

## 3-hydroxifencyklidin

### 1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

*IUPAC:* 3-[1-(piperidin-1-yl)cyclohexyl]phenol

*Kemiska namn:* 3-[1-(piperidin-1-yl)cyclohexyl]fenol, 3-[1-(1-piperidinyl)cyclohexyl]phenol,

N-[1-(3-hydroxyphenyl)cyclohexyl]piperidine, 1-[1-(3-hydroxyphenyl)cyclohexyl]piperidine,

*Kortnamn:* 3-hydroxyphencyclidine

*CAS:* 79787-43-2

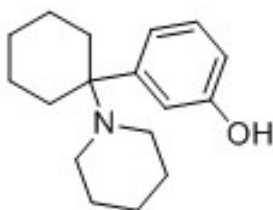
*Övriga namn:* -

(EMCDDA, 2018; Morris & Wallach, 2014; NFC, 2018; Scifinder, 2018; TVL, 2018)

### 2. Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

*Summaformel:* C<sub>17</sub> H<sub>25</sub> N O

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Arylcyclohexylaminer

*Strukturella substanser:* Fencyklidin (PCP) som är internationellt reglerad enligt 1971 års psykotropkonvention, 3-MeO-PCP som sedan tidigare är narkotikareglerad. Substansen 3-HO-PCP (3-hydroxifencyklidin) är ett 3-hydroxi derivat av PCP (fencyklidin). Vidare uppvisar 3-HO-PCP strukturella likheter med 3-MeO-PCP och substanserna skiljer sig åt genom att fenylingen är substituerade med en 3-hydroxi respektive 3-metoxigrupp. (Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (ändrad t.o.m. SFS 2018:115); Läkemedelsverket, 2018; Scifinder, 2018)

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* -

*Molekylvikt (g/mol):* 259,39

*Kokpunkt (°C):* 393,7±25,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,086±0,06 (beräknad)

*Föreningar/blandningar:* Detektion av förekomst som vitt pulver i produkt märkt "3-HO-PCP" som inköpts via internet samt förekomst som beige pulver. Substansen 3-HO-PCP förekommer som hydroklorid (HCl) samt hydrobromid (HBr) salt. (EMCDDA, 2018; NFC, 2018; Scifinder, 2018).

### 4. Framställning

Metoder för framställning av arylcyclohexylaminer inklusive 3-HO-PCP finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Syntes av 3-HO-PCP hävdas för första gången i litteraturen vara beskriven år 1978 genom en studie som undersökte struktur-aktivitets samband hos PCP derivat (EMCDDA, 2018; Kalir et al., 1978; Kamenka et al., 1982; Shulgin & MacLean, 1976; Wallach et al., 2016).

## 5. Verkningsmekanismer, effekter

### *a) Substansspecifika*

Vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter finns för 3-HO-PCP.

- 3-HO-PCP beskrivits vara en av de mest potenta analogerna av PCP genom en studie där bindningsegenskaperna hos PCP derivat undersöktes i hjärnmembran från marsvin (Itzhak, 1986).
- Det har konstaterats *in vitro* att substansen 3-HO-PCP binder med en hög affinitet till NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorn samt att 3-HO-PCP binder med högre affinitet än PCP. Substansen 3-HO-PCP har även *in vitro* påvisats ha hög affinitet för  $\mu$ -opioid receptorn (430ggr högre än den för PCP men lägre än den för morfin) (EMCDDA, 2018; Kamenka et al., 1982).
- Genom ytterligare en *in vitro* studie har påvisats att 3-HO-PCP binder med hög affinitet till NMDA/PCP-receptorn där hjärna från råttor användes (Suzuki et al., 1996).

Det har hypotiserats att 3-HO-PCP kan vara en aktiv metabolit av PCP som metaboliseras i en låg grad hos människor (EMCDDA, 2018; Kamenka et al., 1982; MASUMOTO, TAKEUCHI, OHTA, & HIROBE, 1989).

Substansen 3-HO-PCP har rapporterats förekomma i diskussionsforum via internet sedan år 2009 som så kallad "forskningskemikalie" (Morris & Wallach, 2014).

### *b) Gruppsspecifika*

Arylcyklohexylaminer inklusive ketamin, PCP och strukturellt relaterade substanser verkar i huvudsak genom binda till NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorn klassificeras som dissociativa bedövningsmedel (anestetika) (ACMD, 2013; Katharina E. Hofer et al., 2012; Suzuki et al., 1996). Antagonism av NMDA receptorn har bedömts vara den huvudsakliga underliggande farmakologiska egenskapen för verkan inklusive psykoaktiv effekt av dissociativa anestetika (Roth et al., 2013; Wallach et al., 2016). Det har under flera decennier förekommit icke-medicinskt bruk av dissociativa arylcyklohexylaminer för de sinnespåverkande effekterna som substanserna medför (Morris & Wallach, 2014). Eftersträfvade effekter med arylcyklohexylaminer inkluderar eufori, ökad empati och social interaktion, känslor av fredlighet, ett tillstånd av att gå djupare in i sig själv, dissociation från den fysiska kroppen, nära döden upplevelser, hallucinationer, derealisation och sensorisk deprivation (Hondebrink et al., 2017; Roth et al., 2013).

## 6. Dokumenterad förekomst

*Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige*

Uppgiftslämnare	2017	2018 (t.o.m. mitten av april)
Nationellt forensiskt centrum	-	5 (pulver)
Rättsmedicinalverket	-	-
Tullverkets laboratorium	-	-
Giftinformationscentralen	3 (sjukhus)	4 (sjukhus)

(GIC, 2018; NFC, 2018; RMV, 2018; TVL, 2018)

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt Förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

### *b) EMCDDA*

Formellt noterat i Sverige och Slovenien år 2018.

### *c) UNODC*

Beslag har förekommit i USA samt Italien under år 2013.

### *d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

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

## 7. Beredning, exponering, administrering, dos

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 3-HO-PCP genom varierande administrationssätt såsom nasal, rektal administration (Drogforum, 2018).

2-5mg+ är doser som uppges för 3-HO-PCP (Drogforum, 2018).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## 8. Kombinationsmissbruk

Intag av 3-HO-PCP tillsammans med alkohol samt tillsammans med andra arylcyklohexylaminer inklusive O-PCE (Drogforum, 2018).

## 9. Hälsorisker

### *Substansspecifika*

Giftinformationscentralen har rapporterat om 4 sjukhusfall med substansen 3-HO-PCP. I ett av GIC-fallen var patienten ångestfylld, grät och skrek, hade hög puls och hyperventilerade. I två andra GIC-fall var patienterna förvirrade, stela och hade hög puls och lågt blodtryck (GIC, 2018).

Användare har rapporterat om olika psykoaktiva effekter av 3-HO-PCP via internetforum sedan 2009 (Morris & Wallach, 2014). Användare har rapporterat att 3-HO-PCP ger upphov till eufori, bedövande känslor i

kroppen, har dissociativa egenskaper, att 3-HO-PCP är en mycket potent substans (Drogforum, 2018).

### *Gruppspecifika*

Rapporterade biverkningar med arylcyklohexylaminer inkluderar förvirring, reducerat medvetande, bedövande effekter, smärtstillande effekter, livliga drömmar, hallucinationer, förvrängd verklighetsuppfattning, kardiovaskulära problem; högt blodtryck, hjärtklappning, panik attacker, dissociativa effekter, dissociation från den fysiska kroppen, dissociation från omgivningen, apné, urinblåsetoxicitet, vomering, illamående, dålig syn, ofrivilliga muskelrörelser, oro, upplevd förlust av kontroll, förvirring, försämrat minne, talsvårigheter, svindel, paranoid psykos, förhöjd kroppstemperatur, kramper och andningssvårigheter (ACMD, 2013; Hill & Thomas, 2009; Katharina E. Hofer et al., 2012).

Eftersträvade effekter inkluderar eufori, empati, dissociation från den fysiska kroppen, hallucinationer, vilka kan åtföljas av förvirring, svindel, psykomotorisk agitation och kognitiv försvagning. Kliniskt rapporterade symptom vad gäller metoxetamin inkluderar ett "dissociativt katatoniskt" tillstånd liknade det som ses med ketamin, ackompanjerat med sympatomimetisk toxicitet med signifikant takykardi och hypertension (Roth et al., 2013).

En av de huvudsakliga akuta riskerna associerad med bruk av substanser såsom ketamin är potential för fysisk skada och trauma. Detta inträffar eftersom brukare har ett sänkt medvetande om de fysiska omgivningarna med en reducerad perception av smärta, hallucinationer, paranoia och andra effekter som kan inkludera dålig koordination, temporär paralytisk och oförmåga att tala (Dargan & Wood, 2013).

Risk för fatal intoxication från en akut dos av ketamin har betraktats vara rätt sällsynt. Dock kan intoxication med dissociativa substanser leda till ett riskfyllt och vårdslöst beteende och risk för dödliga utgång vid olyckor inklusive trafikolyckor (Baumeister, Tojo, & Tracy, 2015; Dargan & Wood, 2013).

Beslag och fallbeskrivningar med 3-HO-PCP har rapporterats i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns i och med i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen 3-HO-PCP kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. I en samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att trenden för användning av arylcyklohexylaminer förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka lagliga psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till arylcyklohexylaminer (GIC, 2018; NFC, 2018; RMV, 2018; TVL, 2018)

### 10. 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.

### 11. Nuvarande kontrollstatus

Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention. Ingen information om reglering ännu (EMCDDA, 2018).

### 12. Övrig information

-

### 13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 3-[1-(piperidin-1-yl)cyklohexyl]fenol 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

3-[1-(piperidin-1-yl)cyklohexyl]fenol *med kortnamn* 3-hydroxifencyklidin (3-HO-PCP) förs upp på Förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

### 14. 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.

### 15. Referenser

ACMD. (2013). Ketamine: a review of use and harm.

Baumeister, D., Tojo, L. M., & Tracy, D. K. (2015). Legal highs: staying on top of the flood of novel psychoactive substances. *Ther Adv Psychopharmacol*, 5(2), 97-132. doi:10.1177/2045125314559539

Dargan, P., & Wood, D. (2013). *Novel psychoactive substances: classification, pharmacology and toxicology*: Academic Press.

Drogforum. (2018). Information inhämtad mars, april 2018.

EMCDDA. (2018). European database on new drugs. from

<https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

*Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (ändrad t.o.m. SFS 2018:115)*.

GIC. (2018). Giftinformationscentralen

Hill, S. L., & Thomas, S. H. L. (2009). What's new in... Toxicity of drugs of abuse. *Medicine*, 37(11), 621-626.

doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.08.009>

Hondebrink, L., Kasteel, E. E., Tukker, A. M., Wijnolts, F. M., Verboven, A. H., & Westerink, R. H. (2017). Neuropharmacological characterization of the new psychoactive substance methoxetamine. *Neuropharmacology*, 123, 1-9.

Itzhak, Y. (1986). HIGH AND LOW AFFINITY PSYCHOTOMIMETIC OPIOID BINDING SITES: CHARACTERIZATION BY A NOVEL 3H-PCP-ANALOG. *Progress in Opioid Research. NIDA Res. Monogr.* 1986, 173.

Kalir, A., Maayani, S., Rehavi, M., Elkavets, R., Pri-Bar, I., Buchman, O., & Sokolovsky, M. (1978). Structure-activity relationship of some phencyclidine derivatives: in vivo studies in mice. *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, 13(1), 17-24.

Kamenka, J., Chiche, B., Goudal, R., Geneste, P., Vignon, J., Vincent, J. P., & Lazdunski, M. (1982). Chemical synthesis and molecular pharmacology of hydroxylated 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine derivatives. *J Med Chem*, 25(4), 431-435.

Katharina E. Hofer, Grager, B., Müller, D. M., Rauber-Lüthy, C., Kupferschmidt, H., Rentsch, K. M., & Ceschi, A. (2012). Ketamine-like Effects After Recreational Use of Methoxetamine. *Annals of Emergency Medicine*, 60(1), 97-99.

Läkemedelsverket. (2018). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Retrieved from [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf).

MASUMOTO, H., TAKEUCHI, K., OHTA, S., & HIROBE, M. (1989). Application of chemical P450 model systems to studies on drug metabolism. I. Phencyclidine: a multi-functional model substrate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37(7), 1788-1794.

Morris, H., & Wallach, J. (2014). From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. *Drug Test. Anal.*, 6(7-8), 614-632. doi:10.1002/dta.1620

NFC. (2018). Nationellt forensiskt centrum

RMV. (2018). Rättsmedicinalverket

Roth, B. L., Gibbons, S., Arunotayanun, W., Huang, X.-P., Setola, V., Treble, R., & Iversen, L. (2013). The ketamine analogue methoxetamine and 3- and 4-methoxy analogues of phencyclidine are high affinity and selective ligands for the glutamate NMDA receptor. *PLoS One*, 8(3), e59334. doi:10.1371/journal.pone.0059334

Scifinder. (2018). Scifinder. Retrieved 2014, from <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>

Shulgin, A., & MacLean, D. (1976). Illicit synthesis of phencyclidine (PCP) and several of its analogs. *Clinical Toxicology*, 9(4), 553-560.

Suzuki, T., Yamamoto, T., Hori, T., Baba, A., Shiraishi, H., Ito, T., . . . Ho, K. (1996). Autoradiographic study on the pharmacological characteristics of [3H] 3-OH-PCP binding sites in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 310(2-3), 243-255.

TVL. (2018). Tullverkets laboratorium.

Wallach, J., Colestock, T., Cicali, B., Elliott, S. P., Kavanagh, P. V., Adejare, A., . . . Brandt, S. D. (2016). Syntheses and analytical characterizations of N-alkyl-aryl cyclohexylamines. *Drug Test Anal*, 8(8), 801-815.