

3-hydroxifenazepam

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

Ämnet

INN benämning: Ej tillämplig

IUPAC namn: 7-bromo-3-hydroxi-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on Andra kemiska namn:

7-bromo-5-(2-klorofenyl)-3-hydroxi-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

7-bromo-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Andra namn: 3-hydroxyphenazepam, 3-HOP, HPNZ, 3-oxyfenazepam

CAS nr: 70030-11-4

Läkemedelsberedningar

Namn: Ingen känd

Styrkor: Ej tillämplig

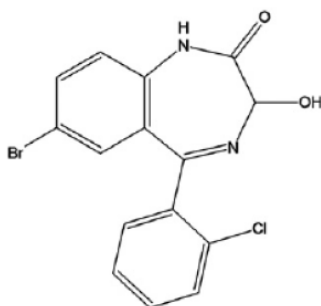
ATC-kod: Ej tillämplig

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: $C_{15}H_{10}BrClN_2O_2$

Stereoisomerer: Det finns inga stereoisomerer

Kemisk struktur:



(SciFinder, 2016)

Grupptillhörighet: benzodiazepiner

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: vitt pulver

Molekylvikt (g/mol): 365,61

Löslighet: Okänd

Smältpunkt (°C): Okänd

Kokpunkt (°C): Okänd

Densitet (g/cm³): Okänd

(EMCDDA, 2016) (SciFinder, 2016)

4. Framställning

Metoder för framställning av 3-hydroxifenazepam saknas i den engelskspråkiga vetenskapliga litteraturen men beskrivs enligt uppgift i

(Golovenko et al 1999). Det finns ingen känd illegal framställning av 3-hydroxifenazepam i Sverige enligt Polisen. Det finns heller inga uppgifter om att 3-hydroxifenazepam skulle användas som prekursor vid illegal tillverkning av narkotika. I (Pavlovskii et al 2015) beskrivs dock hur bl a 3-hydroxifenazepam kan användas som utgångsmaterial i syntesen av 3-arylamino-benzodiazepiner med analgetisk effekt.

5. Verkningsmekanismer, effekter

3-hydroxifenazepam är kemiskt strukturlik redan narkotikaförklarade benzodiazepiner såsom fenazepam och lorazepam. Benzodiazepiner verkar genom positiv allosterisk modulering av GABAA-receptorn vilket kan leda till hypnotiska, sedativa, anxiolytiska, muskelrelaxerande och antikonvulsiva effekter.

3-hydroxifenazepam har påvisats som en metabolit till benzodiazepinen fenazepam i hund, katt, mus, råtta och människa (Zherdev et al 1982). Efter administrering av fenazepam kan metaboliten 3-hydroxifenazepam detekteras i urin hos människa men sällan i blod, vilket den gör i flera djurarter (Zherdev et al 1982)(Kriiku et al 2012)(Maskell et al 2012)(Crichton et al 2015). Moderssubstanten fenazepam utvecklades i Sovjetunionen under 1970-talet och den mesta tillgängliga litteraturen om ämnet och dess metaboliter, inklusive 3-hydroxifenazepam, är på ryska och ukrainska. Fenazepam narkotikaförklarades i Sverige 2008, förteckning IV (Läkemedelsverkets diarium)(SFS 2008:743)(LVFS 2008:10) och kommer att inkluderas i förteckning IV i FN:s psykotropkonvention från 1971 i november 2016 (UN, CND Decision 59/7).

Farmakokinetiska och -dynamiska data för 3-hydroxifenazepam är svåra att hitta i den engelskspråkiga litteraturen. I en *in vitro*-studie har 3-hydroxifenazepam visats påverka GABAA-receptorrespons (EC50 10,3 nM) i jämförbar grad med de redan narkotikaförklarade benzodiazepinerna fenazepam och diazepam (EC50 6,1 nM respektive 13,5 nM) (Kopanitsa et al 2001)(WHO, 2015). I mus har fenazepam och 3-hydroxifenazepam visats passera blod-hjärnbarriären efter intraperitoneal, intravenös och transdermal administrering samt häva farmakologiskt inducerade toniska/kloniska kramper (Golovenko et al 2002)(Golovenko och Larionov, 2014).

Effekter av 3-hydroxifenazepam som rapporteras av rekreationsanvändare på Flashback är ångestdämpning, muskelavslappning, rus och insomning (Flashback.org).

6. Dokumenterad förekomst

Naturlig förekomst

Ingen känd

Medicinsk användning

3-hydroxifenazepam finns inte i godkända läkemedel, vare sig i Sverige eller i andra länder. Fenazepam finns i sju olika läkemedel i elva länder, dock inte i Sverige (WHO, 2015). Godkända indikationer för läkemedel med fenazepam är epilepsi, ångest och sömnstörningar.

Vetenskaplig användning

Det förekommer publikationer där 3-hydroxifenazepam studerats med avseende på farmakokinetiska och -dynamiska egenskaper. Merparten är *in vitro*-studier och på publikationsspråken ryska eller ukrainska. 3-hydroxifenazepam används också som markör för intag av modersubstansen fenazepam inom forensisk vetenskap (Crichton et al 2015)(Kriiku et al 2012).

Förekomst av missbruk

Nationellt forensiskt centrum rapporterar 22 ärenden under 2015 (första förekomst 2015-12-02) och 60 ärenden under första kvartalet under 2016.

Giftinformationscentralen rapporterar följande fyra fall:

- Ett fall med en man som tagit upp till 250 tabletter 2 mg. Medvetandepåverkad.
- Ett fall med en man som tagit 10 tabletter av okänd styrka. Förvirrad och yr.
- Ett fall med en man som tagit 10 tabletter 2 mg tillsammans med alkohol. Medvetandepåverkad och hög puls.
- Ett fall med en man som tagit ämnet tillsammans med fentanyl.
- Ett fall med en man som tagit en okänd mängd av ämnet tillsammans med en fentanylanalog.

Rättsmedicinalverket rapporterar fyra obduktionsärenden där ämnet påvisats i blod. Även andra droger detekterades i dessa fall. Under 2016 har 3-hydroxifenazepam detekterats i ca 90 urinprover. Även om fenazepam inte har påvisats i dessa ärenden kan det inte uteslutas att förekomsten av 3-hydroxifenazepam i en del av dessa fall härrör från ett intag av fenazepam. Det finns även ett fall av misstanke om drograttfylleri där 3-hydroxifenazepam påvisats i blod.

Tullverket har haft ett ärende 2016 med 49,9 g 3-hydroxifenazepam.

7. Exponeringsätt, doser

Exponeringsätt vid missbruk

Peroralt intag.

Missbruksdos

2-15 mg för ångestdämpning, muskelavslappning, ruseffekter och insomning enligt användarrapporter på Flashback (Flashback.org). Intag av över 100 mg har rapporterats (Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket).

Terapeutisk dos

Ej tillämplig

8. Kombinationsmissbruk

Giftinformationscentralen rapporterar tre fall där ämnet kombinerats med alkohol, fentanyl respektive en fentanylanalog (Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket).

9. Tillgänglighet för missbruk

3-hydroxifenazepam säljs på svenska nätshoppar i tablettform. Pris: 1-8 kr/mg.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

Individuella risker

Giftinformationscentralen har haft flera fall med 3-hydroxifenazepam och där symtom som medvetandepåverkan, förvirring, yrsel och hög puls noterats (Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket).

Folkhälso- och sociala risker

Okänt i nuläget.

11. Nuvarande kontrollstatus

3-hydroxifenazepam finns inte upptaget i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971.

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

7-bromo-3-hydroxi-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on med kortnamn 3-hydroxifenazepam rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekter jämförbara med redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Ämnet har kemisk strukturellighet med redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Missbruk rapporteras av Giftinformationscentralen och på diskussionsfora på internet.
- Nationellt forensiskt centrum har haft ett ökande antal ärenden gällande ämnet sedan 2015 och Tullverket har gjort fynd av ämnet under 2016.

14. Notifiera EU-kommissionen

Polisens ärendeutveckling och Tullverkets fynd gällande 3-hydroxifenazepam indikerar att missbruket av ämnet ökar i Sverige varför snabbspåret enligt direktiv 98/34 EG åberopas.

15. Referenser

Crichton, ML; Shenton, CF; Drummond, G; Beer, LJ; Seetohul, LN; Maskell, PD (2015). Analysis of phenazepam and 3-hydroxyphenazepam in post-mortem fluids and tissues. Drug Test. Analysis 7:926-936.

EMCDDA, 2016. 3-hydroxyphenazepam. Reporting form on new psychoactive drug.

Flashback.org. <https://www.flashback.org/t2628685>. Senaste åtkomst 2016-06-03.

Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket. mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh.

Golovenko, NY; Zinkovskii, VG; Yakubovskaya, LN (1999). Synthesis of radioactive isotope-labeled derivatives of 1,4-benzodiazepine and determination of the structure of their metabolites. Ukr Khim Zh 9:34-44.

Golovenko, NY; Larinov, VB; Kravchenko, IA; Ovcharenko, NV; Aleksandrova, AI (2002). Biokinetics of transdermal 3-hydroxyphenazepam. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 3:254-256.

Golovenko, NY; Larinov, VB (2014). Pharmacodynamical and neuroreceptor analysis of the permeability of the blood-brain barrier for derivatives of 1,4-benzodiazepine. *Neurophysiology*, 46(3):199-205.

Kriiku, P; Wilhelm, L; Rintatalo, J; Hurme, J; Kramer, J; Ojanperä, I (2012). Phenazepam abuse in Finland: Findings from apprehended drivers, post-mortem cases and police confiscations. *Forensic Science International* 220:111-117.

Kopanitsa, MV; Zhuk, OV; Zinovskiy, VG; Krishtal, OA (2001). Modulation of GABAA receptor-mediated currents by phenazepam and its metabolites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 354(1):1-8. Refererad i WHO (2015). Phenazepam Pre-review Report. Report on WHO Questionnaire for Review of Psychoactive Substances for the 37th meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECDD). Agenda item 5.8. Hämtat från http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf Senaste åtkomst 2016-06-03, kl 12.34.

LVFS 2008:10 Föreskrifter om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1997:12) om förteckningar över narkotika
Läkemedelsverkets diarium 369:2008/59126

Maskell, PD; De Paoli, G; Seetohul, LN; Pounder, DJ (2012). Phenazepam: the drug that came in from the cold. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 19:122-125.

Nationellt forensiskt centrum. Mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg.

Pavlovskii, VI; Ushakov, IY; Kabanova, TA; Khalimova, EI; Kravtsov, VK; Andronati, SA (2015). Synthesis and analgesic activity of 3-arylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 49(9):592-597.

Rättsmedicinalverket. Mejlkorrespondens med Maria Wikström.
SciFinder 2016,
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>, senaste åtkomst 18 mars 2016 kl 15:16

SFS 2008:743 Förordning om ändring i förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika
Tullverket. Mejlkorrespondens med Jenny Åberg, Tullverkets laboratorium.

United Nations, Commission on Narcotic Drugs, 59th session 18 march 2016. Decision 59/7. Återfinns i Läkemedelsverket diarium, dnr 4.1.2-2016-043594.

WHO (2015). Phenazepam Pre-review Report. Report on WHO Questionnaire for Review of Psychoactive Substances for the 37th meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECDD). Agenda item 5.8. Hämtat från http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf Senaste åtkomst 2016-06-03, kl 12.34.