

Metylnaftidat (HDMP-26)⁶⁹

1. Namn, gatumamn, synonymer, CAS-nr

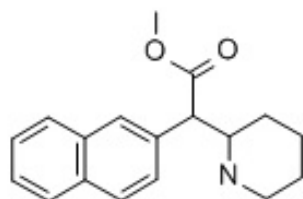
IUPAC: metylnaphthalen-2-yl(piperidin-2-yl)acetate

CAS: 1607459-83-5

Övrigt: methyl 2-(2-naphthyl)-2-(2-piperidyl)acetate, HDMP-28 (EMCDDA, 2015; Scifinder, 2015), metylnaftalen-2-yl(piperidin-2-yl)acetat

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₁₈ H₂₁ N O₂



Familje/Grupptillhörighet: Psykotropa substanser, piperidin

Strukturlika substanser: Metylfenidat som är listad, klass II, Narkotikakonventionen (UN) 1971 och 3,4-diklorometylfenidat samt etylfenidat som samtliga är klassificerade som narkotika i Sverige (EMCDDA, 2015; Scifinder, 2015).

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 283,36

Kokpunkt (°C): 419,1±20,0

Densitet (g/cm³): 1,123±0,06

Föreningar/blandningar: Detektion av förekomst som vitt pulver (EMCDDA, 2015; Scifinder, 2015). Substansen försäljs via internet i tablettform med innehållet 10mg metylnaftidat och som pulver med kostnaden £25 (idag ca 324 SEK) per gram (ACMD, 2015).

4. Framställning

Metoder för framställning av metylnaftidat finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (Davies, Hopper, Hansen, Liu, & Childers, 2004).

5. Verkningsmekanism/effekt

Substansen metylnaftidat är strukturellt relaterad till metylfenidat som är internationellt reglerad genom 1971 års psykotropkonvention. Metylnaftidat och metylfenidat uppvisar strukturella likheter och skiljer sig genom att ha en naftalen respektive en bensen ring (EMCDDA, 2015). I likhet med metylfenidat har metylnaftidat två kirala centra och kan förekomma som fyra möjliga stereoisomerer (Leonard, McCartan, White, & King, 2004).

Metylfenidat är ett potent läkemedel som bland annat används som psykostimulerande behandlingsmetod för ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder). Som läkemedel administreras racematet av metylfenidat som utgörs av lika delar D-metylfenidat och L-metylfenidat (threo-diastomerer) (FASS, 2014; Leonard et al., 2004). Både in vitro och in vivo studier med råttor som specie och de individuella enantiomererna av

⁶⁹ Uppgifterna är i sin helhet hämtade från Folkhälsomyndighetens klassificeringsdokument (dnr 02012-2015).

DL-threo-metylfenidat har visat att den huvudsakliga farmakologiska aktiviteten kan härledas till D-enantiomeren (2R,2'R) (Davies et al., 2004). Aktiviteten hos D-isomeren har visats var större än den för L-isomeren att inducera lokomotorisk aktivitet och hämma dopamin och noradrenalin återupptag (Leonard et al., 2004). Metylfenidat verkar huvudsakligen genom att hämma återupptaget av dopamin och noradrenalin (ACMD, 2015). Bland andra kända biverkningar med metylnaftidat så kan substansen orsaka beroende (FASS, 2014).

In vitro har metylnaftidat (threo-metylnaftidat) påvisats vara en potent hämmare av dopamin återupptag och binder med hög affinitet till SERT (Davies et al., 2004). Den ökade storleken på aryl gruppen (2-naftyl) hos substansen metylnaftidat jämfört med metylfenidat har konstaterats leda till en ökad bindningsaffinitet för dopamin transportören DAT (Axten, Krim, Kung, & Winkler, 1998). Det bekräftas även av en in silico studie att den ökade storleken på aryl gruppen hos metylnaftidat jämfört med metylfenidat leder till en förbättrad affinitet för DAT (Misra et al., 2010). Substansen metylnaftidat (threo-metylnaftidat) har konstaterats vara 15 gånger mer potent än metylfenidat (threo-metylfenidat). Erythro-metylnaftidat har in vitro påvisats binda selektivt till SERT (5-HT transportören) (Davies et al., 2004).

Substanser som ökar synaptiska koncentrationer av 5-HT har hävdats inte verkar själv-administrerande, även om undantag finns. Flera av de substanserna som traditionellt missbrukas inklusive kokain och amfetamin derivat som verkar på dopaminsystemet, binder även med hög affinitet till SERT respektive NET transportörerna. I en in vivo studie med psykostimulantia påvisades att kokain och tre kokain analoger samt metylfenidat och dess analog metylnaftidat har självadministrerande effekter hos rhesusapor (Macaca mulatta). I samma studie konstaterades att HDMP-29 (som till skillnad ifrån metylfenidat och metylnaftidat har en pyrrolidin-istället för piperidin ring) inte hade dessa effekter hos rhesusaporna, vilket antogs skulle kunna vara till följd av substansens oförmåga att öka de synaptiska koncentrationerna av dopamin. Hyperaktivitet och aptitminskande effekter konstaterades hos rhesusapor som självadministrerade metylnaftidat, metylfenidat och kokain (Lile et al., 2003). Det kan antas att den metylfenidat relaterade substansen metylnaftidat kan mediera effekter som liknar de för metylfenidat och etylfenidat (ACMD, 2015).

6. Exponeringssätt, missbruksdos

Användare har rapporterat intag av i doser kring 40-50mg med varierande administrationssätt; oralt, nasalt, intravenöst (Flashback, 2015).

7. Kombinationsmissbruk

Kombinationsintag av metylnaftidat och isopropylfenidat (Flashback, 2015).

8. Hälsorisker

Individuella risker

Metylfenidat kan orsaka beroende och har kända biverkningar såsom hjärtklappning, förändringar i humör, humörsvängningar eller personlighetsförändringar, utslag, klåda, känna sig ovanligt exalterad, överaktiv eller ohämmad (mani), se, känna eller höra saker som inte finns (tecken på psykos) m.fl. (FASS, 2014). Metylfenidat-relaterade nya

psykoaktiva substanser inklusive metyl-naftidat har psykoaktiva effekter som liknar de för metylfenidat och kan förväntas medföra liknade risker för användare (UNODC, 2015). Användare har rapporterat känslor av eufori, stimulerande effekter, ökat välbefinnande, att effekterna av substanser är att jämföra med kokain rus, ökad social förmåga (Flashback, 2015).

Folkhälsorisker

Beslag har gjorts inom EU. Information från expertnätverk och Internet visar att användning av substansen ökar. Med den spridning som finns inom EU kan det inte bortses från att bruket av metyl-naftidat 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	2013	2014	2015
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	-	-	-
Rättsmedicinalverket (RMV)	-	-	-
Tullverkets laboratorium (TVL)			
Giftinformationscentralen (GIC)	-	-	-

EMCDDA

Beslag har förekommit under år 2015 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). En temporär klassificering (temporary class drug order (TCDO)) av metylfenidat relaterade substanser, däribland metyl-naftidat har föreslagits i Storbritannien (ACMD, 2015).

13. Konventioner

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

14. Övrig information

-

15. Rekommendation

Substansen metyl-naftalen-2-yl(piperidin-2-yl)acetat 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 metylnaftalen-2-yl(piperidin-2-yl)acetat med kortnamn metylnaftidat (HDMP-28)

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. (2015). Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm. In H. OFFICE (Ed.).

Axten, J. M., Krim, L., Kung, H. F., & Winkler, J. D. (1998). A Stereoselective Synthesis of dl-threo-Methylphenidate: Preparation and Biological Evaluation of Novel Analogues. *The Journal of Organic Chemistry*, 63(26), 9628-9629. doi: 10.1021/jo982214t

Davies, H. M. L., Hopper, D. W., Hansen, T., Liu, Q., & Childers, S. R. (2004). Synthesis of methylphenidate analogues and their binding affinities at dopamine and serotonin transport sites. *Bioorg Med Chem Lett*, 14(7), 1799-1802. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.097>

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

FASS. (2014). Metylfenidat. Retrieved 2014-09-05, from <http://www.fass.se/LIF/substance?userType=2&substanceId=IDE4POC3U98BGVERT1>

Flashback. (2015). Hdmp-28 from <https://www.flashback.org/t2527875>

Leonard, B. E., McCartan, D., White, J., & King, D. J. (2004). Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol*, 19(3), 151-180. doi: 10.1002/hup.579

Lile, J. A., Wang, Z., Woolverton, W. L., France, J. E., Gregg, T. C., Davies, H. M., & Nader, M. A. (2003). The reinforcing efficacy of psychostimulants in rhesus monkeys: the role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharmacol Exp Ther*, 307(1), 356-366. doi: 10.1124/jpet.103.049825

Misra, M., Shi, Q., Ye, X., Gruszecka-Kowalik, E., Bu, W., Liu, Z., . . . Venanzi, C. A. (2010). Quantitative structure-activity relationship studies of threo-methylphenidate analogs. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(20), 7221-7238. doi: 10.1016/j.bmc.2010.08.034

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

UNODC. (2015). United Kingdom: UK temporarily bans five methylphenidate-related NPS - global increase of ethylphenidate observed from <https://www.unodc.org/LSS/Announcement?type=NPS>