

## CUMYL-PICA

### Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* 1-pentyl-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide

*Kemiskt namn:* N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-pentyl-1H-indol-3-karboxamid

*Kortnamn:* CUMYL-PICA

*CAS:* 1400742-32-6

*Övriga namn:* 1H-indole-3-carboxamide, N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1-pentyl-; N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide och SGT-56

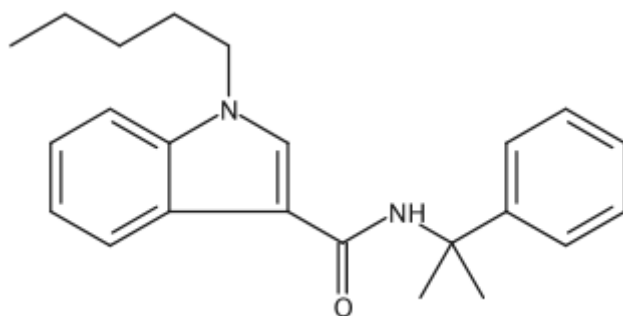
(EMCDDA, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

### Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

---

*Summaformel:*

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Cannabinoider

*Strukturlika substanser:* Det finns flera "PICA"- eller "CUMYL"-substanser som är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika eller hälsofarliga varor.

Syntetiska cannabinoider är en strukturellt komplex grupp av substanser och många ges nu kodnamn baserat på deras långa kemiska namn. Strukturerna kan kategoriseras i fyra komponenter: svans, kärna, brygga och länkad grupp. CUMYL-PICA är en engelsk akronym namngivet utifrån att en **cumyl** (CUMYL) är den länkade gruppen som binds samman med **karboxamid** (CA) som är brygga till en **indol** (I) som är kärnan, och där pentyl-kedjan (P) är svansen.

CUMYL-PICA skiljer sig från CUMYL-5F-PICA genom att ha en 5 kolatomer lång svans istället för 5 kolatomer lång svans med en fluor.

(EMCDDA, 2019; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611)*; *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2019:631)*; Läkemiddelsverket, 2019; SciFinder, 2019)

## Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. CUMYL-PICA har identifierats i pulver, vätska och växtmaterial.

*Molekylvikt (g/mol):* 348,48

*Kokpunkt (°C):* 563,0±33,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,04±0,1 (beräknad)

*Föreningar/blandningar:* Har identifierats i växtmaterial tillsammans med Cumyl-PeGACLONE.

(EMCDDA, 2019; SciFinder, 2019)

## Framställning

---

Syntes av CUMYL-PICA finns vetenskapligt beskrivet (Longworth et al., 2017).

## Verkningsmekanismer, effekter

---

### *Substansspecifika*

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för CUMYL-PICA.

- *In vitro*- och *in vivo*-studier på transfekterade celler respektive råttor. CUMYL-PICA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider samt delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). De funktionella analyserna på transfekterade celler som uttrycker humana cannabinoid-1- (CB<sub>1</sub>)- och CB<sub>2</sub>-receptorer visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC<sub>50</sub>) vid CB<sub>1</sub>-receptorn är lägre för CUMYL-PICA (EC<sub>50</sub> = 4,2 nM) jämfört med THC (EC<sub>50</sub> = 171 nM). CUMYL-PICA var 9 gånger mer selektiv till CB<sub>1</sub>- jämfört mot CB<sub>2</sub>-receptorn, och hade en full agonistisk verkan på CB<sub>1</sub>-receptorn. Effekterna efter intraperitoneal injektion av CUMYL-PICA studerades i råttor. Symtom som hypotermi och bradykardi noterades i dosen 1 mg/kg under 2,5 h från administrationstillfället. Effekterna hämmades om råttorna förbehandlades med en selektiv CB<sub>1</sub>- men inte en CB<sub>2</sub>-antagonist, vilket ger stöd för att effekterna är cannabimimetiska (Longworth et al., 2017).
- *In vitro*- och *in vivo*-studier på celler respektive möss. CUMYL-PICA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider samt THC. CUMYL-PICA uppvisade affinitet till både humana CB<sub>1</sub>- och CB<sub>2</sub>-receptorn i nanomolära nivåer, men affiniteten var högre till CB<sub>1</sub>-receptorn. I funktionella studier var även aktiviteten högre vid CB<sub>1</sub>- än vid CB<sub>2</sub>-receptorn och CUMYL-PICA verkade som en full agonist för CB<sub>1</sub>-receptorn. Däremot var potensgraden något lägre än för THC (EC<sub>50</sub> = 12 nM respektive EC<sub>50</sub> = 5 nM) som är en partiell agonist till CB<sub>1</sub>-receptorn. I diskrimineringsstudier substituerade CUMYL-PICA THC:s effekt fullständigt hos möss med ett THC-beroende. Den effektiva

dosen för 50 % maximal respons  $ED_{50}$  var lägre för CUMYL-PICA (0,05 mg/kg) än för THC (2,2 mg/kg) (Gamage et al., 2018).

- *In vitro*-studier på celler. CUMYL-PICA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med THC, WIN 55,212-2 och CP 55,940 (referenssubstanser). CUMYL-PICA uppvisade affinitet till  $CB_1$ -receptorn i radioligandbindningsstudier ( $K_i = 128 \pm 40$  nM). I funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att  $EC_{50}$  vid  $CB_1$ -receptorn är lägre för CUMYL-PICA ( $EC_{50} = 12,5 \pm 4,8$  nM) jämfört med THC ( $EC_{50} = 87 \pm 25$  nM) men högre jämfört med CP 55,940 ( $EC_{50} = 0,94 \pm 0,33$  nM). Den maximala effekten var  $88,8 \pm 4,6$  % av den maximala effekten som WIN 55,212-2 framkallar (referenssubstans som är en potent och full  $CB_1$ -receptorr agonist) (UNODC, 2019).

CUMYL-PICA säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid. Användare på drogforum beskriver ruseffekter som påverkade medvetandet (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

### *Grupp-specifika*

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till  $CB_1$ -receptorn i det endocannabinoida systemet. Det är samma receptor som THC, substansen som är huvudsakligen ansvarigt för de största psykoaktiva effekterna av cannabis, binder partiellt agonistiskt till (Banister & Connor, 2018; Wiley et al., 2014).

Många syntetiska cannabinoider som redan har reglerats i Sverige är fulla  $CB_1$ -receptoragonister och mycket potenta. Aktivering av  $CB_1$ -receptorn är associerat med euforiska och relaxerande, dvs avkopplande, effekter. Bruk av syntetiska cannabinoider har under senare år varit förknippade med ett stort antal förgiftningar som har krävt intensivvård, och även ett antal dödsfall finns bekräftade (EMCDDA, 2017, 2019; Wouters et al., 2019).

## Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2018	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	1 (växtmaterial)	0
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket*	0	0
Giftinformationscentralen	0	0

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

Identifierad i Sverige första gången september 2018 i beslag.

(GIC, 2019; NFC, 2019; RMV, 2019; TVL, 2019)

#### b) *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i september 2014 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Slovenien och Sverige).

(EMCDDA, 2019; UNODC, 2019)

#### c) *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i januari 2015 hos UNODC.

(UNODC, 2019)

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

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

## Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver, vätska och växtmaterial (EMCDDA, 2019; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 20 g (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av rökmixar och vattenpipa genom inhalation (bl a rökning). Upprepat intag förekommer (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## Kombinationsmissbruk

Tobak (Drogforum, 2019).

## Hälsorisker

### *Substansspecifika*

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

Termisk nedbrytning av CUMYL-PICA sker vid uppvärmning över 400 °C och flera potentiella giftiga produkter bildades, bl.a. cyanid. Mängden cyanid kunde uppgå till 7 µg per mg startmaterial. Risken att användare exponeras av dessa substansspecifika nedbrytningsprodukter finns eftersom syntetiska cannabinoider vanligen inhaleras efter uppvärmning (bl a e-cigarett) (Kevin et al., 2019).

Effekten jämförs med andra cannabinoiders. CUMYL-PICA anses ge ett rus med psykoaktiva effekter. Effekten klingar av snabbt, men kan också sitta i upp till en timme. Negativa effekter som beskrivs är ångest, kräkningar,

muskelspasmer/krampliknande anfall, brinnande smärta i kroppen och en paralyserande känsla (Drogforum, 2019).

### *Grupp-specifika*

I 55 dödsfall där syntetiska cannabinoider identifierats i blod var de vanligaste dödsorsakerna oavsiktliga akuta förgiftningar (47,3 %), varav oavsiktliga akuta förgiftningar i kombination med hjärt-kärlsjukdom (9,1 %), naturliga sjukdomsorsaker (20,0 %), självmord (10,9 %) och trauma efter olycka (10,9 %). De vanligaste kliniska symtomen innan döden var, i fallande ordning, plötsligt kollaps, kräkningar, kramper, uttalad agitation och delirium. Endast 15 % nådde sjukhus innan döden och över 90 % var män. De flesta (61,8 %) identifierade syntetiska cannabinoiderna i dödsfallen tillhörde den farmakologiska undergruppen indazolkarboxamider, som CUMYL-PICA är nära strukturellt besläktad med. Det var vanligt att de syntetiska cannabinoiderna hade kombinerats med andra droger (76,4 %), där de vanligaste övriga substanserna var alkohol (34,5 %) och THC (indikerar cannabisanvändning; 23,6%) (Darke et al., 2019).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen CUMYL-PICA kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att det finns ett intresse att inhandla och bruka farmakologiskt otestade men lagliga cannabinoider, med tron att de psykoaktiva effekterna liknar de som fås av THC. Vissa syntetiska cannabinoider har orsakat utbrott av massförgiftningar och även dödsfall. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till dessa substansers potential för beroende och missbruk, samt deras höga potens och därtill hörande risk vid bruk (EMCDDA, 2017; NADiS, 2019).

## Tillgänglighet

---

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

## Nuvarande kontrollstatus

---

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 16 januari 2015.

Reglerad i Finland, Frankrike och Slovenien (EMCDDA, 2019).

## Övrig information

---

-

## Rekommendation

---

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-pentyl-1H-indol-3-karboxamid 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 N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-pentyl-1H-indol-3-karboxamid *med kortnamn* CUMYL-PICA förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

## 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.

## Referenser

---

- Banister, S. D. & Connor, M. (2018). The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists as New Psychoactive Substances: Origins *Handb Exp Pharmacol* (pp. 1-26). Berlin, Heidelberg.
- Darke, S., Duflou, J., Farrell, M., Peacock, A. & Lappin, J. (2019). Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clinical Toxicology*, 1-7. doi: 10.1080/15563650.2019.1647344. [Epub ahead of print]
- Drogforum (2019).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2017). Synthetic cannabinoids in Europe - Update 6.6 2017. Tillgängligt från: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD\\_Synthetic%20cannabinoids\\_0.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf) en
- EMCDDA (2019). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat december 2019).
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611)*. Tillgängligt från: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554) (inhämtat december 2019).
- Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2019:631)*. Tillgängligt från: [http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud\\_sfs-1999-58/](http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/) (inhämtat december 2019).
- Gamage, T. F., Farquhar, C. E., Lefever, T. W., Marusich, J. A., Kevin, R. C., McGregor, I. S., Wiley, J. L. & Thomas, B. F. (2018). Molecular and Behavioral Pharmacological Characterization of Abused Synthetic Cannabinoids MMB- and MDMB-FUBINACA, MN-18, NNEI, CUMYL-PICA, and 5-fluoro-CUMYL-PICA. *J Pharmacol Exp Ther*, 365(2), 437-446.
- Giftinformationscentralen (GIC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Kevin, R. C., Kovach, A. L., Lefever, T. W., Gamage, T. F., Wiley, J. L., McGregor, I. S. & Thomas, B. F. (2019). Toxic by design? Formation of thermal degradants and cyanide from carboxamide-type synthetic

- cannabinoids CUMYL-PICA, 5F-CUMYL-PICA, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, NNEI, and MN-18 during exposure to high temperatures. *Forensic Toxicology*, 37(1), 17-26.
- Longworth, M., Banister, S. D., Boyd, R., Kevin, R. C., Connor, M., McGregor, I. S. & Kassiou, M. (2017). Pharmacology of Cumyl-Carboxamide Synthetic Cannabinoid New Psychoactive Substances (NPS) CUMYL-BICA, CUMYL-PICA, CUMYL-5F-PICA, CUMYL-5F-PINACA, and Their Analogues. *ACS Chem Neurosci*, 8(10), 2159-2167.
- Läkemedelsverket (2019). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf)
- Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom nätverket.
- Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat december 2019).
- Tullverkets laboratorium (TVL) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2019). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat december 2019).
- Webbshop (2019).
- Wiley, J. L., Marusich, J. A. & Huffman, J. W. (2014). Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci*, 97(1), 55-63.
- Wouters, E., Walraed, J., Banister, S. D. & Stove, C. P. (2019). Insights into biased signaling at cannabinoid receptors: synthetic cannabinoid receptor agonists. *Biochem Pharmacol*, 169, 113623.