedelbart toxiska symtom och dog inom några minuter till följd av respiratorisk blockad. Mortaliteten var fördröjd efter p.o. och s.c. administrering. I de fall där mössen dog observerades cyanos i svans och öron och hjärt- och respiratorisk blockering bedömdes som den främsta orsaken till döden. "Letal dos 50%" (LD₅₀)-värdena för möss uppmättes till 55, 350 och 550 mg/kg efter i.v., p.o. respektive s.c. administrering (FASS, 2019; Furlan, 1985).
- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att 2-metyl-AP-237 verkar som full agonist på μ -opioidreceptorn med 85% receptoreffektivitet (efficacy) jämfört med morfin. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) är högre för 2-metyl-AP-237 (EC₅₀ = 0,568 μ M) jämfört med fentanyl (EC₅₀ = 0,002 μ M) och morfin (EC₅₀ = 0,507 μ M) men lägre jämfört med buprenorfin (EC₅₀ = 0,297 μ M) (RMV, 2019).

2-metyl-AP-237 säljs och diskuteras som en fentanylanalog. Dess effekt jämförs med de som fentanyl och andra opioider ger (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

Gruppsspecifika

Den strukturellt snarlika substansen AP-237, som har använts som smärtstillande medel i Kina har i djurtester jämförts med morfins effekt. AP-237 kan ge fysiskt beroende men dess potensgrad bedömdes som något lägre än morfins. AP-237 har bedömts vara en potent smärtstillande substans i gnagare och vara farmakologisk lik morfin (Carrano et al., 1975a; Carrano et al., 1975b; Qing et al., 1986).

I ett farmakodynamiskt modellprogram beräknades AP-237 och liknande acylpiperaziner struktur-affinitetsförhållande till μ -opioidreceptorn. De bedömdes vara potenta och selektiva agonister (Barlocco et al., 1993).

De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, miosis, muskelrigiditet, medvetlöshet och andningsdepression medieras genom opioders agonistiska bindning till μ -opioid receptorn. μ -Opioidreceptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioders missbruks- och beroendepotential (Contet et al., 2004; WHO, 2014).

Dokumenterad förekomst

Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2018	2019 (till april)
Nationellt forensiskt centrum	0	1 (tablett)
Tullverkets laboratorium	0	1 (pulver, tablett)
Rättsmedicinalverket*	-	0
Giftinformationscentralen	0	1 (sjukhus)

*Rättsmedicinalverket har en analytisk referens sedan mars 2019.

Inget yttrande enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Identifierad i Sverige första gången januari 2019 i beslag.

(GIC, 2019; NFC, 2019; RMV, 2019; TVL, 2019)

Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i april 2019 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag och testköp (Sverige).

(EMCDDA, 2019)

Rapporterad förekomst i övriga världen

Ännu ej formellt noterad i hos UNODC.

Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

Ingen medicinsk användning är känd men användning kan förekomma inom farmakologisk forskning.

Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver och tabletter (EMCDDA, 2019; NFC, 2019; TVL, 2019).

Säljs som tabletter (5 mg) i mängden 1000 stycken och pulver kan köpas i kilogram (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av tabletter, pulver och kapslar i doser mellan 5-700 mg. Substansen har intagits peroral, nasalt (snortning), rektalt och intravenöst. Upprepat intag förekommer (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

Alkohol (GIC, 2019).

Hälsorisker

Substansspecifika

Kännedom om dödsfall kopplade till substansen saknas.

Giftinformationscentralen har rapporterat om ett förgiftningsfall från sjukhus. Mannen hade tagit 50 tabletter á 5 mg tillsammans med öl. Han uppgav att hans ”normala” dos var 30-40 tabletter dagligen pga tolerans mot opioider. Ambulansen larmades när mannen upplevde att han andades dåligt. Vid ankomsten till sjukhus var patienten vaken och talbar, hade små pupiller och hög puls (GIC, 2019).

På drogforum jämförs 2-metyl-AP-237 med andra opioider, bl a narkotikaklassade tramadol. Substansen ger ett rus, behaglig känsla, mild eufori, ett lugn och små pupiller. Vid nasalt intag (snortning) upplevs symtomen inom några minuter. Effekten har klingat av efter 6 timmar. Negativa effekter som beskrivs är att 2-metyl-AP-237 ger klåda, sveda i näsa (snortning), huvudvärk, värmevallningar, tinnitus, temporär hörselnedsättning, förvirring samt ge en kortvarig effekt och utveckla tolerans (Drogforum, 2019)

Grupppecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nãtdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen 2-metyl-AP-237 kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av opioider förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till opioider potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2019; UNODC & WHO, 2013; WHO, 2014).

Tillgänglighet

Substansen kan införas, hanteras och säljas lagligt i avsaknad av klassificering. Ökad tillgänglighet och därmed ökad användning kan befaras då bruk och införsel inte är straffbart.

Nuvarande kontrollstatus

Oreglerad i Sverige.

Övrig information

-

Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 1-[4-(3-fenylprop-2-en-1-yl)-2-metylpiperazin-1-yl]butan-1-on förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 1-[4-(3-fenylprop-2-en-1-yl)-2-metylpiperazin-1-yl]butan-1-on *med kortnamn* 2-metyl-AP-237 förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

Referenser

- Barlocco, D., Cignarella, G., Greco, G. & Novellino, E. (1993). Computer-aided structure-affinity relationships in a set of piperazine and 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives binding to the mu-opioid receptor. *J Comput Aided Mol Des*, 7(5), 557-571.
- Carrano, R. A., Kimura, K. K., Landes, R. C. & Mccurdy, D. H. (1975a). General Pharmacology of a New Analgesic Ap-237. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, 213(1), 28-40.

- Carrano, R. A., Kimura, K. K. & McCurdy, D. H. (1975b). Analgesic and tolerance studies with AP-237, a new analgesic. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 213(1), 41-57.
- Contet, C., Kieffer, B. L. & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 14(3), 370-378.
- Drogforum (2019).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2019). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat april 2019).
- FASS (2019). Dextropropoxifen, salicylsyra och fenylbutazon. Tillgängligt från: <https://www.fass.se/LIF/startpage> (inhämtat april 2019).
- Furlan, D. *Assignee*: Euroresearch S.r.l., Italy . (1985). *Patent*: Methyl-piperazino derivatives with analgesic activity and therapeutic compounds which contain them. EP142756A2.
- Giftinformationscentralen (GIC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Läkemedelsverket (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom nätverket.
- Qing, T., Zhi-Ji, C. & Wei-Ping, W. (1986). Experimental Study on the Dependence-Producing Properties of Qiang Tong Ding (AP-237). *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*(2), 83-90.
- Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat april 2019).
- Tullverkets laboratorium (TVL) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) och World Health Organization (WHO) (2013). *Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality*. Tillgängligt från: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_overdose.pdf?ua=1
- Webbshop (2019).

WHO (2014). *Community management of opioid overdose*. Tillgängligt från:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua%20=1&ua%20=1 (inhämtat april 2019).