

Difenidin¹⁶

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

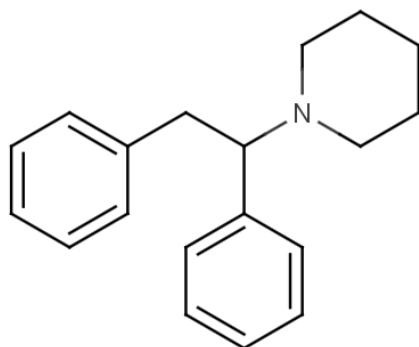
IUPAC: 1-(1,2-difenylethyl)piperidine

CAS: 36794-52-2

Övrigt: 1-(1,2-difenyletyl)piperidin, 1,2-difenylethylpiperidine; AC1L4H21; BRD-A86415025-103-01-7; DPD; 1,2-DEP; DIPH (EMCDDA, 2015; NFC, 2015; Scifinder, 2015; TVL, 2015).

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₁₉ H₂₃ N



Familje/Grupptillhörighet: Psykotropa substanser, diaryletylaminer

Strukturlika substanser: Arylcyklohexylaminer såsom PCP (fencyklidin) som är internationellt reglerad genom 1971 års psykotropkonvention samt de narkotika reglerade substanserna 3-MeO-PCP och 4-MeO-PCP. NPDPA (N-(1,2-difenyletyl)propan-2-amin), NEDPA (N-etyl-1,2-difenyletylamin) 2-MeO-difenidin, (EMCDDA, 2015; Morris & Wallach, 2014; NFC, 2015; Scifinder, 2015).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 265,39

Kokpunkt (°C): 351,3±11,0

Densitet (g/cm³): 1,045±0,06

Föröreningar/blandningar: Detektion av förekomst som vitt pulver och som växtmaterial detektion av förekomst tillsammans med syntetiska cannabinoider såsom 5F-AB-PINACA samt tillsammans med växtmaterial (EMCDDA, 2015; NFC, 2015; Scifinder, 2015; TVL, 2015; Wurita, Hasegawa, Minakata, Watanabe, & Suzuki, 2014).

4. Framställning

Metoder för framställning av difenidin finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Den första syntesen av difenidin publicerades 1924 av Christiaenin (Berger, Schweifer, Rebernik, & Hammerschmidt, 2009; EMCDDA, 2015; Nancy M. Gray & Cheng, 1994; Wallach et al., 2014).

¹⁶ Uppgifterna är i sin helhet hämtade från Folkhälsomyndighetens klassificeringsdokument (dnr 01122-2015).

5. Verkningsmekanism/effekt

Substansen difenidin är en NMDA (N-metyl-D-aspartat) -receptorantagonist som uppvisar strukturella likheter med arylcyklohexylaminer såsom PCP (fencyklidin) som är internationellt reglerad genom 1971 års psykotropkonvention samt de narkotika reglerade substanserna 3-MeO-PCP och 4-MeO-PCP. Difenidin upptäcktes förekomma som en psykoaktiv så kallad "forskningkemikalie" för första gången år 2013. Difenidin hör till de senaste disassociativa missbrukssubstanserna, diaryletylaminerna som har dykt upp på marknaden vilka försäljs som "lagliga" substitut till reglerade arylcyklohexylaminer, såsom exempelvis 4-MeO-PCP och metoxetamin. Substansen difenidin har sedan 1924 varit föremål för flera syntetiska och farmakologiska efterforskningar (EMCDDA, 2015; Morris & Wallach, 2014; Wallach et al., 2014).

Data ifrån in vitro studier har demonstrerat att ett racemat av substansen difenidin, men även att (S)-och (R)-difenidin binder till NMDA-receptorer och att difenidin har antagonistisk verkningsmekanism (Berger et al., 2009; EMCDDA, 2015; Wallach et al., 2014). I en annan in vitro studie konfirmerade detta faktum att difenidin reducerar NMDA-medierade excitatoriska postsynaptiska potentialer i likhet med ketamin. Substansen difenidin verkar ha psykoaktiva effekter hos människor, mest sannolikt genom antagonism av NDMA-receptor-medierade synaptiska händelser som demonstrerades genom studien. Hela den psykofarmakologiska och fysiologiska aktiviteten av difenidin hos människor kan även involvera ytterligare molekylära mål inklusive andra receptorer, transport proteiner och enzymer (EMCDDA, 2015; Wallach et al., 2014).

Ketamin och strukturellt relaterade arylcyklohexylaminer genererar effekter som medieras genom olika farmakologiska mekanismer (ACMD, 2013). I huvudsak så verkar de genom binda till NDMA receptorer och klassificeras som dissociativa bedövningsmedel (ACMD, 2013; Katharina E. Hofer et al., 2012).

Rapporter ifrån användare av difenidin har konstaterat att substansen verkar som ett dissociativt bedövningsmedel med starka dissociativa effekter och vid högre doser bisarra somatosensoriska fenomen och övergående anterograd amnesia (minnesförlust) som varar i 3-6 h. Vidare har rapporterats att högre doser kan ge psykoaktiva effekter som varar i flera dagar (EMCDDA, 2015; Morris & Wallach, 2014).

6. Exponeringsätt, missbruksdos

Användare har rapporterat milda effekter vid doser kring 50-100mg och starka disassociativa effekter vid orala doser kring 110mg (Morris & Wallach, 2014). Användare har rapporterat doser från 50mg upp till 120mg (Flashback).

7. Kombinationsmissbruk

Användare har rapporterat intag av difenidin och 2-MeO-difeniden, användare av difenidin har rapporterat intag av andra arylcyklohexylaminer (Morris & Wallach, 2014).

En kombination av difenidin och 5F-AB-PINACA har detekterats i beslagtagna förpackningar med växtmaterial (Wurita et al., 2014).

8. Hälsorisker

Individuella risker

Rättsmedicinalverket har rapporterat förekomst av difenidin (blod) vid ett missbruksärende (RMV, 2015). Giftinformationscentralen har haft sammanlagt 28 fall med substansen difenidin varav 26 sjukhusfall. Symtom med difenidin har i fallen från Giftinformationscentralen inkluderat stora pupiller, nystagmus, desorientering, oro, agitation, medvetandesänkning, hallucinationer, hög puls, högt blodtryck, muskelrigiditet, kramper, förhöjd kroppstemperatur (GIC, 2015).

Difenidin har tillsammans med de två syntetiska cannabinoiderna AB-CHMINACA och 5F-AMB påträffats vid ett dödsfall där dödsorsaken fastställdes vara en blandintoxikation av substanserna. Difenidin antogs vara den avgörande dödsorsaken då koncentrationen av substansen var så mycket högre än den för de syntetiska cannabinoiderna i kroppsvätskor och vävnader (Hasegawa et al., 2015).

Difenidin antas sannolikt ha svåra psykotropiska verknings effekter hos människor även om humantoxikologiska data ännu inte studerats (Wurita et al., 2014).

Kända biverkningar med arylcyklohexylaminer såsom ketamin och MXE (metoxetamin) inkluderar förvirring, reducerat medvetande, livliga drömmar, hallucinationer, kardiovaskulära problem; högt blodtryck, hjärtklappning, panik attacker, dissociativa effekter, apné, urinblåsa toxicitet, vomering, illamående, dålig syn, ofrivilliga muskelrörelser, oro, upplevd förlust av kontroll, paranoid psykos, förhöjd kroppstemperatur, kramper och andningssvårigheter (Hill & Thomas, 2009).

Användare av difenidin har rapporterat förhöjd hjärtfrekvens och kroppstemperatur, sjukhusvistelser till följd av kramper vid högre doser av difenidin och/eller 2-MeO-difenidin (EMCDDA, 2015). Försäljare och användare varnar via internet för effekterna av substansen difenidin, att extra stor försiktighet krävs vid hantering. Användare har rapporterat känslor av att vara bortkopplad, glädje, obehag, kreativitet, hallucinationer, förnimmelser av eufori, stundvis extrem eufori, rus effekter som varar i 3 h, förvrängd tidsuppfattning, effekter på balanssinnet, smärtlindrande, att hela kroppen domnar bort, dissociativa effekter, att effekterna av difenidin liknar de för ketamin, 4-MeO-PCP och metoxetamin (Flashback).

Folkhälsorisker

Beslag har gjorts samt att fallbeskrivningar rapporterats från sjukvården. Information från expertnätverk och Internet visar att användning av substansen ökar. Med den spridning som finns i Sverige och några närliggande länder kan det inte bortses från att bruket av difenidin kan få konsekvenser för folkhälsan och medföra sociala problem.

9. Dokumenterad förekomst

Medicinsk och industriell förekomst

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

Rapporterad förekomst i Sverige

Uppgiftslämnare	2012	2013	2014
Nationellt forensiskt centrum (NFC)			37 beslag
Rättsmedicinalverket (RMV)	-	-	1 (blod)
Tullverkets laboratorium			1 beslag
Giftinformationscentralen (GIC)			28 fall

(GIC, 2015; NFC, 2015; RMV, 2015; TVL, 2015)

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

EMCDDA

Beslag har förekommit under år 2014 i Sverige, Tyskland, Spanien, Ungern, Norge, Finland och Italien, under år 2013 i Storbritannien.

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. Missbruksprofil

-

12. Nuvarande kontrollstatus

Ingen information om reglering ännu (EMCDDA, 2015).

13. Konventioner

Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

14. Övrig information

-

15. Rekommendation

1-(1,2-difenyletyl)piperidin rekommenderas för narkotikaförklaring:

- Tillgängligt underlag ger tillräckligt stöd för att ämnet har euforiska effekter.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra ytterligare skada rekommenderar Folkhälsomyndigheten, i samråd med berörda instanser, att 1-(1,2-difenyletyl)piperidin med kortnamn difenidin förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

16. 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 direktiv 98/34 EG bör åberopas.

17. Referenser

ACMD. (2013). Ketamine: a review of use and harm.

Berger, M. L., Schweifer, A., Rebernik, P., & Hammerschmidt, F. (2009). NMDA receptor affinities of 1,2-diphenylethylamine and 1-(1,2-diphenylethyl)piperidine enantiomers and of related compounds. *Bioorg Med Chem*, 17(9), 3456-3462. doi: 10.1016/j.bmc.2009.03.025

EMCDDA. (2015). European database on new drugs. Retrieved 2014, from <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

Flashback. Diphenidine from <https://www.flashback.org/t2254547p8>

GIC. (2015). Giftinformationscentralen

Hasegawa, K., Wurita, A., Minakata, K., Gonmori, K., Nozawa, H., Yamagishi, I., . . . Suzuki, O. (2015). Postmortem distribution of AB-CHMINACA, 5-fluoro-AMB, and diphenidine in body fluids and solid tissues in a fatal poisoning case: usefulness of adipose tissue for detection of the drugs in unchanged forms. *Forensic Toxicol.*, 33(1), 45-53. doi: 10.1007/s11419-014-0245-6

Hill, S. L., & Thomas, S. H. L. (2009). What's new in... Toxicity of drugs of abuse. *Medicine*, 37(11), 621-626. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.08.009>

Katharina E. Hofer, Grager, B., Müller, D. M., Rauber-Lüthy, C., Kupferschmidt, H., Rentsch, K. M., & Ceschi, A. (2012). Ketamine-like Effects After Recreational Use of Methoxetamine. *Annals of Emergency Medicine*, 60(1), 97-99.

Morris, H., & Wallach, J. (2014). From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. *Drug Test. Anal.*, 6(7-8), 614-632. doi: 10.1002/dta.1620

Nancy M. Gray, & Cheng, B. K. (1994). E. P. OFFICE.

NFC. (2015). Nationellt forensiskt centrum

RMV. (2015). Rättsmedicinalverket

Scifinder. (2015). Scifinder. Retrieved 2014, from <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>

TVL. (2015). Tullverket.

Wallach, J., Kavanagh, P. V., McLaughlin, G., Morris, N., Power, J. D., Elliott, S. P., . . . Brandt, S. D. (2014). Preparation and characterization of the 'research chemical' diphenidine, its pyrrolidine analogue, and their 2,2-diphenylethyl isomers. *Drug Test Anal.* doi: 10.1002/dta.1689

Wurita, A., Hasegawa, K., Minakata, K., Watanabe, K., & Suzuki, O. (2014). A large amount of new designer drug diphenidine coexisting with a synthetic cannabinoid 5-fluoro-AB-PINACA found in a dubious herbal product. *Forensic Toxicol.*, 32(2), 331-337. doi: 10.1007/s11419-014-0240-y