

Benocyklidin

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 1-[1-(benzothiophen-2-yl)cyclohexyl]piperidine

Kemiskt namn: 1-[1-(1-benzotiofen-2-yl)cyclohexyl]piperidin

Kortnamn: benocyklidin

CAS: 112726-66-6

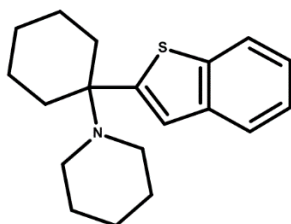
Övriga namn: 1-[1-(1-benzothiophen-2-yl)cyclohexyl]piperidine, 1-(1-benzo[b]thien-2-ylcyclohexyl)-piperidine, BTCP, GK 13

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

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

Summaformel: C₁₉H₂₅NS

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Arylcyclohexylaminer

Strukturella substanser: Fencyklidin (PCP, 1-(1-fenylcyclohexyl)piperidin) som är internationellt reglerad enligt 1971 års psykotropkonvention.

3-MeO-PCP (1-[1-(3-metoxifenyl)cyclohexyl]piperidin) och 3-OH-PCP (3-hydroxifencyklidin) som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som narkotika. 3-MeO-PCP och 3-OH-PCP är 3-metoxo respektive 3-hydroxyderivat av PCP.

Benocyklidin skiljer sig från PCP genom att ha en benzotiofenylgrupp istället för en fenylring.

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

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. Benocyklidin har identifierats i pulver och tabletter.

Molekylvikt (g/mol): 299,47

Kokpunkt (°C): 425,4±20,0 (beräknad)

Densitet (g/cm^3): 1,135±0,06 (beräknad)

Föreningar/blandningar: Benocyklidin har identifierats i tabletter och pulver i blandning med andra reglerade substanser, bland annat ADB-BUTINACA (N-(1-amino-3,3-dimetyl-1-oxobutan-2-yl)-1-butyl-1H-indazol-3-karboxamid) och 5-MeO-DIPT (5-metoxi-N,N-diisopropyltryptamin; N,N-diisopropyl-5-metoxitryptamin).

(EMCDDA, 2020; Scifinder, 2020)

4. Framställning

-

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för benocyklidin.

- I *in vitro*-försök karakteriserades benocyklidins aktivitet vid dopamintransportörer. Affiniteten bestämdes i en membranpreparation av striatum från råttjärna. Benocyklidin inhiberade 50 % av inbindning ($K_{0,5}$) av [3H]benocyklidin vid en koncentration av 8,4 nM. Bestämning av dissociationskonstant indikerade förekomsten av två olika bindningsställen, ett med mycket hög affinitet ($K_d=0,9$ nM) och ett med lägre affinitet ($K_d=20$ nM). I en preparation av synaptosomer (nervändslut) från striatum undersöktes benocyklidins återupptagshämmande effekt. Benocyklidin minskade 50 % av återupptaget (IC_{50}) av [3H]dopamin vid en koncentration av 13,9 nM (Vignon et al., 1988).
- Benocyklidins höga affinitet till dopamintransportörer (DAT) kan utnyttjats för lokalisering och studier av DAT *in vitro* och *in vivo*. I ett försök på snitt av råttjärna lokaliserades den högsta koncentrationen av [3H]benocyklidin i striatum med autoradiografi (Filloux et al., 1989). I cellkulturer av dopaminerga neuron från substantia nigra kunde inbindning av [3H]benocyklidin visualiseras längs axon medan ingen radioaktivitet hittades i cellkroppen (Cerruti et al., 1991). I en studie på möss, där [3H]benocyklidin injicerats intravenöst, ackumulerades den högsta koncentrationen i striatum (Maurice et al., 1989).
- Med *in vivo* mikrodialys mättes koncentrationen av extracellulärt dopamin i striatum i råttjärna efter intraperitoneala injektioner av benocyklidin och kokain. Båda substanserna ökade nivåerna av dopamin i dialysatet på ett dosberoende sätt. Maximala koncentrationer uppmättes 60 minuter efter injektion. Benocyklidin

bedömdes vara mera potent än kokain då administrering av 20 mg/kg benocyklidin gav högre koncentration av dopamin än 40 mg/kg kokain (Martin-Fardon et al., 1996).

- I en *in vivo*-studie jämfördes benocyklidins och kokains påverkan på lokomotoraktivitet hos möss liksom förmågan att inducera sensitisering eller kors-sensitisering. Efter intraperitoneal administrering av 10, 20 och 40 mg/kg benocyklidin eller kokain under 3 dagar registrerades den motoriska aktiviteten fortlöpande. Båda substanserna uppvisade en dosberoende ökning av den motoriska aktiviteten. Benocyklidin gav lägre aktivitet än kokain och aktiviteten ökade inte, till skillnad mot kokain, efter upprepad administrering av samma dos. På dag 4 undersöktes effekten av varierande doser av kokain och benocyklidin. Resultaten visade att kokain gav sensitisering till sig själv och kors-sensitisering till benocyklidin. Benocyklidin gav ingen sensitisering till sig själv och en blandad kors-sensitisering/tolerans till kokain. Författarna kommenterar att resultaten styrker att benocyklidin och kokain har en gemensam verkningsmekanism men indikerar samtidigt att kroniska effekter av de båda substanserna kan skilja sig åt (Prinssen et al., 1996).
- I en *in vivo* beteendestudie undersöktes benocyklidins effekter på råttor som hade tränats att självadministrera kokain. Benocyklidin (0-32 mg/kg intraperitoneala injektioner) minskade råttornas självadministrering av kokain på ett dosberoende sätt. Försöket utfördes både med tillgång till succesivt ökande och minskande mängd kokain (0,0625-0,25 mg/dos). Författarna konkluderar att resultaten indikerar att benocyklidin har kokainliknande effekter och att benocyklidin kan substituera för kokainets positiva förstärkande (reinforcing) effekt (Martin-Fardon & Weiss, 2000).
- Farmakologiska effekter av olika monoaminupptagshämmare på råttor som hade tränats att skilja mellan benocyklidin eller kokain och saltlösning studerades i *in vivo* diskrimineringsförsök för att utröna om det fanns någon skillnad mellan de två grupperna. Benocyklidin och kokain kunde kors-substitueras i båda grupperna. Vid test av andra substanser registrerades en påverkan av noradrenalinupptagshämmare (bland annat nortriptylin) i gruppen av benocyklidintränade råttor. Författarna sammanfattar att studien styrker att benocyklidin och kokain har en gemensam verkningsmekanism som hämmare av återupptaget av dopamin men att resultaten indikerar att de farmakologiska effekterna av benocyklidin kan involvera noradrenalin i högre grad än kokain (Kleven et al., 1999).

På drogforum beskriver användare effekterna av benocyklidin som stimulerande, stämningshöjande och kokainlika. Vidare varnas för potentiell toxicitet med hänvisning till en vetenskaplig publikation (Kleven et al., 1999) där det rapporterades att råttor hade dött av leverskador efter upprepade injektioner av benocyklidin (Drogforum, 2020).

b) Gruppsspecifika

Benocyklidin tillhör den kemiska gruppen arylcyklohexylaminer dit också den dissociativa substansen fencyklidin (PCP) hör. Trots strukturlikheten med PCP så tycks inte, till skillnad mot PCP, benocyklidins farmakologiska effekter vara kopplade till aktivitet vid N-metyl-D-aspartat (NMDA)receptorer. Struktur/aktivitetsstudier har visat att skillnader i den aromatiska delen av molekylerna påverkar receptorbindningsegenskaper, benocyklidin har en bensotiofenylgrupp istället för en fenyling som hos PCP. Benocyklidin verkar som återupptagshämmare vid monoamintransportörer vilket innebär ökad synaptisk koncentration och aktivitet av dopamin, noradrenalin och serotonin. Benocyklidin har jämförts med kokain i beteendestudier på djur och de likartade farmakologiska effekterna har framför allt härletts till de båda substansernas dopaminerga aktivitet (Chaudieu et al., 1989; Kleven et al., 1999; Koek et al., 1989; Martin-Fardon & Weiss, 2000).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2020 (till maj)
Nationellt forensiskt centrum	1 (pulver)
Tullverkets laboratorium	0
Rättsmedicinalverket*	-
Giftinformationscentralen	0

*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens och därmed kan inte benocyklidin bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

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

Identifierad i Sverige första gången mars 2020 i beslag.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i maj 2016 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Irland, Ryssland, Frankrike och Sverige).

(EMCDDA, 2020; UNODC, 2020)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad 2012 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Kanada, USA och Caymanöarna).

(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 och tabletter (EMCDDA, 2020; NFC, 2020).

Säljs som pulver, bland annat i kvantiteterna 1g och 1 kg (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 2-100 mg. Administreringsätt som nämnts är oralt, sublinguallt, inhalation och injektion (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvagd brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar hos människa som är kopplade till benocyclidin. Levertoxicitet hos försöksdjur (råttor) har rapporterats i en vetenskaplig publikation (Kleven et al., 1999).

På drogforum berättar användare om psykoaktiva ruseffekter av benocyclidin. Benocyclidin beskrivs som stimulerande och stämningshöjande och effekterna liknas vid kokainrus (Drogforum, 2020).

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 webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att arylcyklohexylaminer (inkl benocyclidin) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av arylcyklohexylaminer förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en

samhällsrisk som är kopplad till arylcyklohexylaminers potential för beroende och missbruk (NADiS, 2020).

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

Oreglerad i Sverige. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention. Reglerad i Litauen, Finland och Norge (EMCDDA, 2020).

12. Övrig information

Det finns rapporter på att benocyklidin sålts som falska ecstasytabletter (MDMA, 3,4-metylendioximetamfetamin) (DrugsData.org, 2020).

13. Rekommendation

Skäl

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5) och användares upplevelse (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 benocyklidin kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka arylcyklohexylaminer. Därmed finns en samhällrisk som är kopplad till substansen och dess potential för beroende och missbruk.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 1-[1-(1-bensotiofen-2-yl)cyklohexyl]piperidin *med kortnamn* benocyklidin 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

- Cerruti, C., Drian, M.-J., Kamenka, J.-M. & Privat, A. (1991). Localization of dopamine carriers by BTCP, a dopamine uptake inhibitor, on nigral cells cultured in vitro. *Brain research*, 555(1), 51-57.
- Chaudieu, I., Vignon, J., Chicheportiche, M., Kamenka, J.-M., Trouiller, G. & Chicheportiche, R. (1989). Role of the aromatic group in the inhibition of phencyclidine binding and dopamine uptake by PCP analogs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 32(3), 699-705.
- Drogforum. (2020).
- DrugsData.org. (2020). Tillgängligt från: https://www.ecstasydata.org/results.php?start=0&search_field=substance&=benocyklidine (inhämtat april 2020)
- EMCDDA. (2020). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm> (inhämtat april 2020)
- Filloux, F., Hunt, M. A. & Wamsley, J. K. (1989). Localization of the dopamine uptake complex using [3H] N-[1-(2-benzo (b) thiophenyl) cyclohexyl] piperidine ([3H] BTCP) in rat brain. *Neuroscience letters*, 100(1-3), 105-110.
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2). Tillgängligt från: http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.
- GIC. (2020). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Kleven, M. S., Kamenka, J.-M., Vignon, J. & Koek, W. (1999). Pharmacological characterization of the discriminative stimulus properties of the phencyclidine analog, N-[1-(2-benzo(b)thiophenyl)-cyclohexyl]piperidine. *Psychopharmacology (Berl)*, 145(4), 370-377.
- Koek, W., Colpaert, F. C., Woods, J. H. & Kamenka, J.-M. (1989). The phencyclidine (PCP) analog N-[1-(2-benzo (B) thiophenyl) cyclohexyl] piperidine shares cocaine-like but not other characteristic behavioral effects with PCP, ketamine and MK-801. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 250(3), 1019-1027.
- Läkemedelsverket. (2020). Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika. Tillgängligt från: <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/lagar-och-regler/hslf-fs/lvfs-2011-10-konsoliderad3.pdf>
- Martin-Fardon, R., Arnaud, M., Rousseau, É., Kamenka, J.-M., Privat, A. & Vignon, J. (1996). N-[1-(2-Benzo (tb) thiophenyl) cyclohexyl] piperidine (BTCP) and cocaine induce similar effects on striatal dopamine: a microdialysis study in freely moving rats. *Neuroscience letters*, 211(3), 179-182.
- Martin-Fardon, R. & Weiss, F. (2000). N-[1-(2-benzo [b] thiophenyl) cyclohexyl]-piperidine (BTCP) exerts cocaine-like actions on drug-maintained responding in rats. *Neuropsychopharmacology*, 23(3), 316-325.

- Maurice, T., Vignon, J., Kamenka, J.-M. & Chicheportiche, R. (1989). In vivo labelling of the mouse dopamine uptake complex with the phencyclidine derivative [3H] BTCP. *Neuroscience letters*, 101(2), 234-238.
- NADiS. (2020). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2020). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Prinssen, E., Kleven, M. S., Vignon, J., Kamenka, J.-M. & Koek, W. (1996). Effects of repeated administration of N-[1-(2-benzo (b)-thiophenyl) cyclohexyl] piperidine and cocaine on locomotor activity in C57BL/6 mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 276(3), 904-911.
- RMV. (2020). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2020). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat april 2020)
- TVL. (2020). Tullverkets laboratorium. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- UNODC. (2020). United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database) Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS> (inhämtat april 2020)
- Webbshop. (2020).
- Vignon, J., Pinet, V., Cerruti, C., Kamenka, J.-M. & Chicheportiche, R. (1988). [3H] N-[1-(2-Benzo (b) thiophenyl) cycohexyl] piperidine ([3H] BTCP): a new phencyclidine analog selective for the dopamine uptake complex. *European Journal of Pharmacology*, 148(3), 427-436.