

## Alfa-PEP

### 1. Namn, CAS-nr

*IUPAC:* 1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-one

*Kemiska namn:* 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-on

*Kortnamn:* alfa-PEP

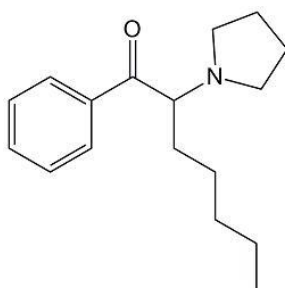
*CAS:* 13415-83-3

*Övriga namn:*  $\alpha$ -PHPP, PV8, alpha-pyrrolidinoheptanophenone,  $\alpha$ -pyrrolidinoenanthophenone

(EMCDDA, 2018; NFC, 2018; Scifinder, 2018; TVL, 2018)

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

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



*Grupptillhörighet:* Syntetiska kationer

*Strukturlika substanser:* 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (alfa-PPP), 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (alfa-PBP), 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on (alfa-PVP), pyrovaleron samt 3,4-metylendioxypyrovaleron (MDPV) som sedan tidigare är reglerade som narkotika. Alfa-PVP, pyrovaleron och MDPV är internationellt reglerade enligt 1971 års psykotropkonvention. Substansen alfa-PEP är en högre homolog av narkotikareglerade  $\alpha$ -PPP, alfa-PBP och alfa-PVP. Alfa-PEP har till skillnad från pyrovaleron ingen metylsubstituent i fenylringen och alfa-PEP har till skillnad från pyrovaleron ytterligare två metylgrupper i sin alkylkedja. Alfa-PEP och MDPV skiljer sig genom att den förstnämnda har en pentylkedja medan den sistnämnda har en propylkedja samt är 3,4-metylendioxi substituerad.

(EMCDDA, 2018; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:1586)*; Läkemedelsverket, 2018; Scifinder, 2018)

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. Substansen alfa-PEP har identifierats i pulver och tabletter. Substansen har även identifierats i vätskor.

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

*Kokpunkt (°C):* 136-140

Densitet ( $\text{g/cm}^3$ ):  $1,008 \pm 0,06$  (beräknad)

Föreningar/blandningar:

(EMCDDA, 2018; NFC, 2018; Scifinder, 2018; TVL, 2018)

#### 4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska katinoner finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Alfa-PEP kan framställas med 1-fenyl-2-bromoheptanon och pyrrolidin som utgångsmaterial (EMCDDA, 2018; Seeger, 1967).

#### 5. Verkningsmekanismer, effekter

##### *Substansspecifika*

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för alfa-PEP.

- Genom en *in vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana dopamin-, serotonin- och noradrenalintransportörer (hDAT, hSERT och hNET) studerades syntetiska katinoners affinitet och potensgrad. Av substanserna som undersöktes genom studien uppvisade de av typen alfa-pyrrolidinofenonderivat den högsta affiniteten för hDAT och hNET och var huvudsakligen relativt selektiva för hDAT. Affiniteten för hDAT ökade med kolkedjans längd ( $K_i$  i  $\mu\text{M}$ ): metyl, alfa-PPP (1,29); etyl, alfa-PBP (0,145); propyl, alfa-PVP (0,0222); butyl, alfa-PHP (0,016) och pentyl, alfa-PEP (0,0148). Genom studien påvisades att en ökning av kedjans längd från en till fem kolatomer (alfa-PPP till alfa-PEP) medför en 100-falldig ökning av affiniteten för hDAT. Substansernas ökande affinitet samt förmåga att vara mer potent vid hDAT med ökad längd på kolkedjan är i linje med andra studier (Kolanos et al., 2015; Marusich et al., 2014) som påvisat att förmågan att vara potent vid hDAT korrelerar med både volymen av alfa-substituenten och dess lipofila karaktär. Samtliga undersökta alfa-pyrrolidinofenonderivat inklusive alfa-PEP var mer potenta vid hDAT än vid hSERT vilket hävdas innebära stor sannolikhet för missbruk och beroende samt innebära att substanserna har stimulerande egenskaper (Eshleman et al., 2017).
- En *in vivo*-studie på möss studerade den lokomotoriska aktiviteten samt mätte de extracellulära dopamin- och serotonin-nivåerna i striatum efter administrering av alfa-PVP, alfa-PEP och alfa-POP. Samtliga undersökta alfa-pyrrolidinofenonderivat stimulerade den lokomotoriska aktiviteten och ökade de extracellulära dopamin och serotonin nivåerna hos mössen och effekterna var beroende av dos- och tidsberoende. Artikelförfattarna konkluderade att ökning av den dopaminerga neurotransmissionen har en dominerande betydelse för psykomotorisk stimulering orsakad av alfa-PVP, alfa-PEP och alfa-POP. Vidare drogs slutsatsen att en ökning av kolkedjans längd till en viss gräns leder till att substanserna blir mindre potent *in vivo* hos möss, där alfa-PEP och alfa-POP var mindre potenta att stimulera lokomotorisk aktivitet och hade högre extracellulära nivåer av

dopamin och serotonin jämfört med alfa-PVP (Wojcieszak, Andrzejczak, Wojtas, Gołembiowska, & Zawilska, 2018).

En fallrapport beskriver två intoxikationer med alfa-PEP där en 36-årig man och en 37-årig kvinna avled. Dödsorsaken fastställdes vara orsakad huvudsakligen av alfa-PEP exponering, men etanol respektive dexometorfan kan ha bidragit till döden. (Pieprzyca, Skowronek, Korczyńska, Kulikowska, & Chowaniec, 2018).

Substansen alfa-PEP har säljs via webshoppar. Användare som brukat substansen har rapporterat att alfa-PEP ger känslor av eufori, stimulerande- och humörhöjande effekter, ökad puls, rastlöshet, oro, insomni, paranoia, hallucinationer m.m. Användare har rapporterat att om att upprepade doser av alfa-PEP intas (Drogforum, 2018; Pieprzyca et al., 2018; Swortwood et al., 2016).

### *Grupp-specifika*

Syntetiska katinoner av den typen alfa-pyrrolidinofenonderivat som substansen alfa-PEP tillhör är relaterade till prolantan och pyrovaleron. Prolantan och pyrovaleron utvecklades på 1950- och 1960-talet och verkar genom att hämma återupptaget dopamin och noradrenalin (Zaitso. K, Katagi .M, Tatsuno. M, Tsuchihashi. H, & Ishii. A, 2013). Pyrovaleron utvärderades först som terapeutiskt läkemedel men kom sedan att regleras efter rapporter om intravenöst beroende (Sauer, Hoffmann, Schimmel, & Peters, 2011). Alfa-pyrrolidinofenonderivat har konstaterats vara potent centralstimulerande droger eftersom dopamin ökar extracellulärt i hjärnan när återupptaget av dopamin och noradrenalin i neuronerna hämmas (Baumann et al., 2017; Namera et al., 2013).

## 6. Dokumenterad förekomst

### *c) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige*

Uppgiftslämnare	2013	2014	2015	2016	2017	2018 (till november)
Nationellt forensiskt centrum	5 (4 pulver, 1 vätska)	28 (27 pulver, 1 vätskor)	9 (7 pulver, 2 vätskor)	1 (pulver)	1 (pulver)	0
Tullverkets laboratorium	0	1 (pulver)	1 (pulver)	0	0	0
Rättsmedicinalverket	2 (1 urin + 1 femoral blod)	23 (22 urin + 1 blod)	19 (16 urin + 3 blod varav 1 femoral blod)	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	8 (7 sjukhus)	3 (sjukhus)	1 (sjukhus)	0	3 (sjukhus)

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

Identifierad i Sverige första gången i juli år 2013 genom beslag av pulver.

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

#### *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i juli 2013 hos EMCDDA. Har identifierats genom beslag i Sverige och Rumänien under år 2013, i Sverige, Ungern, Nederländerna, Storbritannien, Rumänien, Tyskland och Litauen under år 2014, i Sverige, Danmark, Frankrike, Norge, Kroatien och Estland under år 2015, i Sverige, Tjeckiska Republiken och Lettland under år 2016, i Sverige under år 2017, i Sverige under år 2018. I majoriteten av fallen identifierades alfa-PHP i pulver. Ett av beslagen utgjordes av tablettor och ett annat av pellets (EMCDDA, 2018).

#### *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Har identifierats i Japan och USA under 2013, i Japan, Canada och USA under år 2014, i Australien, USA, Brasilien, Japan och Kina under år 2015, i USA och Japan under år 2016, i USA under år 2017 och 2018 (UNODC, 2018).

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

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

### 7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Substansen alfa-PEP har identifierats i pulver, vätskor och tablettor (EMCDDA, 2018; NFC, 2018; TVL, 2018). Alfa-PEP har rapporterats huvudsakligen försäljas som vitt, rosa eller brunfärgat pulver i kvantiteter 0,1g upp till 1000g. Det har även rapporterats att alfa-PEP försäljas som produkter som går under benämningen forskningskemikalier, växtnäring och insektsmedel (Pieprzyca et al., 2018).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag i doser omkring 10-60+ mg med varierade administreringssätt; ”snortning” (insufflation), rökning (inhalation), oralt, rektalt samt injektion (Drogforum, 2018; Pieprzyca et al., 2018).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

### 8. Kombinationsmissbruk

-

### 9. Hälsorisker

#### *a) Substansspecifika*

Giftinformationscentralen har rapporterat om sammanlagt 15 fall med alfa-PEP, varav 14 sjukvårdsfall. Symtom i fallen har inkluderat hög puls, högt blodtryck, hög kroppstemperatur, ryckningar, oro, agitation och hallucinationer (GIC, 2018). Genom en fallrapport beskrivs två fatala intoxicationer med alfa-PEP där en 36-årig man och en 37-årig kvinna avled. Dödsorsaken framställdes av rättsläkarna

vara fatal intoxication huvudsakligen orsakad av alfa-PEP. I fallet med mannen är det möjligt att etylalkohol även kan ha bidragit till döden. I fallet med kvinnan är det möjligt att dextrometorfan även kan ha bidragit till döden (Pieprzyca et al., 2018).

### *b) Gruppsspecifika*

Precis som andra syntetiska katinoner och amfetaminer kan bruk av alfa-pyrrolidinofenonderivat ge allvarliga förgiftningar och bieffekter med behov av intensivvård. Även dödsfall finns rapporterade. Typiska symtom vid akut förgiftning kan vara både neurologiska (agitation, paranoia, hallucinationer och psykos) och perifera (hypertermi, hypertension, takykardi, hyponatremi och illamående). Alfa-pyrrolidinofenon derivat anses ha beroendepotential som kan leda till missbruk (Baumann et al., 2017; Wojcieszak et al., 2018).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen alfa-PEP 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 lagliga psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till syntetiska katinoners potential för beroende och missbruk (NADiS, 2018)

### 10. Tillgänglighet

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

### 11. Nuvarande kontrollstatus

Reglerad som hälsofarlig vara i Sverige sedan 2015-01-16 (*Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (ändrad t.o.m. 2018:1587)*). Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention. Reglerad i Kroatien, Tjeckiska republiken, Danmark, Estland, Frankrike, Ungern, Lettland, Turkiet och Kina (EMCDDA, 2018).

### 12. Övrig information

-

### 13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-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-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-on *med kortnamnet* alfa-PEP 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

- Baumann, M. H., Bukhari, M. O., Lehner, K. R., Anizan, S., Rice, K. C., Concheiro, M., & Huestis, M. A. (2017). Neuropharmacology of 3, 4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV), Its Metabolites, and Related Analogs. *Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS) The Science Behind the Headlines*, 93-117.
- Drogforum. (2018).
- EMCDDA. (2018). The European information system and database on new drugs. <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>
- Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., Reed, J. F., Kim, S. O., Swanson, T., Johnson, R. A., & Janowsky, A. (2017). Structure-Activity Relationships of Substituted Cathinones, with Transporter Binding, Uptake, and Release. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360(1), 33-47.
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (ändrad t.o.m. SFS 2018:1586). Retrieved from [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554).
- Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (ändrad t.o.m. 2018:1587). Retrieved from [http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-199958-om-forbud-mot-vissa\\_sfs-1999-58](http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-199958-om-forbud-mot-vissa_sfs-1999-58).
- GIC. (2018). Giftinformationscentralen
- Kolanos, R., Sakloth, F., Jain, A., Partilla, J., Baumann, M., & Glennon, R. (2015). Structural modification of the designer stimulant  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP) influences potency at dopamine transporters. *ACS Chem Neurosci*, 6(10), 1726-1731.
- 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).
- Marusich, J. A., Antonazzo, K. R., Wiley, J. L., Blough, B. E., Partilla, J. S., & Baumann, M. H. (2014). Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the “bath salts” constituent 3, 4-

- methylenedioxypropylamphetamine (MDPV). *Neuropharmacology*, 87, 206-213.
- NADiS. (2018). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- Namera, A., Konuma, K., Saito, T., Ota, S., Oikawa, H., Miyazaki, S., . . . Nagao, M. (2013). Simple segmental hair analysis for alpha-pyrrolidinophenone-type designer drugs by MonoSpin extraction for evaluation of abuse history. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 942-943, 15-20. doi:10.1016/j.jchromb.2013.10.021
- NFC. (2018). Nationellt forensiskt centrum
- Pieprzyca, E., Skowronek, R., Korczyńska, M., Kulikowska, J., & Chowaniec, M. (2018). A two fatal cases of poisoning involving new cathinone derivative PV8. *Leg Med (Tokyo)*, 33, 42-47.
- RMV. (2018). Rättsmedicinalverket
- Sauer, C., Hoffmann, K., Schimmel, U., & Peters, F. T. (2011). Acute poisoning involving the pyrrolidinophenone-type designer drug 4'-methyl-alpha-pyrrolidinohexanophenone (MPHP). *Forensic Sci Int*, 208(1-3), e20-25. doi:10.1016/j.forsciint.2011.02.026
- Scifinder. (2018). Scifinder. Retrieved 2014 <https://scifinder.cas.org>
- Seeger, E. (1967). Germany Patent No. United States Patent Office: U. S. P. Office.
- Swortwood, M. J., Ellefsen, K. N., Wohlfarth, A., Diao, X., Concheiro-Guisan, M., Kronstrand, R., & Huestis, M. A. (2016). First metabolic profile of PV8, a novel synthetic cathinone, in human hepatocytes and urine by high-resolution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*, 408(18), 4845-4856.
- TVL. (2018). Tullverkets laboratorium.
- UNODC. (2018). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances Retrieved from <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn>
- Wojcieszak, J., Andrzejczak, D., Wojtas, A., Gołombiowska, K., & Zawilska, J. B. (2018). Effects of the new generation  $\alpha$ -pyrrolidinophenones on spontaneous locomotor activities in mice, and on extracellular dopamine and serotonin levels in the mouse striatum. *Forensic Toxicology*. doi:10.1007/s11419-018-0409-x
- Zaitsu, K., Katagi, M., Tatsuno, M., Tsuchihashi, H., & Ishii, A. (2013). Recently abused synthetic cathinones,  $\alpha$ -pyrrolidinophenone derivatives: a review of their pharmacology, acute toxicity, and metabolism. *Forensic Toxicology*, 32, 1-8. doi:10.1007/s11419-013-0218-1