

Alfa-PiHP

1. Namn, CAS-nr

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

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

Kortnamn: alfa-PiHP

CAS: 2181620-71-1

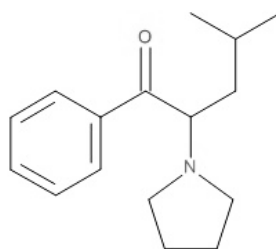
Övriga namn: α -PHiP, α -PiHP, alpha-PHiP, alpha-PiHP, alfa-PiPH, γ -methyl- α -PVP

α -pyrrolidinoisohexiophenone, α -pyrrolidinoisohexaphenone

(EMCDDA, 2020; NFC, 2020; Scifinder, 2020; TVL, 2020; UNODC, 2020)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

Summaformel: C₁₆H₂₃NO



Grupptillhörighet: Syntetiska katinoner

Strukturella substanser: alfa-PHP, alfa-PEP, 4-metyl-alfa-PiHP som sedan tidigare är narkotika reglerade. MDPV, pyrovaleron och alfa-PVP som är internationellt reglerade enligt 1971 års psykotropkonvention. Substansen alfa-PiHP är en positionsisomer av alfa-PHP. Substanserna 4-metyl-alfa-PiHP och alfa-PiHP skiljer sig genom att den först nämnda har en metylgrupp i fjärde position av fenylingen. Alfa-PiHP uppvisar strukturella likheter med alfa-PEP samt alfa-PVP och substanserna skiljer sig genom att vara substituerade med variationer i alkylkedjan. Substanserna alfa-PiHP och MDPV skiljer sig åt genom variation av alkylkedjans kolatomer samt genom att den senare har en 3,4-metylendioxiring. Från pyrovaleron skiljer sig alfa-PiHP genom att alkylkedjan på kolatomen i position fyra har ytterligare en metyl grupp medan pyrovalerons fenyling istället är substituerad med en para-metyl grupp. Substansen alfa-PiHP har ett stereogent center som innebär att det existerar ett par av enantiomerer, (S)- och (R)-alfa-PiHP. Samtliga nämnda substanser är syntetiska katinoner av typen alfa-pyrrolidinofenonderivat.

(EMCDDA, 2020; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2)*; Läkemedelsverket, 2020; Scifinder, 2020)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form, alfa-PiHP hydroklorid (HCl). Alfa-PiHP har identifierats i pulver och i tabletter samt i vätska.

Molekylvikt (g/mol): 245,36

Kokpunkt (°C): 350,6±25,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,017±0,06 (beräknad)

Föröreningar/blandningar: Alfa-PiHP har identifierats i vitt, beige och ljusrosa pulver, i ljusgröna tabletter samt även i vätskor. Alfa-PiHP har identifierats i pulver tillsammans med U-47700, THC, acetylfentanyl, kokain, N-etylnorhexedron, flunitrazolam, Cumyl-4CN-BINACA, tetrahydrofuranfentanyl och alprazolam i beslag.

(Chemical, 2017; EMCDDA, 2020; NFC, 2020; Scifinder, 2020; TVL, 2020)

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska katinoner finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2020).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

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

- En *in vitro* studie på transfekterade celler som uttrycker humana dopamin-, serotonin- och noradrenalintransportörer (DAT, SERT och NET). Resultaten av studien påvisade att alfa-PiHP binder med högre affinitet till DAT ($K_i=35,7\pm 8,9$ nM) jämfört med NET ($K_i=340\pm 86$ nM) och potentiellt hämmar återupptaget av dopamin ($IC_{50}=16,5\pm 3,1$ nM) och noradrenalin ($IC_{50}=41,4\pm 6,7$ nM). Medan affiniteten för SERT var betydligt lägre och serotonin återupptaget hämmades inte nämnvärt (UNODC, 2020).
- Genom en fallrapport redogörs för en fatal intoxikation med alfa-PiHP där en 18-åring hittades död. Dödsorsaken i fallet bestämdes vara intoxikation med alfa-PiHP. Artikelförfattarna konkluderade att alfa-PiHP är ytterligare en ny syntetisk katinon som utgör en livsfara för användare (Adamowicz, Jurczyk, Gil, & Szustowski, 2020).
- Rättsmedicinalverket har rapporterat om ett 80-tal förekomster i urin under år 2019 från beroendekliniker och substansen har påträffats i sammanlagt 11 dödsfall (RMV, 2020).

Användare på drogforum beskriver euforiserande och stimulerande effekter, beroendeframkallande egenskaper, känslor av förhöjda energinivåer, att effekterna varierar mellan olika batchar från olika leverantörer etc. (Drogforum, 2020).

b) Gruppsspecifika

Syntetiska katinoner av typen alfa-pyrrolidinofenonderivat har konstaterats vara potenta psykostimulerande droger. Generellt har alfa-pyrrolidinofenonderivat högre affinitet för DAT än för NET och en låg affinitet för SERT. Alfa-pyrrolidinofenonderivat kännetecknas av att hämma DAT och NET och potent hämma återupptaget av dopamin och noradrenalin vilket medför förhöjda extracellulära nivåer av dessa signalsubstanser i hjärnan. Precis som andra syntetiska katinoner och amfetaminer verkar alfa-pyrrolidinofenonderivat stimulerande på det centrala nervsystemet och risk för missbruk och beroende föreligger samt att bruk kan medföra allvarliga intoxicationer inklusive fatala sådana (Rickli, Hoener, & Liechti, 2015; Wojcieszak, Andrzejczak, Wojtas, Gołombiowska, & Zawilska, 2018; Zawilska & Wojcieszak, 2017). Önskade effekter vid bruk av syntetiska katinoner kan vara känslor av eufori, ökade energinivåer, ökad motivation, minskade hämningar, ökad social förmåga, ökad sexuell drift m.fl. medan påföljder vid bruk kan innebära takykardi, hypertension, agitation, kramper, paranoia och hallucinationer (Paillet-Loilier, Cesbron, Le Boisselier, Bourguine, & Debruyne, 2014; Zawilska & Wojcieszak, 2017).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2016	2017	2018	2019	2020 (till maj)
Nationellt forensiskt centrum	43 (pulver)	231 (pulver) 4 (vätska)	24 (pulver) 1 (vätska)	56 (pulver) 2 (vätska)	6
Tullverkets laboratorium	2 (pulver)	5 (pulver)	3 (pulver)	23 (pulver)	5 (pulver)
Rättsmedicinalverket	-	8 (femoralt blod) 1 (blod) 39 (urin)	1 (blod) 10 (urin)	2 (femoralt blod) 5 (blod) 91 (urin)	5 (urin) 1 (blod) 1 (femoralt blod)
Giftinformationscentralen	2 (sjukhus)	26 (24 sjukhus)	1 (sjukhus)	5 (sjukhus)	2 (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 juni månad år 2016 i beslag.

(GIC, 2020; NFC, 2020; RMV, 2020; TVL, 2020)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i december 2016 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag under år 2020 i Sverige och Italien, under år 2019 i Sverige, Österrike och Danmark, under år 2018 i Sverige, Tjeckien, Nederländerna och Danmark, Finland, Frankrike, Tyskland, Polen och Storbritannien, under år 2017 i Sverige, Frankrike, Schweiz, Finland, Estland, Lettland, Storbritannien, Polen och Ungern. Har identifierats genom testköp av Slovenien under år 2016 samt i beslag i Sverige, Finland, Slovenien, Polen och Estland.

(EMCDDA, 2020; UNODC, 2020)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad i december år 2016 hos UNODC. Har identifierats i beslag i Kanada, Kina och USA. Under år 2019 var alfa-PiHP i USA den tredje vanligaste identifierade syntetiska katinonen i beslag.

(DEA, 2019; UNODC, 2020)

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, i tabletter samt i vätska (EMCDDA, 2020; NFC, 2020; TVL, 2020).

Säljs som pulver från 0,5 gram till kilovisa kvantiteter (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag alfa-PiHP med varierande administrationssätt; nasalt i doser kring 20-25 mg, nasalt i kombination med oralt genom att ”bomba” i doser kring 40-100 mg, genom att röka 40-100 mg, intravenöst i doser kring 10 mg etc. (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

Användare har rapporterat intag av alfa-PiHP och påföljande intag av bensodiazepiner, intag av alfa-PiHP tillsammans med andra syntetiska kationer samt tillsammans med alkohol (Drogforum, 2020).

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Giftinformationscentralen har rapporterat om 36 fall med alfa-PiHP varav 34 sjukhusfall. I ett av fallen hade personen injicerat alfa-PiHP och fått lokala besvär från injektionsstället. Dessutom lite ont i huvudet, yrsel, ångest, lite lågt blodtryck och lite förhöjd kroppstemperatur. Ytterligare ett fall med injektion av alfa-PiHP och symtom som hög puls, högt blodtryck och bröstsmärta. I ett fall beskrivs symtom som svettningar, hög kroppstemperatur och hög puls och i ett annat med symtom som skakningar och överaktivitet. Ytterligare ett fall från år 2019 inkluderade oro och hög puls (GIC, 2020).

Rättsmedicinalverket rapporterade under föregående år 91 förekomster i urin som var missbruksärenden (11 st.) och från beroendekliniker. Fynd av alfa-PiHP har gjorts i 11 dödsfall som rapporterats av Rättsmedicinalverket (RMV, 2020).

Genom en fallrapport har en fatal intoxication med alfa-PiHP beskrivits där dödsorsaken för den 18-åringa personen bestämdes vara intoxication med alfa-PiHP (Adamowicz et al., 2020).

Användare har efter intag av substansen alfa-PiHP rapporterat känslor av ångest, ilska, stark irritabilitet, ökad energi, förstärkta sexuella känslor, huvudvärk, känslor av tryck i huvudet, svettningar, starkt återdoseringsbehov, insomni etc. (Drogforum, 2020).

b) Gruppsspecifika

Precis som andra syntetiska katinoner och amfetaminer kan bruk av alfa-pyrrolidinofenonderivat vara skadligt för människors hälsa (Zaitsu, Katagi, Tsuchihashi, & Ishii, 2014). Användning av syntetiska katinoner innebär att risk för missbruk och beroende föreligger samt andra negativa effekter som kan inkludera takykardi, hypertension, agitation, ångest, kramper, paranoia, insomni, rastlöshet, aggressivt beteende och hallucinationer (Paillet-Loilier et al., 2014; Zawilska & Wojcieszak, 2017). Bruk av alfa-pyrrolidinofenonderivat kan medföra allvarliga intoxicationer inklusive fatala sådana. Alfa-pyrrolidinofenon derivat har även rapporterats förekomma vid drograttfylla (driving under the influence of drugs, DUID) (Zawilska & Wojcieszak, 2017).

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 inklusive alfa-PiHP 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 kopplad till syntetiska katinoners potential för beroende och missbruk (NADiS, 2020).

10. Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av alfa-PiHP 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 2017-07-28. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

Reglerad i Sverige, Finland, Danmark, Ungern, Frankrike och Tjeckiska republiken (EMCDDA, 2020).

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 nätforum i det svenska samhället är det sannolikt att alfa-PiHP kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka syntetiska katinoner. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till substansen och dess potential för beroende och missbruk.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att

1-fenyl-4-metyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on *med kortnamn* alfa-PiHP 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

- Adamowicz, P., Jurczyk, A., Gil, D., & Szustowski, S. (2020). A case of intoxication with a new cathinone derivative α -PiHP – A presentation of concentrations in biological specimens. *Leg Med (Tokyo)*, 42, 101626.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2019.101626>
- Chemical, C. (2017). α -Pyrrolidinoisohexanophenone (hydrochloride).
- DEA. (2019). EMERGING THREAT REPORT. Retrieved from
- Drogforum. (2020).
- EMCDDA. (2020). The European information system and database on new drugs. <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2). Retrieved from http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.
- GIC. (2020). Giftinformationscentralen
- Läkemedelsverket. (2020). Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika. Retrieved from https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf.

- NADiS. (2020). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2020). Nationellt forensiskt centrum
- Paillet-Loilier, M., Cesbron, A., Le Boisselier, R., Bourguine, J., & Debruyne, D. (2014). Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. *Subst Abuse Rehabil*, 5, 37-52.
doi:10.2147/SAR.S37257
- Rickli, A., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2015). Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: Para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *European Neuropsychopharmacology*, 25(3), 365-376.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.12.012
- RMV. (2020). Rättsmedicinalverket
- Scifinder. (2020). Scifinder. Retrieved 2014 <https://scifinder.cas.org>
- TVL. (2020). Tullverkets laboratorium.
- UNODC. (2020). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Retrieved april 2020, from United Nations Office on Drugs and Crime
<https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn>
- Webbshop. (2020).
- Wojcieszak, J., Andrzejczak, D., Wojtas, A., Gołombiowska, K., & Zawilska, J. B. (2018). Effects of the new generation α -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., Tsuchihashi, H., & Ishii, A. (2014). Recently abused synthetic cathinones, α -pyrrolidinophenone derivatives: a review of their pharmacology, acute toxicity, and metabolism. *Forensic Toxicology*, 32(1), 1-8.
- Zawilska, J. B., & Wojcieszak, J. (2017). α -Pyrrolidinophenones: a new wave of designer cathinones. *Forensic Toxicol.*, Ahead of Print.
doi:10.1007/s11419-016-0353-6