



Folkhälsomyndigheten

KLASSIFICERINGSdokUMENT

Narkotika

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika
Narkotikastrafflagen (1968:64)
Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

Dnr: 04801-2022

Förslag överlämnat:
2022-12-16

AVSER

1-(4-klorofenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on med kortnamn 4Cl-alfa-PVP

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 1-(4-chlorofenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one

Kemiskt namn: 1-(4-klorofenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on

Kortnamn: 4Cl-alfa-PVP

CAS: 5881-77-6

Övriga namn: 1-(p-chloro-phenyl)-2-pyrrolidin-pentanone-(1), chloro-alpha-PVP, 4-chloro-alpha-pyrrolidinovalerophenone, 4-Cl- α -PVP, 4-Cl-PVP, Cl-PVP

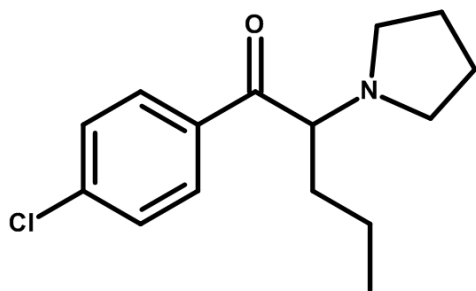
Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan förekomma för andra substanser.

(Drogforum, 2022; EMCDDA, 2022; Schram et al., 2021; Seeger, 1967)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₁₅H₂₀ClNO

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Syntetiska katinoner

Strukturlika substanser: liknar 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-pentan-1-on (alfa-PVP) och 1-(4-metylfenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)pentan-1-on (pyrovaleron) som är reglerade enligt 1971 års psykotropkonvention. Skillnaden mot dessa två utgörs av substituenten i paraposition på fenytringen. 4Cl-alfa-PVP har en klorgrupp medan pyrovaleron har en metylgrupp och alfa-PVP saknar substituent. 4Cl-alfa-PVP liknar även den i Sverige narkotikaklassade 1-(4-fluorofenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on (4F-alfa-PVP) men skiljer sig genom att ha klor istället för fluor i paraposition.

(EMCDDA, 2022; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:1343)*; Läkemedelsverket, 2022).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. 4Cl-alfa-PVP har identifierats i pulver och kapslar.

Molekylvikt (g/mol): 265

Kokpunkt (°C): 126-130

Densitet (g/cm³): 1,124±0,06 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2022; SciFinder, 2022; Seeger, 1967)

4. Framställning

4Cl-alfa-PVP kan syntetiseras med 2-bromo-1-(4-klorofenyl)-1-pentanon och pyrrolidin som utgångsmaterial.

(Seeger, 1967)

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för 4Cl-alfa-PVP.

- En *in vitro* studie undersökte 4Cl-alfa-PVPs förmåga att hämma transportörerna för serotonin (SERT), dopamin (DAT) och noradrenalin (NET). Försöken utfördes i tre olika cellinjer som uttryckte varsin transportör. Studien visade att 4Cl-alfa-PVP har kapacitet att inhibera DAT och NET fullständigt, för SERT uppgick maximal inhibition till $\geq 94\%$. Även koncentrationen

som resulterade i 50 % av maximal hämning (IC_{50}) bestämdes och utgör ett mått för potensen. 4Cl-alfa-PVP uppvisade starkast hämning av DAT ($IC_{50} = 8,0$ nM) följt av NET ($IC_{50} = 70$ nM) och SERT ($IC_{50} = 130$ nM). Kokain användes som kontrollsubstans. Kokain kan inhibera samtliga transportörer fullständigt och dess IC_{50} -värden blev 160 nM (DAT), 560 nM (NET) och 200 nM (SERT). Utifrån IC_{50} -värdena beräknades även inhiberingskvoten DAT/SERT där ett högre värde representerar större effekt på dopamin än serotonin. En DAT/SERT-kvot över 1 anses vara associerad med ökad psykostimulation och missbrukspotential. För 4Cl-alfa-PVP var kvoten 130. Kokains inhiberingskvot var 1,2 (RMV, 2022).

- En *in vivo* studie på råttor har undersökts 4Cl-alfa-PVPs beroendepotential genom självadministreringstest (1) och förmåga att substituera för metamfetaminets effekter (2).

1. Självadministreringstest

I detta försök hade man en kammare med en hävstång som vid nedtryckning resulterade i en automatisk intravenös infusion genom en inopererad kateter. Olika grupper av råttor fick infusion av 4Cl-alfa-PVP, metamfetamin eller koksaltlösning. Först utfördes träningssessioner med fast dos om 0,05 mg/kg/infusion av metamfetamin och 4Cl-alfa-PVP. Antal infusioner under träningen var signifikant högre än koksalt för både 4Cl-alfa-PVP och metamfetamin. Därefter undersöktes doseringsintervallen 0,0125-0,2 mg/kg/infusion för metamfetamin och 4Cl-alfa-PVP. Resultatet visade en inverterad U-formad dosresponskurva för 4Cl-alfa-PVP och metamfetamin. Högst antal infusioner för 4Cl-alfa-PVP sågs vid dos 0,1 mg/kg/infusion och 0,03 mg/kg för metamfetamin. Högst antal infusioner för 4Cl-alfa-PVP (85 st.) var signifikant högre än för metamfetamin (57 st.). Resultaten visar att 4Cl-alfa-PVP har beroendeframkallande effekter, men som är mindre potenta än metamfetaminets.

2. Substitutionstest ("drug discrimination study" på engelska)

4Cl-alfa-PVPs förmåga att ge upphov till samma beteende som råttan lärt sig utföra vid metamfetaminintag undersöktes. I försöket hade man en matbehållare med en hävstång på varsin sida. Först tränades råttorna till att associera respektive hävstång med koksaltlösning eller metamfetamin genom belöning av matbitar efter 10 konsekutiva korrekta tryckningar. Därefter substituerades metamfetamin med 4Cl-alfa-PVP i doser upp till 2,5 mg/kg. 4Cl-alfa-PVP kunde fullt substituera (definierat som > 80 % korrekta hävstångstryck) för metamfetamin vid dosen 2,5 mg/kg. Även hävstångstryck per sekund (respons hastighet) beräknades. 4Cl-alfa-PVP visade en dosberoende ökning av respons hastigheten som var signifikant högre än för koksaltlösningen vid doserna 1,2 och 2,5 mg/kg. Resultaten visar att 4Cl-alfa-PVP har psykoaktiva effekter i råttor som påminner om metamfetaminets.

(Xu et al., 2021)

- Det finns ett allvarligt förgiftningsfall rapporterat där bland annat 4Cl-alfa-PVP intagits. Det rör en man med buprenorfinbehandlat opioidberoende som hittades medvetslös med kramper av ambulanspersonal. Runt honom fanns flertal förpackningar med droger, däribland en förpackning märkt 4Cl-alfa-PVP. Han behandlades med bensodiazepiner (midazolam och diazepam). Vid ankomst till sjukhus var han djupt medvetslös och lätt takykard. Han intuberades och lades in på IVA där han hölls sederad i 1,5 dygn innan han skrevs vidare till psykiatrisk avdelning. Under förloppet utvecklade han hypotension vilket behandlades med efedrin. Analyserna på sjukhus identifierade inga droger utöver buprenorfin. Närmare undersökning av urinprover visade 4Cl-alfa-PVP, deskloro-N-etylorketamin (arylcyklohexylamin) och efedrin/pseudoefedrin (dock oklart om provet togs innan eller efter efedrin gavs på sjukhus). I blod identifierades ADB-BUTINACA (EMCDDA, 2022).

Det finns flera sjukhusfall med symtombeskrivningar för analytiskt obekräftade intag:

- 1 g 4Cl-alfa-PVP gav kramp och takykardi
- 0,5 g 4Cl-alfa-PVP gav hjärtklappning, spända muskler och tryck i bröstet
- 1 g 4Cl-alfa-PVP och 1 g 4F-PHP (annan katinon) gav bröstsmärtor och andningssvårigheter
- Injektion av 4Cl-alfa-PVP, etylhexedron (annan katinon), fenetylamin (centralstimulantia) och 5-mbpv (okänt vilken substans förkortningen står för) resulterade i hallucinationer, vertigo, tinnitus och yrsel 4 dygn efteråt. Symtom tidigare under förloppet är okänt (GIC, 2022).

Användare på drogforum beskriver effekter som stimulation, eufori, taktill förstärkning samt ökad kognition, fokus, motivation, empati och libido. Substansens effekter uppges likna de för mefedron, metamfetamin, MDMA och kokain (Drogforum, 2022; Webbshop, 2022)

b) Gruppsspecifika

Syntetiska katinoner är derivat av katinon som är en psykoaktiv substans i växten khat (*Catha edulis*). Katinoner verkar psykostimulerande genom att öka koncentrationerna av monoaminerna dopamin, serotonin och noradrenalin i synapsklyftorna mellan neuron. Detta åstadkoms huvudsakligen genom att hämma monoamintransportörerna DAT, NET samt SERT och/eller agera substrat för desamma. Som följd stimuleras framförallt det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Vidare förekommer det skillnader mellan olika katinoners selektivitet för olika monoamintransportörer vilket påverkar effektprofilen. Katinoner som hämmar DAT mer än SERT är till exempel associerade med starkare psykostimulerande effekter och beroendepotential medan motsatt förhållande ofta är förenad med större empatogena effekter. Katinonernas effekter inkluderar ökad energi, kognition och könsdrift samt eufori. Vanliga oönskade effekter är bland annat ångest, agitation, psykos, takykardi och hypertension. Allvarliga symtom/tillstånd som epileptiska anfall, rbdomyolys, hypertensiv kris, hypertermi och hjärtstopp förekommer vilka bland annat kan leda till multiorgansvikt, hjärndöd och död.

(Luethi & Liechti, 2020; Soares et al., 2021; Weng et al., 2022; Zaami et al., 2018).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2016	2017-2020	2021	2022 (till november)
Nationellt forensiskt centrum	52 (pulver)	59 (pulver)	2 (pulver)	-
Tullverkets laboratorium	5 (pulver)	21 (pulver)	2 (pulver)	4 (pulver)
Rättsmedicinalverket*	5 (3 dödsfall)	4 (1 dödsfall)	1 dödsfall	-
Giftinformationscentralen	4 sjukhusfall	1 sjukhusfall	-	-

*Rättsmedicinalverket har haft referenssubstans sen 2016.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). 8 beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången januari 2015 i beslag.

(EMCDDA, 2022)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i maj 2015 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Belgien, Sverige, Tyskland, Finland, Spanien, Storbritannien, Grekland, Frankrike, Tjeckien, Slovenien, Irland, Kroatien, Rumänien, Slovakien, Litauen, Portugal, Estland, Malta, Norge, Italien, Luxemburg, Danmark). Även identifierad i testköp (Slovenien), droginnehållskontroll (drug checkning) (Spanien), i använd spruta (Ungern) samt patientfall (Spanien, Italien).

(EMCDDA, 2022)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad 2015 hos UNODC. Har identifierats i 2 länder i Nordamerika, 1 land i Sydamerika, 4 länder i Asien samt 4 länder i övriga världen. Identifierad i beslag (Kina).

(Qian et al., 2017; UNODC, 2022)

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver, kapslar. Blandningar med följande substanser har förekommit: 3-CMC, 4-CMC, MDPHP, koffein, dipyrone (NSAID), N-etylnorpentedron, N-etylnorhexedron och 4-fluoroetylfenidat.

Säljs som kristaller i upp till kilokvantiteter (Webbshop, 2022).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om singelintag av 15-250 mg. Upprepat intag förekommer. Administreringssätten har varit inhalation (vaping och rökning), nasalt, intravenöst och rektalt. I ett sjukhusfall uppgavs intag om 1 g (Drogforum, 2022; GIC, 2022).

Missbruksdosen är okänd. Observera att dosexempel ovan bygger på anekdotisk information och därför omfattas av osäkerhet i vad som kan anses vara vanlig dosering.

8. Kombinationsmissbruk

Drogforumsanvändare beskriver kombination med opioider, andra katinoner, alkohol och arylaklylaminer. Intag av flera katinoner har bekräftats analytiskt i två sjukhusfall och i ett obduktionsärende. Kombinationsbruk med bensodiazepiner har bekräftats analytiskt i ett sjukhusfall. I ett sjukhusfall samdetekterades 4Cl-alfa-PVP med en aryleyklohexylamin och syntetisk cannabinoid hos opioidberoende användare (Drogforum, 2022; EMCDDA, 2022; RMV, 2022; Weng et al., 2022) (GIC, 2022).

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

I Sverige har 4Cl-alfa-PVP identifierats i 5 obduktionsfall. I ett av fallen bedömdes intag av 4Cl-alfa-PVP vara dödsorsaken. I ett annat fall bedömdes 4Cl-alfa-PVP tillsammans med andra intagna katinoner utgöra dödsorsak (RMV, 2022).

Det finns ett allvarligt förgiftningsfall med analytiskt bekräftat intag av bland annat 4Cl-alfa-PVP där patienten utvecklade kramp, medvetslöshet och takykardi (EMCDDA, 2022).

Det finns 2 svenska sjukhusfall där patienten uppgivit singelintag av 4Cl-alfa-PVP. I ena fallet utvecklade patienten kramp och takykardi och i det andra fallet takykardi, spända muskler och tryck i bröstet. Det finns även några rapporterade blandintoxer med bröstsmärtor, andningssvårigheter, hallucinationer, vertigo och tinnitus (GIC, 2022).

I ett återopat sexuellt övergrepp med förgiftningskomponent identifierades 4Cl-alfa-PVP tillsammans med kokain, ketamin, metamfetamin, zolpidem och lorazepam i biologiska prov från offret (EMCDDA, 2022).

Negativa effekter som nämns på internetforum är tidsförvrängning, feberkänslor, muntorrhet, infekterat sår efter extravasal injektion (felinjektion utanför blodbanan), psykos, hallucinationer, hjärtklappning, ångest, näsbränna och ”stora köttår” i näsan efter omfattande bruk (Drogforum, 2022).

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och för deras omgivning.

b) Gruppsspecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att syntetiska katinoner (inkl 4Cl-alfa-PVP) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av syntetiska katinoner förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplat till syntetiska katinoner potential för beroende och missbruk (NADiS, 2022).

10. Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av 4Cl-alfa-PVP befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

11. Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 23 augusti 2016. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

Reglerad i annat land (Tjeckien, Estland, Frankrike, Italien, Ungern, Polen, Finland) (EMCDDA, 2022).

12. Övrig information

-

13.Rekommendation

Skäl (Narkotika)

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), användares upplevelse (se punkt 5 och 9) och fallrapporter (se punkt (5) och 9), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att 4Cl-alfa-PVP kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka syntetiska katinoner. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till substansen och dess potential för beroende och missbruk.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 1-(4-klorofenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on *med kortnamn* 4Cl-alfa-PVP förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14.Notifiera EU-kommissionen

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 återopas.

15.Referenser

Drogforum. (2022).

EMCDDA. (2022). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. Hämtad september 2022 från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:1343).

http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.

GIC. (2022). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Archives of toxicology*, 1-49.

Läkemedelsverket. (2022). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad Oktober 2022 från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>

NADiS. (2022). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.

Qian, Z., Jia, W., Li, T., Hua, Z., & Liu, C. (2017). Identification of five pyrrolidinyl substituted cathinones and the collision-induced dissociation of electrospray-generated pyrrolidinyl substituted cathinones. *Drug Testing and Analysis*, 9(5), 778-787. <https://doi.org/10.1002/dta.2035>

RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Schram, J., Parrilla, M., Slegers, N., Van Durme, F., van den Berg, J., van Nuijs, A. L. N., & De Wael, K. (2021). Electrochemical profiling and liquid chromatography-mass spectrometry characterization of synthetic cathinones: From methodology to detection in forensic samples. *Drug Testing and Analysis*, 13(7), 1282-1294. <https://doi.org/10.1002/dta.3018>

- SciFinder. (2022). Hämtad september 2022 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- Seeger, E. (1967). *α-Pyrrolidino ketones* (Tyskland Patent No. US3314970A). https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=DE&NR=2405682A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19740815&DB=EPODOC&locale=en_EP#
- Soares, J., Costa, V. M., Bastos, M. d. L., Carvalho, F., & Capela, J. P. (2021). An updated review on synthetic cathinones. *Archives of toxicology*, 95(9), 2895-2940.
- UNODC. (2022). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Hämtad september 2022 från <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- Webbshop. (2022).
- Weng, T. I., Chen, H. Y., Chin, L. W., Chou, H. H., Wu, M. H., Chen, G. Y., Chen, J. Y., Shih, C. P., Lin, C. C., & Fang, C. C. (2022). Comparison of clinical characteristics between meth/amphetamine and synthetic cathinone users presented to the emergency department. *Clinical Toxicology*. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2062376>
- Xu, P., Lai, M. J., Fu, D., Liu, H. F., Wang, Y. M., Shen, H. W., & Zhou, W. H. (2021). Reinforcing and discriminative-stimulus effects of two pyrrolidine-containing synthetic cathinone derivatives in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 203. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173128>
- Zaami, S., Giorgetti, R., Pichini, S., Pantano, F., Marinelli, E., & Busardo, F. P. (2018). Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(1), 268-274. https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14129