

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 01900-2022
	Förslag överlämnat: 2022-06-16
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika	
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

2-(etylamino)-1-fenylpentan-1-on *med kortnamn* N-etylnorpentedron

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 2-(ethylamino)-1-phenyl-1-pentanone

Kemiskt namn: 2-(etylamino)-1-fenylpentan-1-on

Kortnamn: N-etylnorpentedron

CAS: 779974-89-9

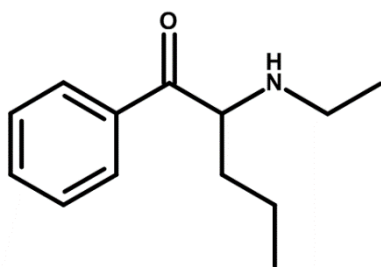
Övriga namn: NEP (används även ibland för N-etylpenlylon), NEPD, α -ethylaminopentiophenone, α -EAPP, α -EPP, N-etylpentadron

(EMCDDA, 2022; NFC, 2022; Scifinder, 2022; TVL, 2022)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturelika substanser

Summaformel: C₁₃H₁₉NO

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Kationer

Strukturlika substanser: Pyrovaleron (4'-metyl-2-(1-pyrrolidiny)valerofenon), alfa-PVP (1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-pentan-1-on), pentedron (1-fenyl-2-(metylamino)-pentan-1-on), N-etylhexedron (2-(etylamino)-1-fenylhexan-1-on) vilka är internationellt reglerade som narkotika genom 1971 års psykotropkonvention.

Till skillnad mot N-etylnorpentedron så har pyrovaleron och alfa-PVP en N-terminal pyrrolidingrupp stället för en N-etylgrupp. Pyrovaleron har dessutom en metylgrupp i para-position i fenylringen. Pentedron har en N-metylgrupp istället för en N-etylgrupp som hos N-etylnorpentedron. N-etylhexedron har en sex atomer lång kolkedja vilket är den enda skillnaden mot N-etylnorpentedron som har fem kol.

(EMCDDA, 2022; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54)*; Läkemedelsverket, 2022)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. N-etylnorpentedron har identifierats i pulver, kristaller, tabletter, vätska och växtmaterial.

Molekylvikt (g/mol): 205,30

Kokpunkt (°C): 306,0±25,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 0,965±0,06 (beräknad)

Föreningar/blandningar: N-etylnorpentedron har detekterats tillsammans med kationen 4F-alfa-PVP i en guldfärgad flytande produkt som försålts via internet (Uchiyama et al., 2014). En blandning av N-etylnorpentedron och N-etylheptedron har identifierats i vitt pulver. Även en blandning av N-etylnorpentedron och alfa-PHP har analyserats i beslag. Ett vitt pulver benämnt "Russian cocaine" visades innehålla N-etylnorpentedron, N-etylhexedron, 4Cl-alfa-PVP och 4-fluoroetylfenidat vid analys.

(EMCDDA, 2022; NFC, 2022; Scifinder, 2022; TVL, 2022).

4. Framställning

Syntes av N-etylnorpentedron finns beskriven i litteratur (Gaspar et al., 2018).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer och dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för N-etylnorpentedron.

- I *in vitro*-försök utvärderades N-etylnorpentedron med avseende på inhibering av de humana transportörerna för dopamin (DAT), serotonin (SERT) och noradrenalin (NET) med hjälp av celler som uttrycker respektive transportör. Resultaten visar att N-etylnorpentedron inhiberar transporten via DAT och NET fullständigt medan transporten via SERT inhiberas till >85%. De funktionella analyserna av N-etylnorpentedron visar att 50 % av maximal inhibering (IC_{50} -värde) av transport via DAT fås vid 26,6 nM, via SERT fås vid 4950 nM och via NET fås vid 156 nM. Resultaten betyder att N-etylnorpentedron är en potent upptagshämmare av framför allt dopamin och även av noradrenalin medan den inhiberande effekten på serotoninupptag var låg. Inhiberingskvoten DAT/SERT ($1/DAT\ IC_{50}$ dividerat med $1/SERT\ IC_{50}$) för N-etylnorpentedron är 186. DAT/SERT kvoten används vid bedömning av missbrukspotential och psykostimulerande effekt hos substanser som påverkar monoamintransportörerna. En låg kvot ger en entaktogen effekt medan en hög kvot, som för N-etylnorpentedron, är associerad med psykostimulerande effekter och en högre missbrukspotential (RMV, 2021).
- Kationerna pentedron, N-etylnorpentedron, alfa-PVP, N,N-dietylpentedron och alfa-PpVP som endast skiljer sig åt genom olika N-terminala substitutioner (metyl-, etyl-, pyrrolidin-, dietyl- respektive piperidin-) studerades med olika metoder för att undersöka sambandet mellan struktur och farmakologisk profil. I initiala *in vitro* försök på synaptosomer från råttjärna visades att alfa-PVP var den substans som var mest potent, 5 gånger mer potent än N-etylnorpentedron och alfa-PpVP och 10-20 gånger mer potent än de övriga, att inhibera upptaget av dopamin. Med hjälp av celler transfekterade med humana dopamin och serotonin transportörer (DAT respektive SERT) studerades kationernas upptagsinhibering av dopamin och serotonin. Koncentrationerna av respektive kation som gav 50 % av maximal inhibering (IC_{50}) beräknades och jämfördes sinsemellan. Alla substanserna visades vara potenta hämmare av dopaminupptag. Alfa-PVP var mest potent ($IC_{50}=0,03\mu M$) följd av alfa-PpVP och N-etylnorpentedron ($IC_{50}=0,06$ respektive $0,08\ \mu M$). Författarna noterar att potensen ökar med storleken på den N-terminala substituenten. Alla kationerna hade låg inhiberande aktivitet vid SERT ($IC_{50}>75\ \mu M$). Inhiberingskvoten DAT/SERT beräknades; pentedron 363, N-etylnorpentedron 1029 och övriga >2000. Affiniteten av substanserna till membranpreparationer av de transfekterade cellerna, visade att affiniteten till DAT var betydligt högre än till SERT för alla substanserna. Resultaten från de experimentella affinitetsstudierna korrelerade till *in silico* beräkningar av affinitet som utfördes genom molekylär dockning av substanserna till ligandbindande fickan i strukturmodell av DAT. Fördelningskoefficienten n-oktanol/vatten ($cLogP$) för substanserna hade en positiv korrelation till inhiberingskvoten DAT/SERT vilket indikerar att substansernas lipofilitet ökar den psykostimulerande effekten. *In vivo* djurförsök visade att N-etylnorpentedron inducerade psykostimulerande effekter och belöningseffekter i möss. Sammantaget betyder studiens resultat att N-etylnorpentedron är en potent upptagshämmare av dopamin. En hög DAT/SERT inhiberingskvot och resultat av djurförsök indikerar att N-

etylnorpentedron har psykostimulerande och beroendeframkallande effekter (Duart-Castells et al., 2021).

- I en struktur-aktivitetsstudie utvärderades farmakologiska effekter av sex katinoner, däribland N-etylnorpentedron. Alla de undersökta katinonerna var potenta inhibitorer av transport vid DAT medan den inhiberande aktiviteten var lägre vid SERT, vilket visades i *in vitro*-studier på transfekterade celler som uttrycker respektive transportör. Inhiberingskvoten DAT/SERT var högst för N-etylnorpentedron (>1000) följt av pentedron (666) medan kvoten för de metylendioxi-ringssubstituerade pentylon (45) och N-etylpentylon (51) var lägst. I frisättningsförsök (reverse transport) visades att alla katinonerna hade försumbar effekt på frisättning av dopamin vid DAT medan N-etylnorpentedron och 4-metylpentadron var de mest potenta vad gäller att framkalla frisättning av serotonin vid SERT. Förändringar av uttryck av gener (immediate early genes, IEGs), som kopplats till missbruk, undersöktes i dopaminerga områden i mushjärna efter en akut injektion av respektive substans. Det konstaterades ett samband mellan uppreglering av flera gener, däribland *c-fos* och *arc*, och selektivitet för upptagsinhibering vid DAT. I *in vivo* beteendestudier på möss visade resultaten att alla de undersökta katinonerna framkallade belöningseffekter och ökad motorisk aktivitet. Sammanfattningsvis så visade studien att N-etylnorpentedron är en potent upptagshämmare av dopamin och verkar även som frisättare av serotonin. Vidare ökade N-etylnorpentedron uttrycket av vissa gener i mushjärna som har kopplats till beroende. Beteendestudier på möss visade att substansen har stimulerande och beroendeframkallande effekter (Nadal-Gratacós et al., 2021).
- I en publicerad *fallrapport* beskrivs en fatal intoxication som involverar N-etylnorpentedron. En 22-årig man hittades sovande med andningsproblem två timmar efter intag av N-etylnorpentedron och cannabinoiden mepirapim och fördes till sjukhus. Kort efter ankomst fick han hjärtstopp och bekräftades vara död ungefär 3,5 timmar efter intag av drogerna. Blodserumkoncentrationerna var då för N-etylnorpentedron 3,1 ug/mL och för mepirapim 0,95 ug/mL. Obduktionen visade blodstockning i inre organ och gastrointestinal blödning. Dödsorsaken fastställdes som akut cirkulationssvikt orsakad av drogerna (Fujita et al., 2016).

Giftinformationscentralen har rapporterat fyra fall från sjukhus som kopplats till N-etylnorpentedron (GIC, 2022).

På drogforum beskriver användare av N-etylnorpentedron effekter som ökad energi, eufori och ökad könsdrift. Bland andra effekter nämns paranoia, ångest, synrubbning, hjärtrusning, hög puls och njursvikt som krävt sjukhusvård (Drogforum, 2022).

b) Grupp-specifika

Syntetiska katinoner är derivat av katinon, som är den substans som huvudsakligen ansvarar för de psykoaktiva effekterna av drogen khat (bladen från *Catha edulis*). Katinoner verkar stimulerande på det centrala nervsystemet huvudsakligen genom att interagera med monoamintransportörerna (DAT, SERT och NET) genom att hämma återupptaget av och/eller öka frisättningen av dopamin, serotonin och noradrenalin och därmed öka den synaptiska koncentrationen av dessa transmittorsubstanser. Vanliga konsekvenser vid bruk av katinoner är hjärt/kärlpåverkan som t.ex. takykardi och hypertension och psykiatriska/neurologiska komplikationer. Till de önskade effekterna hör ökad energi och könsdrift, ökade kognitiva förmågor samt eufori. Det kan förekomma skillnader mellan olika katinoners selektivitet för olika monoamintransportörer vilket ger skillnader i farmakologiska

effekter. Som exempel ger selektivitet för upptagshämning vid DAT ökad dopaminerg transmission vilket ökar den psykostimulerande effekten och medför en högre risk för missbruk och beroende.

(Luethi & Liechti, 2020; Soares et al., 2021)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2016-2017	2018	2019	2020	2021	2022 till juni
Nationellt forensiskt centrum	17 (pulver)	4 (pulver) 1 (vätska)	6 (pulver)	6 (pulver)	5 (pulver)	0
Tullverkets laboratorium	1 (pulver)	8 (pulver)	23 (pulver)	2 (pulver)	5 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket*	-	-	-	-	0	0
Giftinformationscentralen	1 (sjukhus)	0	2 (sjukhus)	0	1 (sjukhus)	0

*Rättsmedicinalverket har referens sedan februari 2021

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

Identifierad i Sverige första gången år 2016.

(GIC, 2022; NFC, 2022; RMV, 2022; TVL, 2022)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i mars 2014 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Österrike, Ungern, Slovenien, Tyskland, Grekland, Spanien, Storbritannien, Frankrike, Danmark, Norge, Slovakien, Italien, Luxemburg och Sverige).

(EMCDDA, 2022)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad 2013 hos UNODC. Har identifierats i Nordamerika, ett land i Sydamerika, fyra länder i Asien och ett land i Oceanien.

(UNODC, 2022)

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, tabletter, vätska och växtmaterial (EMCDDA, 2022; NFC, 2022; TVL, 2022).

Säljs som pulver, bland annat i kvantiteterna 1 mg och 0,5 kg (Webbshop, 2022).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om nasalt (ca 25-300 mg), oralt (ca 90 mg), rektalt (upp till 800 mg) och intravenöst (ca 200-400 mg) intag (Drogforum, 2022).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

–

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Det finns en fallrapport (se punkt 5) på en dödlig förgiftning efter intag av N-etylnorpedron och cannabinoiden mepirapim. Dödsorsaken fastställdes som akut cirkulationssvikt orsakad av drogerna (Fujita et al., 2016).

Giftinformationscentralen har rapporterat fyra fall från sjukhus kopplade till N-etylnorpedron (GIC, 2022).

På drogforum beskriver användare effekter som ökad energi, eufori och ökad könsdrift. Användare berättar också om negativa hälsoeffekter som paranoia, ångest, synrubbning, hjärtrusning, hög puls och njursvikt som krävt sjukhusvård (Drogforum, 2022).

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 katinoner (inklusive N-etylnorpedron) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av katinoner förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till katinoners potential för beroende och missbruk (NADiS, 2022).

10. Tillgänglighet

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

11. Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 23 augusti 2016.

Reglerad i Tjeckien, Danmark, Estland, Grekland, Frankrike, Cypern, Ungern, Polen, Slovenien, Finland och Turkiet (EMCDDA, 2022).

12. Övrig information

-

13.Rekommendation

Skäl

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), användares upplevelse (se punkt 5 och 9) och fallrapporter (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 N-etylnorpentadron kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka katinoner. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till substansen och dess potential för beroende och missbruk.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 2-(etylamino)-1-fenylpentan-1-on *med kortnamn* N-etylnorpentadron förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14.Notifiera EU-kommissionen

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

- Drogforum. (2022).
- Duart-Castells, L., Nadal-Gratacós, N., Muralter, M., Puster, B., Berzosa, X., Estrada-Tejedor, R., Niello, M., Bhat, S., Pubill, D., & Camarasa, J. (2021). Role of amino terminal substitutions in the pharmacological, rewarding and psychostimulant profiles of novel synthetic cathinones. *Neuropharmacology*, 186, 108475.
- EMCDDA. (2022). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. Inhämtat april 2022 från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Fujita, Y., Koeda, A., Fujino, Y., Onodera, M., Kikuchi, S., Niitsu, H., Iwasaki, Y., Usui, K., & Inoue, Y. (2016). Clinical and toxicological findings of acute intoxication with synthetic cannabinoids and cathinones. *Acute Medicine & Surgery*, 3(3), 230-236.
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54)*.
http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.
- Gaspar, H., Bronze, S., Oliveira, C., Victor, B. L., Machuqueiro, M., Pacheco, R., Caldeira, M. J., & Santos, S. (2018). Proactive response to tackle the threat of emerging drugs: Synthesis and toxicity evaluation of new cathinones. *Forensic Sci Int*, 290, 146-156.
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.07.001>
- GIC. (2022). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*, 1-49.
- Läkemedelsverket. (2022). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>

- Nadal-Gratacós, N., Alberto-Silva, A. S., Rodríguez-Soler, M., Urquizu, E., Espinosa-Velasco, M., Jäntschi, K., Holy, M., Batllori, X., Berzosa, X., Pubill, D., Camarasa, J., Sitte, H. H., Escubedo, E., & López-Arnau, R. (2021). Structure–Activity Relationship of Novel Second-Generation Synthetic Cathinones: Mechanism of Action, Locomotion, Reward, and Immediate-Early Genes [Original Research]. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.749429>
- NADiS. (2022). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2022). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- RMV. (2021). Rättsmedicinalverket.
- RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2022). Inhämtat april 2022 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- Soares, J., Costa, V. M., Bastos, M. d. L., Carvalho, F., & Capela, J. P. (2021). An updated review on synthetic cathinones. *Arch Toxicol*, 95(9), 2895-2940.
- TVL. (2022). Tullverkets laboratorium. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Uchiyama, N., Matsuda, S., Kawamura, M., Shimokawa, Y., Kikura-Hanajiri, R., Aritake, K., Urade, Y., & Goda, Y. (2014). Characterization of four new designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI indazole analog, α -PHPP and α -POP, with 11 newly distributed designer drugs in illegal products. *Forensic Science International*, 243, 1-13.
- UNODC. (2022). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Inhämtat april 2022 från <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- Webbshop. (2022).