



Folkhälsomyndigheten

KLASSIFICERINGSdokUMENT

Narkotika

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika
Narkotikastrafflagen (1968:64)
Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

Dnr: 02114-2023

Förslag överlämnat:
2023-05-17

AVSER

2-(isopropylamino)-2-(3-metoxifenyl)cyclohexan-1-on med kortnamn metoxisopropamin (MXiPr)

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 2-(isopropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexanone

Kemiskt namn: 2-(isopropylamino)-2-(3-metoxifenyl)cyclohexan-1-on

Kortnamn: metoxisopropamin (MXiPr)

CAS: 2666932-55-2

Övriga namn:

2-(3-methoxyphenyl)-2-[(propan-2-yl)amino]cyclohexan-1-one,

2-(isopropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1-one,

3-MeO-2'-oxo-PCPr,

2-(3-Methoxyphenyl)-2-[(1-methylethyl)amino]cyclohexanone,

methoxisopropamine

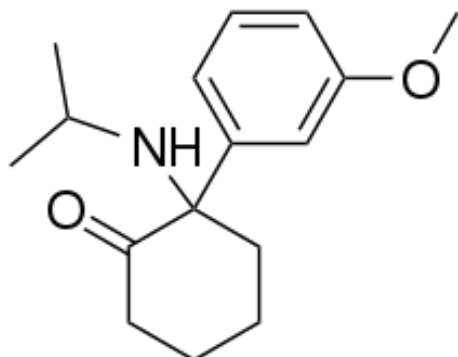
(EMCDDA, 2023; PubChem, 2023; SciFinder, 2023; UNODC, 2023)

Övriga namn är inte uttömmande angivna. Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan användas för andra substanser.

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₁₆H₂₃NO₂

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Arylcyklohexylaminer

Strukturlika substanser: Ketamin och metoxetamin (MXE) som är reglerade som narkotika enligt 1971 års psykotropkonvention. Deskloro-N-etylorketamin (O-PCE) och N-etylorketamin som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som narkotika. 2-Fluorodeskloroketamin och deskloroketamin som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som hälsofarliga varor.

Metoxisopropamin skiljer sig från metoxetamin genom att ha en isopropylamino- istället för en etylaminogrupp.

(Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika ; Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor ; Läkemedelsverket, 2023; SciFinder, 2023; UNODC, 2023).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. MXiPr har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 261,36

Kokpunkt (°C): 396.5±42.0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1.05±0.1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: Det finns möjlighet för olika isomerer.

(EMCDDA, 2023; PubChem, 2023; SciFinder, 2023; UNODC, 2023)

4. Framställning

Metoder för framställning av arylcyklohexylaminer finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (Wallach et al., 2016).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns en vetenskaplig studie angående verkningsmekanismen för metoxisopropamin där *in silico* studier (docking) har kombinerats med *in vitro* försök (elektrofysiologiska mätningar) för att undersöka metoxisopropamins verkningsmekanism på NMDA-receptorn (Irie et al., 2022). Bindingsstället för ketamin har identifierats i tidigare studier (Zhang et al., 2021) och *in-silico* delen av studien utgick från metoxisopropamins strukturella likhet med ketamin för att förutsäga inbindningen. I *in-vitro* försöken undersöktes metoxisopropamins förmåga att interagera som antagonist med NMDA receptorn. Studien utfördes med celler som har visat sig vara användbara som modell för farmakologiska studier av NMDA-receptorn. Resultaten visade att metoxisopropamin uppvisade en potent hämning av NMDA-receptorn ($IC_{50} = 0,661 \mu M$), vilket var jämförbart med hämningen som uppnåddes med kontrollsubstanten metoxetamin ($IC_{50} = 0,524 \mu M$). Den påvisade hämningen av NMDA-receptorn kan antas förklara metoxisopropamins psykomimetiska effekt hos människor.

På drogforum beskriver användare dissociativa effekter av metoxisopropamin och substansen jämförs med DXM, MXPr och liknande substanser. Metoxisopropamin beskrivs bland annat ge eufori och minska depression (Drogforum, 2020).

b) *Gruppsspecifika*

Ketamin och strukturellt relaterade arylcyklohexylaminer genererar effekter som medieras genom olika farmakologiska mekanismer (ACMD, 2012). I huvudsak verkar substanserna genom att binda till NMDA receptorn och klassificeras som dissociativa bedövningsmedel (anestetika) (ACMD, 2013; Hofer et al., 2012). Arylcyklohexylaminerna ketamin och metoxetamin är substanser som i likhet med aktuella metoxisopropamin har konstaterats binda antagonistiskt till NMDA receptorn. Antagonism av NMDA receptorn har bedömts vara den huvudsakliga underliggande farmakologiska egenskapen för verkan inklusive psykoaktiv effekt av dissociativa anestetika (Roth et al., 2013; Wallach et al., 2016). Djurmodeller (råtta) där självadministration och betingade platspreferensstudier har studerats, indikerar substansernas beroendeframkallande potential (Botanas et al., 2015). Dessutom har det visats att administrering av ketamin till gnagare är associerad med signifikant ökade dopaminnivåer i hjärnan (Kokkinou et al., 2018). Det har under flera decennier förekommit icke-medicinskt bruk av dissociativa arylcyklohexylaminer för de sinnespåverkande effekterna som substanserna medför (Morris & Wallach, 2014). Eftersträvade effekter med arylcyklohexylaminer inkluderar eufori, ökad empati och social interaktion, känslor av fredlighet, ett tillstånd av att gå djupare in i sig själv, dissociation från den fysiska kroppen, nära döden upplevelser, hallucinationer, derealisation och sensorisk deprivation (Hondebrink et al., 2017; Roth et al., 2013).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2021	2022	2023 (till maj)
Nationellt forensiskt centrum	0	0	0
Tullverkets laboratorium	1 (pulver)	1 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket*	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

* Rättsmedicinalverket har analytisk referens sedan augusti 2021.

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

Identifierad i Sverige första gången november 2021 i beslag.

(EMCDDA, 2023; GIC, 2023; NFC, 2023; RMV, 2023; TVL, 2023)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i september 2020 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Tyskland, Ungern, Finland, Frankrike, Norge, Danmark, Sverige och Spanien). Identifierat i testköp (Slovenien och Belgien). Identifierat via droginnehållskontroll (drug checkning) i Österrike.

(EMCDDA, 2023)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad 2020 hos UNODC. Har identifierats i två länder i Nordamerika och ett land i Asien.

(Tanaka et al., 2022; UNODC, 2023)

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.

(Drogforum, 2020; EMCDDA, 2023; TVL, 2023).

Säljs som pulver på webbshoppar i kvantiteter upp till 1000 g (Webbshop)

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av doser från 25-250 mg.

Administrerings sätt som nämns är rektalt, intranasalt och peroralt.

Missbruksdosen är okänd och kan inte bedömas utifrån ovan anekdotiska uppgifter.

8. Kombinationsmissbruk

Droganvändare nämner t.ex. samtidigt intag av alkohol (Drogforum, 2020)

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade till metoxisopropamin.

På drogforum jämförs effekten med andra dissociativa substanser, bl a ketamin och metoxpropamin. Metoxisopropamin anses ge ruseffekter (eufori) och ha psykoaktiva egenskaper. Negativa effekter som beskrivs är huvudvärk, ont i musklerna, slöhet och långvarig kraftlöshet och trötthet i kroppen (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) *Gruppspecifika*

Rapporterade biverkningar med arylcyklohexylaminer såsom ketamin inkluderar förvirring, medvetandesänkning, bedövande effekter, smärtstillande effekter, livliga drömmar, hallucinationer, förvrängd verklighetsuppfattning, kardiovaskulära problem; högt blodtryck, hjärtklappning, panik attacker, dissociativa effekter, dissociation från den fysiska kroppen, dissociation från omgivningen, apné, urinblåsetoxicitet, kräkningar, illamående, dålig syn, ofrivilliga muskelrörelser, oro, upplevd förlust av kontroll, förvirring, försämrat minne, talsvårigheter, svindel, paranoid psykos, förhöjd kroppstemperatur, kramper och andningssvårigheter (ACMD, 2013; Hill & Thomas, 2009; Hofer et al., 2012).

Eftersträlvade effekter inkluderar eufori, empati, dissociation från den fysiska kroppen, hallucinationer, vilka kan åtföljas av förvirring, svindel, psykomotorisk agitation och kognitiv försvagning. Kliniskt rapporterade symtom vad gäller metoxetamin (som metoxisopropamin uppvisar strukturella likheter med) inkluderar ett "dissociativt katatoniskt" tillstånd liknade det som ses med ketamin, ackompanjerat med sympatomimetisk toxicitet med signifikant takykardi och hypertension (Roth et al., 2013).

En av de huvudsakliga akuta riskerna associerad med bruk av substanser såsom ketamin är potential för fysisk skada och trauma. Detta inträffar eftersom brukare har ett sänkt medvetande om de fysiska omgivningarna med en reducerad perception av smärta, hallucinationer, paranoia och andra effekter som kan inkludera dålig koordination, temporär paralys och oförmåga att tala (Li et al., 2013).

Risk för fatal intoxication från en akut dos av ketamin har betraktats vara rätt sällsynt. Dock kan intoxication med dissociativa substanser leda till ett riskfyllt och vårdslöst beteende och risk för dödlig utgång vid olyckor inklusive trafikolyckor (Baumeister et al., 2015; Li et al., 2013).

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 arylcyklohexylaminer (inklusive metoxisopropamin) 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 kopplat till arylcyklohexylaminers potential för beroende och missbruk (NADiS, 2023).

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 Italien och Litauen (EMCDDA, 2023).

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Skäl

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

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 2-(isopropylamino)-2-(3-metoxifenyl)cyclohexan-1-on *med kortnamn* metoxisopropamin (MXiPr) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Snabb spridning 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

- ACMD. (2012). *Methoxethanamine*.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119087/methoxetamine2012.pdf
- ACMD. (2013). *Ketamine: a review of use and harm*.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/264677/ACMD_ketamine_report_dec13.pdf
- Baumeister, D., Tojo, L. M., & Tracy, D. K. (2015). Legal highs: staying on top of the flood of novel psychoactive substances. *Ther Adv Psychopharmacol*, 5(2), 97-132.
<https://doi.org/10.1177/2045125314559539>
- Botanas, C. J., de la Peña, J. B., dela Peña, I. J., Tampus, R., Yoon, R., Kim, H. J., Lee, Y. S., Jang, C. G., & Cheong, J. H. (2015). Methoxetamine, a ketamine derivative, produced conditioned place preference and was self-administered by rats: Evidence of its abuse potential. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 133, 31-36.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.03.007>
- Drogforum. (2020).
- EMCDDA. (2023). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*.
<http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika Retrieved from
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 Retrieved from
http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-199958-om-forbud-mot-vissa_sfs-1999-58
- GIC. (2023). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Hill, S. L., & Thomas, S. H. L. (2009). What's new in... Toxicity of drugs of abuse. *Medicine*, 37(11), 621-626. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.08.009>
- Hofer, K. E., 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.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.11.018>
- Hondebrink, L., Kasteel, E. E., Tukker, A. M., Wijnolts, F. M., Verboven, A. H., & Westerink, R. H. (2017). Neuropharmacological characterization of the new psychoactive substance methoxetamine. *Neuropharmacology*, 123, 1-9.
- Irie, T., Yanase, Y., Demizu, Y., Usami, M., & Kikura-Hanajiri, R. (2022). Derivatives of methoxetamine and major methoxetamine metabolites potently block NMDA receptors. *J Pharmacol Sci*, 150(4), 233-243. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2022.09.005>
- Kokkinou, M., Ashok, A. H., & Howes, O. D. (2018). The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 23(1), 59-69. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.190>
- Li, Q., Man Chan, W., Rudd, J. A., Mei Wang, C., Lam, P. Y. H., Mun Wai, M. S., Wood, D. M., Dargan, P. I., & Yew, D. T. (2013). *Novel Psychoactive Substances*. Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/C2011-0-04205-9>
- Läkemedelsverket. (2023). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Retrieved from <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- Morris, H., & Wallach, J. (2014). From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs [10.1002/dta.1620]. *Drug Test. Anal.*, 6(7-8), 614-632.
<https://doi.org/10.1002/dta.1620>
- NADiS. (2023). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.

- NFC. (2023). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- PubChem. (2023). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2023). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Roth, B. L., Gibbons, S., Arunotayanun, W., Huang, X.-P., Setola, V., Treble, R., & Iversen, L. (2013). The ketamine analogue methoxetamine and 3- and 4-methoxy analogues of phencyclidine are high affinity and selective ligands for the glutamate NMDA receptor [10.1371/journal.pone.0059334]. *PLoS One*, 8(3), e59334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059334>
- SciFinder. (2023). <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- Tanaka, R., Kawamura, M., Mizutani, S., Hakamatsuka, T., & Kikura-Hanajiri, R. (2022). [Identification of Three Arylcyclohexylamines (MXPr, MXiPr, and DMXE) in Illegal Products]. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 142(6), 675-681. <https://doi.org/10.1248/yakushi.21-00235>
- TVL. (2023). Tullverkets laboratorium. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- UNODC. (2023). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- Wallach, J., Colestock, T., Cicali, B., Elliott, S. P., Kavanagh, P. V., Adejare, A., Dempster, N. M., & Brandt, S. D. (2016). Syntheses and analytical characterizations of N-alkyl-arylcyclohexylamines. *Drug Test Anal*, 8(8), 801-815. <https://doi.org/10.1002/dta.1861>
- Zhang, Y., Ye, F., Zhang, T., Lv, S., Zhou, L., Du, D., Lin, H., Guo, F., Luo, C., & Zhu, S. (2021). Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*, 596(7871), 301-305. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03769-9>